

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

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Alfons Schnitzler

**Der Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation über dem
linken prämotorischen Cortex auf explizites motorisches
Lernen**

Dissertation

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

Vorgelegt von
Claire Schmitz-Justen
2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. phil. Bettina Pollok

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Jan Vesper

Für meine Eltern
und
meine Brüder

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, den funktionellen Beitrag des linken prämotorischen Cortex (PMC) für explizites motorisches Sequenzlernen zu untersuchen. Explizites motorisches Lernen bezeichnet den gezielten Erwerb von Bewegungen. Bildgebende Verfahren zeigen unter anderem eine erhöhte Aktivität im Bereich des PMC während expliziten motorischen Lernens. In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl.: *transcranial Direct Current Stimulation*, tDCS) die Exzitabilität des linken PMC moduliert. Die tDCS ist eine nicht-invasive Hirnstimulationsmethode, die durch eine vorübergehende neuronale Erregbarkeitsveränderung die Charakterisierung des Beitrags eines kortikalen Areals für eine bestimmte Funktion erlaubt. Hierbei wird schwacher Gleichstrom mit anodaler oder kathodaler Polarität über zwei Elektroden an der Kopfoberfläche appliziert. Während die anodale tDCS die Exzitabilität des stimulierten Areals erhöht, geht die kathodale mit deren Reduktion einher. Motorisches Lernen lässt sich in die initiale Akquisition und die sich daran anschließende Konsolidierungsphase unterteilen. Während die Akquisition dem Erwerb von Bewegungen dient, kommt es in der Konsolidierungsphase zur Festigung des Gelernten. In der vorliegenden Arbeit erlernten 18 gesunde, rechtshändige Probanden und Probandinnen mithilfe einer seriellen Reaktionszeitaufgabe (engl.: *Serial Reaction Time Task*, SRTT) eine Sequenz von acht Tastendrücken. Als Verhaltensmaß für den Lernverlauf wurde die Veränderung der Reaktionszeit über 20 Sequenzwiederholungen bestimmt. Die tDCS (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) wurde an drei Messterminen über dem linken PMC unmittelbar vor der Akquisitionsphase über einen Zeitraum von 10 Minuten appliziert. Zur Untersuchung der tDCS-Effekte auf die Konsolidierung wurden die Reaktionszeiten nach einer Stunde Pause und am nächsten Tag nach einer Schlafphase gemessen. Die Datenanalyse zeigte eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten im Verlauf der Akquisition als Ausdruck des motorischen Sequenzlernens. Allerdings zeigten sich weder signifikante Effekte der tDCS auf die Reaktionszeiten in der Akquisitionsphase noch auf die in der Konsolidierungsphase. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten nicht auf eine Beteiligung des PMC am expliziten motorischen Lernen hin.

SUMMARY

The present study investigates the functional contribution of the left premotor cortex (PMC) to explicit motor sequence learning. Explicit motor learning refers to the intended acquisition of a motor pattern. Neuroimaging data show increased activity in the area of the PMC during explicit motor learning suggesting its functional involvement. In the present study the functional contribution of the left PMC for explicit motor sequence learning was examined using transcranial direct current stimulation (tDCS). TDCS is a non-invasive brain stimulation method that allows to determine the functional contribution of a stimulated cortical area to a certain task due to temporary changes in neural excitability. To this end, weak direct current with either anodal or cathodal polarity is applied via two electrodes attached to the head's surface. While anodal tDCS increases the excitability of the stimulated area, cathodal tDCS yields its decrease. Motor learning is characterized by the initial acquisition followed by a subsequent consolidation of a newly learned motor pattern. In the present study 18 healthy, right-handed subjects explicitly learned the sequence of a serial reaction time task (SRTT). The change in response-time over 20 repetitions was determined as an estimation of motor learning. TDCS (anodal vs. cathodal vs. sham) was applied after a baseline response time measurement directly prior the acquisition of the motor sequence. After one hour and after over-night sleep reaction times were determined again in order to estimate the effects of tDCS on consolidation. The results showed a significant decrease in reaction times over the course of SRTT training indicating successful motor sequence learning. However, no significant effect of tDCS neither on reaction times during acquisition nor on subsequent trials during consolidation was found. The data do not support the hypothesis of a causal involvement of the left PMC in explicit motor learning.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BA	<i>Brodmann Areal</i>
dPMC	<i>dorsolateraler Prämotorischer Cortex</i>
EdA	<i>Ende der Akquisition</i>
EHI	<i>Edinburgh Händigkeit Inventar (engl.: Edinburgh Handedness Inventory)</i>
fMRT	<i>funktionelle Magnetresonanztomographie</i>
L.Q	<i>Lateralisationsquotient</i>
LTD	<i>Langzeit-Depression (engl.: long-term depression)</i>
LTP	<i>Langzeit-Potenzierung (engl.: long-term potentiation)</i>
M1	<i>Primärer motorischer Cortex</i>
MEP	<i>Motorisch evozierte Potenziale</i>
MRS	<i>Magnetresonanztomographie</i>
ms	<i>Millisekunden</i>
MW	<i>Mittelwert</i>
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartat</i>
NREM	<i>Non Rapid Eye Movement</i>
PET	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>
PFC	<i>Präfrontaler Cortex</i>
PMC	<i>Prämotorischer Cortex</i>
PPC	<i>Posteriorer parietaler Cortex</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SEM	<i>Standardfehler des Mittelwerts (engl.: standard error of the mean)</i>
SMA	<i>Supplementäres motorisches Areal</i>
SRTT	<i>Serielle Reaktionszeitaufgabe (engl.: serial reaction time task)</i>
TBS	<i>Theta-Burst-Stimulation</i>
tDCS	<i>Transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: transcranial Direct Current Stimulation)</i>
TMS	<i>Transkranielle Magnetstimulation</i>
vPMC	<i>ventraler Prämotorischer Cortex</i>

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung	1
1.1 Motorisches Lernen	1
1.2 Untersuchung motorischen Sequenzlernens	3
1.3 Phasen des motorischen Lernens und einflussnehmende Faktoren	4
1.4 Die Rolle des PMC für explizites motorisches Sequenzlernen	6
1.5 Nicht-invasive Hirnstimulation	7
1.5.1 tDCS	8
1.5.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	10
1.6 tDCS und die Rolle des PMC für motorisches Lernen	11
1.7 Ziele der Arbeit	12
2 Methoden	13
2.1 Probanden/innen	13
2.2 SRTT und Versuchsablauf	14
2.3 Lokalisation des linken PMC	17
2.4 tDCS	19
2.5 Datenauswertung	21
2.5.1 Akquisition	22
2.5.2 Konsolidierung.....	23
2.5.3 Explizites Lernen	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Reaktionszeiten	25
3.1.1 Akquisition	25
3.1.2 Konsolidierung.....	26
3.2 Explizites Lernen	28
4 Diskussion	30
4.1 Die Bedeutung des PMC für explizites motorisches Sequenzlernen	30
4.1.1 Induktion expliziten motorischen Lernens.....	31
4.1.2 Effekt der tDCS auf die Akquisition	32
4.1.3 Effekt der tDCS auf die Konsolidierung	32
4.1.4 Der Einfluss von Nachtschlaf auf <i>Offline-Improvement</i> und Stabilisierung.....	35
4.2 Explizites versus implizites motorisches Lernen	37
4.3 Limitationen	38
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick	39
5 Literaturverzeichnis	41
6 Danksagung	49

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1	An der Willkürmotorik beteiligte Cortexareale.....	3
Abb. 2	Darstellung der SRTT.....	15
Abb. 3	Schematische Darstellung des Versuchsablaufs.....	17
Abb. 4	Lokalisation des Zielareals im Standardgehirn	18
Abb. 5	Beispielhafte Elektrodenapplikation der tDCS	20
Abb. 6	Datenauswertung: Akquisition	22
Abb. 7	Datenauswertung: Konsolidierung.....	23
Abb. 8	Reaktionszeiten Sequenzlernen.....	26
Abb. 9	<i>Offline-Improvement</i> und Interferenzanfälligkeit	27
Abb. 10	Explizites Lernen – Anzahl korrekt reproduzierter Tastendrucke	29
Tab. 1	Abfolgen der zu erlernenden Achtersequenzen	15
Tab. 2	Reaktionszeiten sequentielle Bedingung	27
Tab. 3	Reaktionszeiten randomisierte Bedingung.....	28

1 Einleitung

1.1 Motorisches Lernen

Das Erlernen und die Aufrechterhaltung motorischer Fähigkeiten ist integraler Bestandteil alltäglicher Bewegungsabläufe. Der Begriff motorisches Lernen umfasst den gesamten Prozess vom initialen Erlernen bis hin zur Automatisierung eines Bewegungsmusters. Hierbei variiert die Komplexität der zu erlernenden Bewegungsmuster erheblich und reicht vom einfachen Zeigen auf einen Gegenstand bis hin zum Einstudieren einer aufwendigen Choreographie (Doyon, 2008; Halsband, 2014). Durch gezielte und wiederholte Übungen werden die Bewegungsmuster präziser, automatisierter und schließlich langfristig abrufbar (Dayan & Cohen, 2011; Luft & Buitrago, 2005). Das gespeicherte Bewegungsprogramm ist situationsabhängig anpassbar und unterliegt keinem starren Muster (Boutellier & Ulmer, 2007; Wolpert et al., 1995).

Gedächtnissysteme lassen sich in ein deklaratives und prozedurales System unterteilen (Cohen & Squire, 1980). Der Begriff deklaratives Wissen beschreibt das Wissen von Fakten und Daten und wird deshalb auch als Faktenwissen bezeichnet. Dem gegenüber steht das prozedurale Wissen, welches auch als Handlungswissen bezeichnet wird (Vidoni & Boyd, 2007). Motorisches Lernen, als Beispiel für den Erwerb prozeduralen Wissens, kann darüber hinaus in explizites und implizites Lernen unterteilt werden. Explizites Lernen bezeichnet den gezielten Erwerb von Wissen und Fähigkeiten. Während des expliziten motorischen Lernens wird sich deklarativen Wissens bedient und mittels prozeduralen Wissens umgesetzt (Vidoni & Boyd, 2007). Dem gegenüber steht das implizite motorische Lernen, bei welchem dem Lernenden weder der Inhalt des Gelernten noch die Tatsache, dass gelernt wird, bekannt ist. Eine messbare Verhaltensänderung, z. B. eine Abnahme von Reaktionszeiten, wird als Ausdruck des Lernens interpretiert (Gaschler, 2014; Nitsche et al., 2003; Savic & Meier, 2016). Ein Standardparadigma zur Induktion und Untersuchung motorischen Lernens ist die serielle Reaktionszeitaufgabe (engl.: *serial reaction time task*, SRTT,) (siehe Kapitel 1.2). Hierbei werden visuelle Reize in sequentieller und randomisierter Reihenfolge präsentiert. Allein in der sequentiellen Bedingung kommt es als Ausdruck des motorischen Lernens zu einer Abnahme der Reaktionszeiten. Um implizites Sequenzlernen zu induzieren, werden die

Probanden/innen nicht über die Existenz der Sequenz informiert. Zur Induktion von explizitem Sequenzlernen haben die Probanden/innen Kenntnis der Sequenz und können dieses deklarative Wissen einsetzen. Inwieweit beide Formen des motorischen Lernens sich gegenseitig beeinflussen, ist noch nicht vollständig geklärt. Kantak und Kollegen (2012a) vermuten, dass implizites und explizites motorisches Lernen in Konkurrenz zueinander stehen. Dahingegen gehen Vidoni und Boyd (2007) davon aus, dass die Kombination von impliziten und expliziten Informationen förderlich für motorisches Lernen sein könnte.

Neurowissenschaftliche bildgebende Arbeiten zeigen, dass motorisches Lernen mit Aktivitätsänderungen innerhalb eines komplexen Netzwerks aus Cortexarealen, dem Thalamus, den Basalganglien und dem Cerebellum einhergeht (Doyon et al., 2009a; Hardwick et al., 2013; Karni et al., 1995; Schünke et al., 2012). Mithilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnte gezeigt werden, dass implizites und explizites motorisches Lernen mit Aktivierungsveränderungen in unterschiedlichen Teilen dieses Netzwerks assoziiert sind (Honda et al., 1998). Während des expliziten Lernens zeigte sich eine verstärkte Aktivität des prämotorischen (PMC), posterioren parietalen (PPC) und präfrontalen Cortex (PFC) und des supplementären motorischen Areals (SMA). Demgegenüber ist implizites motorisches Lernen mit einer gesteigerten Aktivität in somatosensorischen Cortexarealen und dem primären motorischen Cortex (M1) assoziiert. Die an der Motorik beteiligten Cortexareale sind in **Abb. 1** schematisch dargestellt.

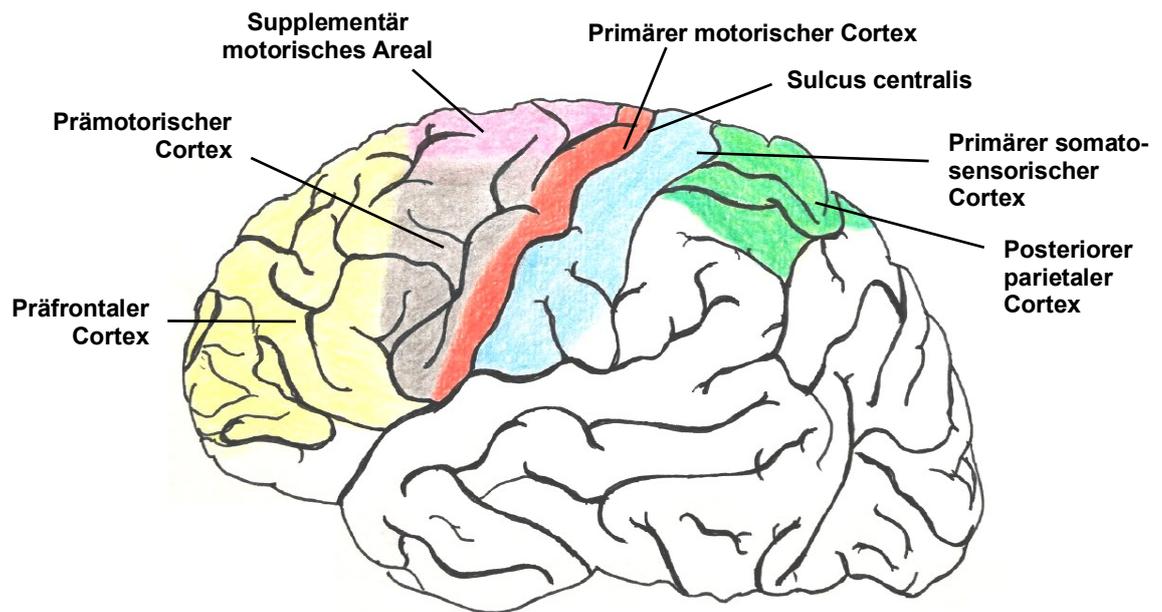


Abb. 1 An der Willkürmotorik beteiligte Cortexareale

Schematische Darstellung des menschlichen Gehirns in der Seitensicht. Farblich hervorgehoben sind die Cortexareale, die an der Steuerung der Willkürmotorik beteiligt sind.

1.2 Untersuchung motorischen Sequenzlernens

Ein etabliertes Paradigma zur Untersuchung des motorischen Sequenzlernens ist die SRTT, die von Nissen und Bullemer (1987) entwickelt wurde. Hierbei werden den Probanden/innen horizontal angeordnete Balken präsentiert, die ihre Farbe wechseln. Jedem Balken ist eine Taste einer Tastenbox zugeordnet. Die Aufgabe der Probanden/innen besteht darin, bei einem Farbwechsel die jeweils korrespondierende Taste so schnell wie möglich zu betätigen. Die Farbwechsel erfolgen entweder sequentiell, oder, als Kontrollbedingung, in randomisierter Reihenfolge. Als Ausdruck des motorischen Lernens kommt es im Verlauf der wiederholten Ausführung der Aufgabe zu einer Abnahme der Reaktionszeiten allein in der sequentiellen Bedingung.

Diese Methode eignet sich sowohl für die Induktion von impliziten als auch expliziten motorischen Lernvorgängen. Während beim impliziten Lernen die Probanden/innen keine Kenntnis von der Existenz der Sequenz haben, werden sie beim expliziten motorischen Sequenzlernen ausdrücklich darüber informiert, dass eine feste Abfolge vorliegt und darum gebeten diese Sequenzabfolge zu erlernen. Eine sich an die Akquisition anschließende Abfrage der

Sequenzabfolge der SRTT überprüft, ob die Probanden/innen die Sequenz wiedergeben können und somit explizit gelernt haben (Stagg et al., 2011c).

1.3 Phasen des motorischen Lernens und einflussnehmende Faktoren

Motorisches Lernen wird in eine Akquisitions- und eine Konsolidierungs-Phase unterteilt (Dayan & Cohen, 2011; Halsband, 2014; Luft & Buitrago, 2005). Die Akquisition umfasst das initiale Erlernen neuer Bewegungsmuster. In der frühen Phase der Akquisition tritt eine hohe Variabilität der motorischen Leistung auf. Zusätzlich erfordert die Durchführung dieser Bewegung eine erhöhte Konzentration und Aufmerksamkeit (Halsband, 2014). Im Verlauf des Lernprozesses verbessern sich zunehmend die Genauigkeit und die Schnelligkeit der Bewegungsausführung. Dennoch ist das neu erlernte Bewegungsmuster in dieser Phase noch fragil und durch eine interferierende Aufgabe störfähig. An die Akquisitionsphase schließt sich die Konsolidierungsphase an. Diese beginnt nach Beendigung des initialen Trainings und kann über Stunden bis Tage anhalten (Brashers-Krug et al., 1996; Fischer et al., 2002). Die Konsolidierung ist zum einen durch eine Stabilisierung und zum anderen durch eine weitere Verbesserung des, in der Akquisitionsphase gelernten, Bewegungsmusters gekennzeichnet. Die Stabilisierung ist durch eine verminderte Anfälligkeit gegenüber interferierenden Bedingungen gekennzeichnet und wird als verringerte Interferenzanfälligkeit bezeichnet (Brashers-Krug et al., 1996; Robertson, 2009; Walker, 2005). Die über die initiale Akquisition hinausgehende Verbesserung der Bewegungsausführung nach der Trainingspause wird als *Offline-Improvement* bezeichnet und wird als Hinweis darauf interpretiert, dass sich die dem Lernen zugrundeliegenden neuroplastischen Prozesse auch in den Trainingspausen fortsetzen (Robertson et al., 2004a; Walker, 2005). Der Begriff Konsolidierung wurde Ende der 1890er Jahre von Müller und Pilzecker etabliert. Diese ließen Probanden/innen eine Liste von Nonsenswörtern auswendig lernen und untersuchten anschließend, inwiefern eine interferierende Bedingung Einfluss auf den Lernerfolg hatte. Als Interferenz diente eine weitere Liste mit Nonsenswörtern. Die Ergebnisse

zeigten, dass eine interferierende Bedingung unmittelbar nach dem Lernen mit einem signifikant schlechteren Wiederabruf der initial gelernten Liste einherging. Dieser Effekt wurde geringer, wenn die interferierende Bedingung mit einem zeitlichen Abstand zur initial gelernten Liste erfolgte. Diese Beobachtung gilt als erster Hinweis darauf, dass neu erlernte Wissensinhalte zunächst in einem labilen Zustand vorliegen und erst mit der Zeit stabilisiert werden (Lechner et al., 1999). Der Grad der Konsolidierung variiert in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren. Neben den gezeigten Effekten interferierender Bedingungen spielt die Art der Lernaufgabe, der Zeitabstand zwischen den Übungssitzungen und die An- bzw. Abwesenheit von Schlaf eine Rolle (Brashers-Krug et al., 1996; Kantak et al., 2012b; Reis et al., 2008).

Insbesondere Schlaf scheint einen positiven Effekt auf das *Offline-Improvement* von explizit gelernten motorischen Fertigkeiten zu haben (siehe Übersichtsarbeit von King et al. (2017)). In der Literatur zeigte sich ein überwiegend positiver Effekt von Schlaf auf explizites motorisches Sequenzlernen (Doyon et al., 2009b; Fischer et al., 2002; Robertson et al., 2004b; Walker et al., 2002). Nachtschlaf nach dem Lernen einer SRTT ging mit einer signifikanten Abnahme der Reaktionszeiten einher. Das Ausmaß der Verbesserung schien hierbei mit dem Ausmaß von Non-Rapid-Eye-Movement-Schlaf (NREM) zu korrelieren (Robertson et al., 2004b). Dahingegen zeigte sich nach einer 12-stündigen Wachzustands-Phase keine signifikante Verbesserung der Reaktionszeiten. Bei Probanden/innen die den motorischen Ablauf dahingegen nur implizit erlernten, trat *Offline-Improvement* sowohl nach einer Schlafphase, als auch nach der 12-stündigen Wachphase auf (Robertson et al., 2004b). Doyon und Kollegen (2009b) untersuchten außerdem, ob der Zeitpunkt des Schlafs einen möglichen Unterschied auf die Konsolidierung einer expliziten motorischen Sequenz haben könnte. Hierbei zeigte sich sowohl nach Schlaf, der sich direkt an das Training anschloss, als auch nach Schlaf fünf Stunden nach dem Training, ein positiver Effekt auf die Reaktionszeiten. Die Ergebnisse sind im Einklang mit weiteren Arbeiten, die einen positiven Effekt von Schlaf auf die Konsolidierung zeigen konnten (King et al., 2017; Schonauer et al., 2015). Einen Hinweis für einen positiven Effekt einer zeitnahen Schlafphase auf die Konsolidierung fanden Albouy und Kollegen (2016). In ihrer Studie zeigten sie, dass eine Schlafphase

die Interferenzneigung einer neu erlernten motorischen Sequenz reduziert, wenn diese unmittelbar im Anschluss an das Training der Aufgabe erfolgte. Zusammenfassend weisen diese Daten darauf hin, dass Schlaf die Konsolidierung explizit erlernter Inhalte zu fördern scheint. Ob es für diesen förderlichen Effekt ein kritisches Zeitfenster gibt, ist bislang noch unklar.

1.4 Die Rolle des PMC für explizites motorisches Sequenzlernen

Die Ausführung selbst einfacher Bewegungen erfordert die zeitgenaue Interaktion verschiedener Hirnareale (Hardwick et al., 2013; Schünke et al., 2012). Während der M1 wahrscheinlich insbesondere für die Bewegungsausführung, -akquisition und frühe Konsolidierung implizit erlernter Bewegungen eine Rolle spielt (Muellbacher et al., 2002; Nitsche et al., 2003; Wilkinson et al., 2010; Yokoi et al., 2018; Yokoi & Diedrichsen, 2019), scheint der PMC eine Schnittstelle zwischen der Handlungsplanung und -ausführung darzustellen und ist mit der Planung und Auswahl komplexer motorischer Programme assoziiert (Hardwick et al., 2013; Ohbayashi et al., 2003). Der PMC entspricht Brodmanns zytoarchitektonischem Areal 6 (BA 6) und ist Teil des Frontalhirns. Er erhält u.a. Afferenzen aus dem PFC, sowie dem PPC und projiziert Efferenzen zum M1, welcher den motorischen Befehl an die Pyramidenbahn und weiter an die Motoneurone vermittelt (Rathelot & Strick, 2009). Darüber hinaus zeigte sich bei Primaten, dass der PMC über direkte corticospinale Projektionen zu den Neuronen des Rückenmarks, insbesondere zu Neuronen, die in die Motorik der Hand involviert sind, verfügt (Dum & Strick, 2002). Der PMC lässt sich in einen ventralen (vPMC) und einen dorsolateralen (dPMC) Anteil gliedern. Der dPMC erhält visuelle und somatosensorische Informationen aus parietalen Cortexarealen und scheint daher eine Rolle für die Auswahl eines Bewegungsprogramms und die Bewegungskontrolle zu spielen (Kantak et al., 2012b; Ohbayashi et al., 2003). Der vPMC stellt zusammen mit BA44 einen Teil des Spiegelneuronen-Systems dar. Dieses ist während der Ausführung und der Beobachtung von Bewegungen aktiviert und hat eine zusätzliche, herausragende Relevanz für die Auge-Hand-Koordination (Binkofski & Buccino, 2006; Kantak et al., 2012b).

Im Rahmen von explizitem motorischen Lernen zeigte sich wiederholt eine Aktivitätssteigerung im Bereich des PMC (Grafton et al., 1995; Hazeltine et al., 1997; Honda et al., 1998). Eine quantitative Metaanalyse funktioneller Bildgebungsverfahren von Hardwick und Kollegen (2013) unterstützt diese Beobachtung, indem sie konsistent eine Aktivierung des PMC während motorischen Lernens zeigt. Mittels PET untersuchten Shadmehr und Kollegen (1997) die regionale, cerebrale Durchblutung bei Probanden/innen, die ein motorisches Bewegungsmuster erlernten. Hierbei zeigte sich, innerhalb sechs Stunden nach Beendigung des Trainings, eine Verschiebung der Aktivierungsmaxima von präfrontalen Arealen hin zum PMC, PPC und Cerebellum.

Zusammengefasst lässt sich vermuten, dass der PMC in explizites motorisches Lernen involviert ist. Die Arbeit von Shadmehr und Kollegen (1997) legt zudem die Hypothese nahe, dass der PMC insbesondere relevant für die Konsolidierung eines Bewegungsmusters sein könnte. Maquet (2000) stellte außerdem nach implizitem motorischen Sequenzlernen eine Aktivitätssteigerung innerhalb des PMC während des Rapid-Eye-Movement- (REM-) Schlafs fest. Im nachfolgenden Abruf zeigte sich eine weitere Verbesserung der Reaktionszeiten als Ausdruck von *Offline-Improvement*, welche mit der gesteigerten Aktivität des PMC während des Schlafs im Zusammenhang stehen könnte. Darüber hinaus wurde in einem weiteren Experiment beim erneuten Abruf einer neu erlernten motorischen Sequenz nach einer Schlafphase eine PMC-Aktivitätsabnahme gezeigt (Fischer et al., 2005). Diese wurde als Hinweis auf eine verminderte Notwendigkeit zur kortikalen Kontrolle der Bewegungsausführung interpretiert und damit, als mögliches Korrelat für Stabilisierung, als ein Maß der Konsolidierung. Die Ergebnisse dieser Arbeiten legen die Hypothese nahe, dass der PMC relevant für die schlafabhängige Konsolidierung sein könnte.

1.5 Nicht-invasive Hirnstimulation

Bildgebende Verfahren, wie etwa die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), erlauben die Identifizierung von

Hirnarealen, die an einer bestimmten Aufgabe beteiligt sind. Allerdings geben sie keine oder nur eine eingeschränkte Auskunft über deren kausale Beteiligung. Nicht-invasive Hirnstimulationsmethoden erlauben über eine Modulation der Exzitabilität kortikaler Areale eine Abschätzung der funktionellen Relevanz eines stimulierten Areals für eine bestimmte Aufgabe. Darüber hinaus eröffnen sie die Möglichkeit, die Leistung, z.B. motorisches Lernen, zu modifizieren (Reis et al., 2008).

1.5.1 tDCS

Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: *transcranial Direct Current Stimulation*, tDCS) ist eine nicht-invasive, schmerzlose Hirnstimulationsmethode, welche die reversible Modulation der kortikalen Exzitabilität erlaubt. Nebenwirkungen der tDCS sind insgesamt sehr selten. Dabei handelt es sich am ehesten um kribbelnde oder brennende Irritationen im Bereich der Haut unterhalb der Stimulationselektroden, Kopfschmerzen und Müdigkeit. Schwere Nebenwirkungen wurden bisher nicht berichtet (Antal et al., 2017). Die Methode gilt unter Beachtung der Sicherheitskriterien als nebenwirkungsarm (siehe Übersichtsarbeit von Bikson et al. (2016)). Wichtige Ausschlusskriterien für die Anwendung sind neben der Einnahme zentralnervös wirksamer Medikamente, Herz- oder Hirnschrittmacher, neurologische, psychiatrische oder schwere internistische Erkrankungen, insbesondere das Vorliegen einer Epilepsie in der eigenen oder familiären Krankengeschichte.

Der den tDCS-Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist vermutlich eine Modulation des Ruhemembranpotentials (Nitsche & Paulus, 2000; Stagg et al., 2011c; Stagg & Nitsche, 2011). Während der tDCS wird mittels zweier Schwammelektroden ein konstanter, schwacher Gleichstrom auf die Kopfhaut appliziert. Die Exzitabilität der Neurone kann hierdurch um bis zu 40 % kurzfristig verändert werden (Liebetanz et al., 2002; Nitsche & Paulus, 2000). Im Gegensatz zur transkraniellen Magnetstimulation (TMS) kommt es während der tDCS nicht zur Auslösung eines Aktionspotentials. Der Stimulationseffekt hängt von der Polarität der tDCS ab. Die anodale tDCS geht vermutlich mit einer neuronalen Depolarisation und einer erhöhten Exzitabilität einher und die kathodale tDCS mit

einer Hyperpolarisation und damit mit einer verringerten Exzitabilität (Nitsche & Paulus, 2000; Purpura & McMurtry, 1965). Es gibt Hinweise darauf, dass die tDCS zudem Einfluss auf die kortikale Plastizität hat, indem synaptische Verbindungen zwischen Neuronen moduliert werden (Fritsch et al., 2010; Liebetanz et al., 2002; Stagg et al., 2011a). Daher können sich auch nach Beendigung der Stimulation Effekte zeigen, die je nach Dauer und Intensität der tDCS variieren (Stagg & Nitsche, 2011). Der Mechanismus, der dem über die eigentliche Stimulation hinausgehenden Effekt zugrunde liegt, ist noch nicht vollständig geklärt. Pharmakologische und Magnetresonanztomographie-(MRS) Studien lassen jedoch vermuten, dass es bei anodaler und kathodaler Stimulation zu Veränderungen der synaptischen Plastizität kommt und hieraus veränderte Neurotransmitterwirkung resultieren (Liebetanz et al., 2002; Nitsche et al., 2004; Stagg et al., 2011a; Stagg et al., 2011b). Die neuroplastischen Effekte der anodalen tDCS lassen sich vermutlich auf eine Modulation des glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-) Rezeptors zurückführen. In Experimenten, in denen anodale tDCS verwendet wurde, konnte die erhöhte kortikale Exzitabilität durch die Gabe eines NMDA-Rezeptorantagonisten beendet, und durch die Gabe eines Rezeptoragonisten prolongiert werden (Liebetanz et al., 2002; Nitsche et al., 2004). NMDA-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle als Mediator in der Langzeit-Potenzierung- (engl.: *long-term potentiation*, LTP) und Langzeitdepression-ähnlichen Prozessen (engl.: *long-term depression*, LTD) innerhalb motorischer Cortexareale (Hess & Donoghue, 1996; Hess et al., 1994; Iriki et al., 1989). LTP und LTD sind Formen synaptischer Plastizität und scheinen eine wichtige Rolle für motorisches Lernen einzunehmen (siehe Übersichtsarbeit von Cooke et al. (2006), (Rioul-Pedotti et al., 2000)). Daher liegt die Annahme nahe, dass die tDCS durch Wirkung auf NMDA-Rezeptoren, LTP- und LTD-ähnliche Prozesse induzieren kann und somit eine geeignete Methode zu sein scheint, motorisches Lernen zu hemmen oder zu fasilitieren. Diese Annahme steht im Einklang mit Studien, die einen modulierenden Effekt von tDCS über dem M1 auf motorisches Lernen zeigten (Hashemirad et al., 2016; Nitsche et al., 2003; Reis et al., 2008; Stagg & Nitsche, 2011). Die Applikation anodaler tDCS zeigte sowohl einen förderlichen Effekt auf die Akquisition als auch auf die frühe Konsolidierung (Hashemirad et al., 2016; Nitsche et al., 2003; Rumpf et al., 2017; Savic & Meier, 2016). Es ist denkbar, dass die Applikation von anodaler tDCS

vor dem Erlernen einer expliziten motorischen Sequenz neurophysiologische Prozesse bahnen kann, die im Verlauf zu einer Verbesserung der Konsolidierung führen.

1.5.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Eine weitere nicht-invasive Hirnstimulationsmethode ist die TMS, bei der elektromagnetische Impulse eingesetzt werden. Hierfür wird eine Magnetspule tangential auf dem Schädel aufgelegt und ein kurzer, elektromagnetischer Impuls appliziert, der zur Depolarisation schädelnaher Neurone führt. Bei der überschwelligsten Stimulation lassen sich motorisch evozierte Potentiale (MEP) auslösen, deren Amplitude als Maß für die Exzitabilität des M1 interpretiert werden (Barker et al., 1985; Reis et al., 2008). Die repetitive TMS (rTMS) erlaubt ähnlich wie die tDCS eine Modulation der kortikalen Exzitabilität, die auch nach Ende der Stimulation nachweisbar ist (Pascual-Leone et al., 1994). Bei einer Stimulationsfrequenz von 1 Hz kommt es zu einer Abnahme der Exzitabilität, wohingegen eine Frequenz ab 5 Hz mit deren Zunahme einhergeht (Pascual-Leone et al., 1994). Die Effekte der rTMS variieren jedoch interindividuell stark und hielten selten länger als 30 Minuten an (Huang et al., 2005; Maeda et al., 2000). Um Langzeitpotenzierung zu induzieren, applizierten Huang und Rothwell (2004) mehrere, kurze rTMS-Salven als sogenannte Theta-Burst-Stimulation (TBS) mit einer Frequenz von 50 Hz über dem M1. Hierbei zeigten sich anhaltende Effekte auf die M1-Exzitabilität, die bis zu 60 Minuten nach der Stimulation nachweisbar waren (Huang & Rothwell, 2004). In nachfolgenden Studien konnte ein inhibierender Effekt der TBS auf motorisches Lernen gezeigt werden, wenn diese kontinuierlich appliziert wurde und eine fazilitierende Wirkung, bei intermittierender Applikation (Huang et al., 2005; Jelic et al., 2015; Suppa et al., 2016; Teo et al., 2011; Wilkinson et al., 2010). Insgesamt sind die neurophysiologischen Grundlagen der TBS noch nicht vollständig verstanden. Daher sind potenzielle Risiken nur eingeschränkt abschätzbar.

Während ein Vorteil der TMS gegenüber der tDCS die höhere Fokalität der Stimulationseffekte ist, stellt die erschwerte Verblindung hinsichtlich der

Stimulationsart (z.B. 1 Hz vs. 5 Hz) einen Nachteil dar. Bei Abgabe eines Impulses über die Magnetspule entstehen Geräusche und sensorische Reize, die im Falle einer Scheinstimulation imitiert werden müssen. Eine Verblindung der Probanden/innen ist nur durch einen hohen technischen Aufwand möglich (Levkovitz et al., 2015; Mennemeier et al., 2009; Nitsche et al., 2008; Sandrini et al., 2011). Daher wird in der Praxis in der Regel ein anderer Stimulationsort als Kontrollbedingung gewählt.

1.6 tDCS und die Rolle des PMC für motorisches Lernen

Die Wirkung der tDCS scheint neben der Polarität (anodal vs. kathodal) auch abhängig von einer Vielzahl weiterer Faktoren zu sein, wie beispielsweise dem Zeitpunkt, der Dauer und dem Ort der Stimulation (Nitsche et al., 2010; Nitsche & Paulus, 2000; Reis et al., 2008; Savic & Meier, 2016). Vorausgehende Arbeiten liefern Evidenz für die Annahme, dass der M1 wahrscheinlich in die Akquisition und frühe Konsolidierung eines implizit erlernten Bewegungsablaufs involviert ist (Muellbacher et al., 2002; Nitsche et al., 2003; Reis et al., 2008; Savic & Meier, 2016; Wilkinson et al., 2010). Der PMC scheint vor allem eine Rolle für die Konsolidierung von Bewegungsmustern zu spielen (Boyd & Lindsell, 2009; Focke et al., 2017; Kantak et al., 2012a; Nitsche et al., 2010; Nitsche et al., 2003). So konnte unter Verwendung exzitatorischer 5 Hz rTMS über dem dPMC ein verbessertes *Offline-Improvement* nach einer Schlafphase gezeigt werden (Boyd & Lindsell, 2009). Nitsche und Mitarbeiter (2010) konnten einen Effekt einer PMC-Stimulation auf den Abruf einer erlernten Bewegungssequenz zeigen, wenn die tDCS während der REM-Schlafphasen appliziert wurde. Die Daten legen eine Bedeutung des PMC insbesondere für die schlafabhängige Konsolidierung nahe. Nach expliziten motorischen Sequenzlernen scheint Schlaf insbesondere eine fördernde Wirkung auf das *Offline-Improvement* zu haben (siehe Übersichtsarbeit von King et al. (2017); (Fischer et al., 2002; Robertson et al., 2004b)).

Diese Daten legen die Hypothese nahe, dass die Applikation anodaler tDCS über dem PMC vor dem expliziten Erlernen einer motorischen Sequenz einen

fazilitierenden Effekt auf die schlafabhängige Konsolidierung, insbesondere das *Offline-Improvement*, haben könnte. Für die Akquisition einer motorischen Sequenz scheint der PMC dahingegen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (Boyd & Lindsell, 2009; Kantak et al., 2012a; Nitsche et al., 2010; Nitsche et al., 2003).

1.7 Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht in der Beurteilung der funktionellen Bedeutung des linken PMC für explizites motorisches Lernen. Genauer geht die Arbeit den Fragen nach, (i) ob der PMC einen differenziellen Beitrag zur Akquisition und / oder Konsolidierung einer explizit erlernten motorischen Sequenz leistet und (ii) inwieweit Schlaf einen möglichen Effekt der tDCS auf die Konsolidierung beeinflusst.

In dieser Arbeit wurde, anders als in vorherigen Arbeiten, das explizite motorische Sequenzlernen untersucht. Eine neurowissenschaftliche bildgebende Arbeit zeigt während expliziten motorischen Lernens eine verstärkte Aktivität des PMC (Honda et al., 1998). Ob und inwieweit der PMC kausal in motorisches Sequenzlernen involviert ist, kann durch diese Verfahren jedoch nicht geklärt werden. Sollte der PMC spezifisch an der Konsolidierung einer Bewegungssequenz beteiligt sein, sollte eine Modulation der PMC Exzitabilität keine signifikanten Effekte auf die Akquisition haben, wohl aber auf die Konsolidierung.

Zudem soll der Frage nach der Bedeutung von Schlaf für explizites motorisches Lernen nachgegangen werden. Unter der Annahme, dass der PMC kausal am expliziten motorischen Lernen (Grafton et al., 1995; Hazeltine et al., 1997; Honda et al., 1998) und insbesondere an der schlafabhängigen Konsolidierung (Boyd & Lindsell, 2009; Maquet, 2000; Nitsche et al., 2010) beteiligt ist und die anodale tDCS LTP-ähnliche Prozesse bahnt (Nitsche et al., 2004; Nitsche & Paulus, 2000; Stagg & Nitsche, 2011), sollte die anodale tDCS über dem linken PMC die Konsolidierung einer zuvor gelernten Bewegungssequenz fazilitieren.

2 Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt anodaler und kathodaler tDCS über dem linken PMC auf explizites motorisches Sequenzlernen bei Rechtshändern untersucht. Neben den Effekten auf die Akquisition, wurde der Effekt der tDCS auf die Konsolidierung nach einer Stunde und am nächsten Tag nach einer Schlafphase charakterisiert.

2.1 Probanden/innen

Die Stichprobe bestand aus 18 gesunden, freiwilligen Probanden/innen (9 Frauen und 9 Männer) im Alter zwischen 19 und 32 Jahren. Das mittlere Alter betrug $24,83 \text{ Jahre} \pm 0,89 \text{ Jahre}$ (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts [MW \pm SEM]). Die Rechtshändigkeit aller Probanden/innen wurde mittels Edinburgh Händigkeit Inventars (engl.: *Edinburgh Handedness Inventory*, EHI, Oldfield, 1971) formal getestet. Der mittlere Lateralisationsquotient (L.Q.) betrug $94,44 \pm 1,85$. Alle Probanden/innen lagen über dem Cut-Off- Maß von 60 für Rechtshändigkeit. Bei den Probanden/innen handelte es sich um Studierende der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Messung waren neurologische, psychiatrische oder schwere internistische Erkrankungen, insbesondere Epilepsie in der eigenen oder familiären Krankengeschichte. Weitere Ausschlusskriterien waren die Einnahme von zentralnervös wirksamen Medikamenten, Metallimplantate, wie Herz- oder Hirnschrittmacher, oder das Bestehen einer Schwangerschaft. Zudem wurden Probanden/innen ausgeschlossen, die in den letzten zwei Jahren aktiv ein Musikinstrument spielten, um Vorerfahrungen in der Ausführung sequentieller Fingerbewegungen als mögliche Störgröße zu minimieren. Vor Beginn des Experiments wurden alle Probanden/innen durch die Versuchsleiterin aufgeklärt und gaben im Anschluss daran ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und zur Verwendung der Daten. Ein entsprechendes Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf lag vor (Studiennummer 3347, Amendment vom 5.11.2014). Hinsichtlich des genauen Ziels des Experiments und der Stimulationsbedingung

waren die Probanden/innen verblindet. Ihnen wurde mitgeteilt, dass es sich um eine Studie handele, die sich mit explizitem motorischem Lernen beschäftige. Nach Abschluss der individuellen Datenerhebung wurden die Probanden/innen über die genauen Ziele des Experiments und die Stimulationsbedingungen informiert. Es wurde außerdem die Dauer des Nachtschlafs, jeweils vor jedem Messtermin, als möglicher Einflussfaktor erfragt. Vor der anodalen tDCS schliefen die Probanden/innen im Durchschnitt $7,49 \pm 0,31$ Stunden und vor dem 2. Abruf am nächsten Tag im Mittel $7,31 \pm 0,32$ Stunden. Die durchschnittliche Schlafdauer vor der kathodalen Stimulation betrug $6,97 \pm 0,38$ Stunden und am nächsten Tag $7,32 \pm 0,30$ Stunden. Vor der Scheinstimulation lag die Schlafdauer bei $7,57 \pm 0,22$ Stunden und $7,38 \pm 0,36$ Stunden vor dem 2. Abruf. Die Schlafdauer unterschied sich nicht signifikant zwischen den Messterminen ($F(5, 85) = .502, p = .774, \eta^2 = .029$).

2.2 SRTT und Versuchsablauf

Die SRTT wurde mittels einer Leinwandprojektion dargeboten, welche mit E-Prime® 2.0 (Psychology Software Tools, Inc., Sharpsburg, USA) generiert, und präsentiert wurde. Während des Experiments befanden sich die Probanden/innen in aufrechter Sitzposition im Abstand von 2,5 m vor der Leinwand. Die Höhe der projizierten Balken betrug 0,9 m. Der Sehwinkel betrug somit $20,41^\circ$. Auf einem schwarzen Hintergrund wurden vier horizontal angeordnete Balken projiziert, welche von links nach rechts jeweils Daumen, Zeigefinger, Mittelfinger und Ringfinger repräsentierten. Für die Reaktionszeitmessung erhielten die Probanden/innen eine Tastatur mit vier Tasten, die der anatomischen Form der rechten Hand angepasst war. Jeder der vier Tasten korrespondierte mit einem der präsentierten Balken. Die Probanden/innen wurden instruiert, so schnell und so korrekt wie möglich bei Aufleuchten eines Balkens die entsprechende Taste zu betätigen (s. **Abb. 2**).

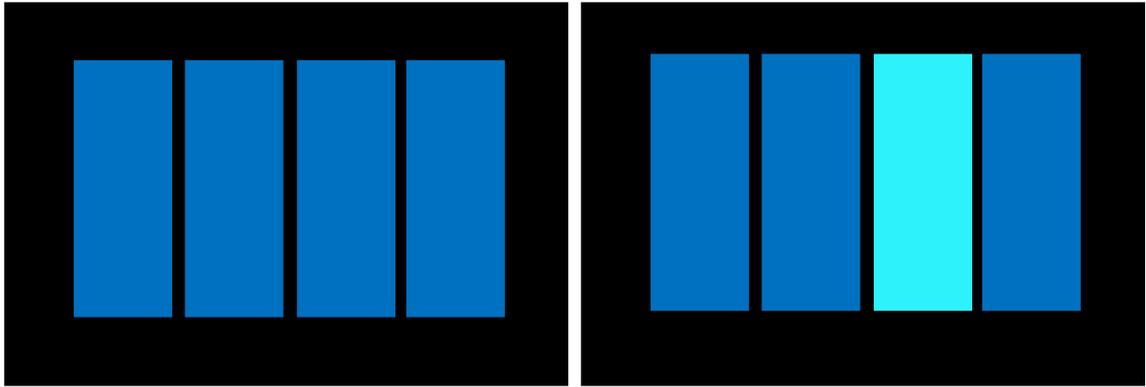


Abb. 2 Darstellung der SRTT

In der linken Abbildung ist die SRTT in der Grundeinstellung dargestellt. In der rechten Abbildung ist der 3. Balken farblich hervorgehoben, also ist die korrespondierende Taste des Mittelfingers zu betätigen.

Die Reaktionszeiten wurden mithilfe von E-Prime gemessen und aufgezeichnet. Bei korrektem Tastendruck färbte sich der Balken erneut dunkelblau. Bei falschen Tastendrücken änderte sich die Farbe nicht. Nach einem Intervall von 1000 Millisekunden (ms) erfolgte der nächste Farbwechsel.

Bei der zu erlernenden Sequenz handelte es sich um eine achtstellige Tastenfolge. Es lagen drei Parallelversionen der SRTT vor, welche über die drei Messtermine und Stimulationsarten ausbalanciert waren (s. **Tab. 1**).

Sequenz 1	Sequenz 2	Sequenz 3
4213 4312	3214 3241	3421 2431

Tab. 1 Abfolgen der zu erlernenden Achtersequenzen

Die drei Parallelversionen der zu erlernenden Sequenz bestehend aus acht Tastendrücken. Diese waren während der Akquisitionsphase zu erlernen und im Anschluss wiederzugeben (1=Daumen, 2=Zeigefinger, 3=Mittelfinger und 4=Ringfinger).

Hierdurch sollten Übertragungseffekte zwischen den einzelnen Messterminen weitestgehend ausgeschlossen werden. Als Kontrollbedingung wurden randomisierte Folgen präsentiert. Um die Reaktionszeiten vor Beginn der Lernaufgabe zu ermitteln, wurde an allen drei Terminen zunächst eine Baseline-Reaktionszeitmessung durchgeführt, die jeweils aus zwei sequentiellen und zwei randomisierten Abfolgen bestand. Randomisierte Abfolgen bestanden ebenfalls

aus acht Tastendrücken, welche sich jedoch im Gegensatz zur sequentiellen Abfolge nicht nach einem festgelegten Muster wiederholten. Direkt im Anschluss an die Baselinemessung erfolgte die Instruktion für die Lernaufgabe. Diese erschien in Textform auf der Leinwand und wurde zudem von der Versuchsleiterin vorgelesen. Diese lautete: „Im nächsten Abschnitt folgt eine feste Abfolge von Tastendrücken. Bitte versuchen Sie diese zu erlernen, denn ich werde im weiteren Verlauf noch mehrfach danach fragen.“. Nach der Instruktion erfolgte die 10-minütige tDCS unter Ruhebedingungen, der sich unmittelbar die Lernaufgabe anschloss. Diese bestand aus einer 20-maligen Wiederholung der Sequenz. Zwei abschließende randomisierte Präsentationen dienten als Kontrollbedingung, um eine unspezifische Reaktionszeitabnahme ausschließen zu können.

Unmittelbar im Anschluss wurden die Probanden/innen gebeten, die gelernte Sequenz zu reproduzieren, indem sie diese auf der Tastatur oder einer Schablone wiederholten (Reproduktion 1). Dies galt der Überprüfung, ob tatsächlich explizites Lernen induziert werden konnte. Die korrekte Reproduktion von mindestens vier Tastendrücken der Abfolge, wurde als Hinweis auf explizites Lernen interpretiert.

Nach einer 60-minütigen Pause wurden die Reaktionszeiten erneut bei zwei Wiederholungen der zuvor gelernten Sequenz, zur Abschätzung eines *Offline-Improvements*, im Vergleich zu zwei randomisierten Achterfolgen bestimmt. Daran schloss sich die 20-malige Wiederholung einer neuen Sequenz an, die als Interferenzsequenz (I) bezeichnet wurde. Nach der Interferenzsequenz wurde die Interferenzneigung geprüft, indem die Reaktionszeiten bei zwei Wiederholungen der initial gelernten Sequenz und bei zwei Wiederholungen einer randomisierten Abfolge gemessen wurden (Abruf 1). Auch nach diesem Abruf wurden die Probanden/innen gebeten, die sequentielle Abfolge, die sie zu Beginn gelernt hatten, zu reproduzieren (Reproduktion 2).

Am folgenden Tag wurden die Reaktionszeiten bei jeweils zwei Wiederholungen der am Vortag gelernten Sequenz gemessen, um *Offline-Improvement* zu messen. Unmittelbar im Anschluss wurden die Reaktionszeiten in Referenz zum randomisierten Muster und abschließend erneut die der Sequenz, als Maß für

Interferenzneigung, gemessen (Abruf 2). Anschließend wurden die Probanden/innen aufgefordert die Sequenz auf der Tastatur oder einer Schablone zu reproduzieren (Reproduktion 3). In **Abb. 3** ist der Versuchsablauf zur Veranschaulichung schematisch dargestellt.

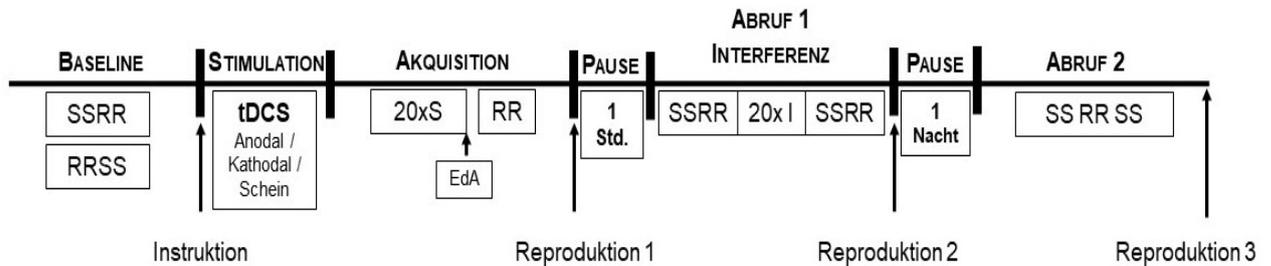


Abb. 3 Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

Vor der SRTT erfolgte eine Baselinemessung der sequentiellen (S) und randomisierten (R) Achterfolge, gefolgt von der Aufgabeninstruktion für die Lernaufgabe und der 10-minütigen tDCS. Daran schloss sich die Akquisition der SRTT mit 20 Wiederholungen der Sequenz an. Nach einer 60-minütigen Pause folgte in Abruf 1 die Messung der Reaktionszeiten in der sequentiellen und randomisierten Abfolge gefolgt von 20 Wiederholungen einer interferierenden Sequenz (I). In Abruf 2, nach Nachtschlaf, folgte eine erneute Wiederholung von S vor und nach einer interferierenden, randomisierten Abfolge. Die Reproduktion von S zur Überprüfung von explizitem Lernen erfolgte jeweils nach der Akquisition, Abruf 1 und Abruf 2 (EdA = Ende der Akquisition).

2.3 Lokalisation des linken PMC

Die Lokalisation des linken PMC als Zielort für die tDCS erfolgte mithilfe des Neuronavigationssystems LOCALITE (Sankt Augustin, Deutschland) auf der Basis eines Standardgehirns. Zu diesem Zweck wurden definierte anatomische Punkte, wie beispielsweise das Nasion, das Inion und die beiden präaurikulären Punkte am individuellen Schädel lokalisiert und auf das Standardgehirn übertragen. In diesem wurde das Zielareal bestimmt und das entsprechende Areal an der Kopfhaut des/der Probanden/in mit Hilfe eines Pointers lokalisiert (s. **Abb. 4**).

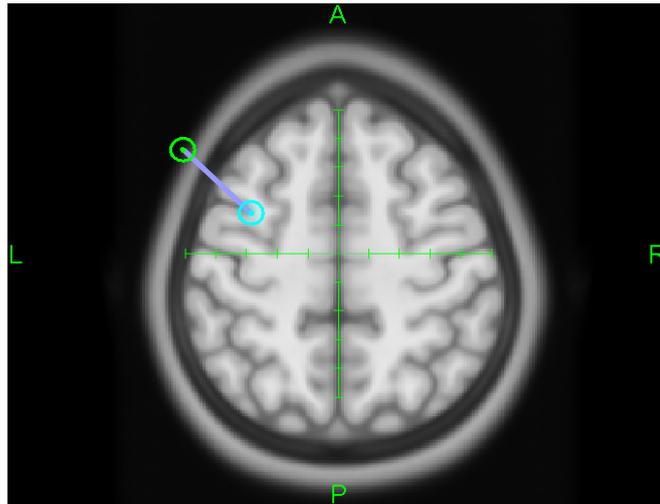


Abb. 4 Lokalisation des Zielareals im Standardgehirn

Die Abbildung zeigt die Lokalisation des linken PMC (BA 6) auf der Basis eines Standard-MRTs. Der hellblaue Kreis kennzeichnet das Zielareal und der grüne Kreis zeigt das Areal für die Elektrodenanbringung auf der Kopfhaut an.

Die Markierung des Zielareals erfolgte mit einem hautfreundlichen Stift. Die mittleren Talairach-Koordinaten des Zielgebiets waren $X = -34,70 \pm 0,0$, $Y = 5,08 \pm 0,15$, $Z = 47,47 \pm 0,02$. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Messerterminen ($F(2, 34) = .855$, $p = .434$, $\eta^2 = .048$). Das Zielareal entspricht dem BA 6.

Zusätzlich wurde mittels TMS der linke M1 lokalisiert, um den Abstand zum Stimulationsort bestimmen zu können. Hierdurch sollte eine Ko-Stimulation des M1 weitestgehend ausgeschlossen werden. Für die Lokalisation der kortikalen Repräsentation des rechten Musculus interosseus dorsalis I wurde ein MagPro Stimulator (Mag Venture, Hückelhoven, Deutschland) und eine Achterspule (MC-B70, MagPro) verwendet. Die Spule wurde auf der linken Kopfhälfte im Bereich des M1 aufgelegt und mittels magnetischer Einzelpulse wurde ein MEP ausgelöst. Um das Zielareal so exakt wie möglich zu lokalisieren, wurde die Spule unter Auslösung von TMS-Pulsen in 1 cm Abständen über der Kopfoberfläche nach anterior, posterior, lateral und medial verschoben. Der Bereich, in dem drei von fünf aufeinanderfolgende TMS-Pulse das größte MEP hervorriefen, wurde an der Kopfhaut markiert. Der mittlere Abstand zwischen diesem Punkt und dem Stimulationsgebiet betrug $3,55 \text{ cm} \pm 0,11 \text{ cm}$. Es zeigte sich kein signifikanter

Unterschied zwischen den drei Messterminen ($F(2, 34) = 1.943, p = .159, \eta^2 = .103$).

2.4 tDCS

Die Probanden/innen erhielten an drei separaten Messterminen eine anodale, kathodale oder Schein-tDCS des linken PMC. Die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen wurde über die Probanden/innen, Messtermine und SRTT-Varianten ausbalanciert. Zwischen den Messterminen lagen mindestens sieben Tage, um eine prolongierte Wirkung und Überlagerung der tDCS auszuschließen. Bei einem Probanden lagen aus organisatorischen Gründen zwischen kathodaler tDCS und Scheinstimulation sechs Tage. Sowohl die Probanden/innen, als auch die Versuchsleiterin waren bezüglich der Stimulationsbedingung verblindet. Zu diesem Zweck war eine zweite Versuchsleiterin allein für die Bedienung und Einstellung des Stimulators zuständig. Erst nach Abschluss der individuellen Messungen wurden die Versuchsleiterin und die Probanden/innen über die Stimulationsbedingungen aufgeklärt.

Um die kutane Leitfähigkeit vor Applikation der Elektrostimulationselektroden zu optimieren, wurden die Bereiche der Haut an denen die Elektroden angebracht wurden, zunächst mit 80%igem Ethanol entfettet. Anschließend wurden mit einem abrasiven Elektrolytgel (ABRALYT High-chloride Abrasive Electrolyte-Gel, EASYCAP, Herrsching, Deutschland) die Haut gereinigt. Die, in isotoner Kochsalzlösung getränkten, Schwammelektroden wurden anschließend am Schädel der Probanden/innen angebracht und mit selbsthaftenden Bandagen (Coban, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) befestigt. Die 7x5 cm² große Referenzelektrode wurde hierfür rechts supraorbital an der Stirn angebracht, die Stimulationselektrode (3x3 cm²) an der zuvor gekennzeichneten Stelle über dem linken PMC (s. **Abb. 5**). Die kleinere Stimulationselektrode bot den Vorteil einer fokaleren Stimulation im Bereich des PMC im Gegensatz zu der größeren Referenzelektrode (Bastani & Jaberzadeh, 2013; Nitsche et al., 2008).



Abb. 5 Beispielhafte Elektrodenapplikation der tDCS

Die Befestigung der tDCS Schwammelektroden erfolgte mittels selbsthaftender Bandagen. Das blaue Kabel führt hierbei zur blau umrahmten Referenzelektrode an der Stirn, das rote Kabel zur kleineren rotumrahmten Stimulationselektrode über dem linken PMC.

Für die tDCS wurde ein DC-Stimulator Plus (Eldith, NeuroConn, Ilmenau, Deutschland) verwendet. Während der anodalen Stimulation fungierte die Stimulationselektrode über dem PMC als Anode und die Referenzelektrode an der Stirn als Kathode. Bei kathodaler tDCS diente die Stimulationselektrode über dem PMC als Kathode und die Referenzelektrode an der Stirn als Anode.

Die Stimulation dauerte während der anodalen und kathodalen tDCS jeweils zehn Minuten zuzüglich einer jeweils 10-sekündigen Ein- und Ausleitphase, um mögliche Empfindungen, wie Kribbeln im Bereich der Elektroden, zu verringern. Während der Scheinstimulation wurde eine 30-sekündige Stimulation zuzüglich der Ein- und Ausleitphasen appliziert, um die typischen Hautwahrnehmungen, die durch die tDCS entstehen können, wie ein Kribbeln der Haut unterhalb der Elektroden, zu induzieren. Durch die Kürze der Stimulationszeit ist keine signifikante Beeinflussung der kortikalen Exzitabilität zu erwarten. Die Stromstärke der Stimulationen betrug in allen drei Bedingungen 0,25 mA. Die Stimulation endete jeweils automatisch nach Erreichen der Stimulationszeit. Der

elektrische Widerstand betrug im Mittel über alle Stimulationsbedingungen $6,75 \text{ k}\Omega \pm 0,39 \text{ k}\Omega$ (Anodal: $6,63 \text{ k}\Omega \pm 0,7 \text{ k}\Omega$; Kathodal: $6,79 \text{ k}\Omega \pm 0,67 \text{ k}\Omega$; Schein: $6,82 \text{ k}\Omega \pm 0,65 \text{ k}\Omega$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Stimulationsbedingungen ($F(2, 34) = .057$, $p = .945$, $\eta^2 = .003$). Lediglich bei einem Probanden konnten die Impedanzen bei allen drei Messungen nicht unter $10 \text{ k}\Omega$ gesenkt werden (Anodal: $16,20 \text{ k}\Omega$; Kathodal: $14,00 \text{ k}\Omega$; Schein: $10,6 \text{ k}\Omega$).

Unmittelbar im Anschluss an die Akquisition wurde jeder Proband/jede Probandin gebeten, einen Stimulationsfragebogen auszufüllen. Auf diesem wurde zunächst erfragt, ob sie vermuteten, aktiv oder scheinstimuliert worden zu sein. Im nächsten Schritt sollten diejenigen Probanden/innen, die angaben, aktiv stimuliert worden zu sein, beantworten, ob es sich dabei um eine anodale oder eine kathodale Stimulation handelte. Die Probanden/innen sollten darüber hinaus ihre Sicherheit bezüglich dieser Entscheidungen auf einer Skala von 1 bis 10 (1 = „völlig unsicher“; 10 = „völlig sicher“) beurteilen. Die Auswertung der Stimulationsfragebögen zeigte, dass 33,33% der Probanden/innen die anodale Stimulation richtig erkannten mit einer mittleren Sicherheit von $3,67 \pm 0,73$. Die kathodale Stimulation identifizierten 27,78% aller Probanden/innen korrekt mit einer mittleren Sicherheit von $4,2 \pm 0,73$. Die Scheinstimulation wurde von 33,33% aller Probanden/innen als solche erkannt. Die mittlere Sicherheit lag bei $6,17 \pm 1,38$. Da die Angaben unter oder höchstens im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit lagen, kann von einer hinreichenden Verblindung ausgegangen werden.

2.5 Datenauswertung

Die Reaktionszeiten wurden mittels E-Prime® aufgezeichnet und mithilfe von MS Excel ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 24. Der Mittelwert, die zugehörige Standardabweichung und der Standardfehler des Mittelwertes wurden für die unterschiedlichen Zeitpunkte und Konditionen (randomisiert vs. sequentiell) berechnet. Reaktionszeiten, die zwei Standardabweichungen ober- und unterhalb des jeweiligen Mittelwerts lagen, wurden als Ausreißer identifiziert und nicht für die weitere Datenanalyse

berücksichtigt. Diese Korrektur erfolgte sowohl auf der Basis individueller Daten als auch auf der Basis der Gruppendaten. Die fehlenden Werte innerhalb der Gruppendaten wurden durch den jeweiligen Gruppenmittelwert ersetzt. Zur Prüfung der Normalverteilung der Daten wurde der Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest angewendet. Bei Vorliegen der Normalverteilung wurde eine Varianzanalyse getrennt für die Akquisition (siehe Kapitel 2.5.1) und die Konsolidierung (siehe Kapitel 2.5.2) berechnet. Die Ergebnisse wurden auf Sphärizität geprüft und sofern diese nicht angenommen werden konnte nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Post-Hoc-Analysen wurden mithilfe von *t*-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt. Es wurde eine alpha-Fehlerkorrektur nach Bonferroni durchgeführt.

2.5.1 Akquisition

Zur Prüfung der Frage, ob in der Akquisitionsphase motorisches Lernen erfolgt ist, wurden die mittleren Reaktionszeiten in der sequentiellen und randomisierten Bedingung zu den Zeitpunkten Baseline und Ende der Akquisition (EdA) verglichen (s. **Abb. 6**).

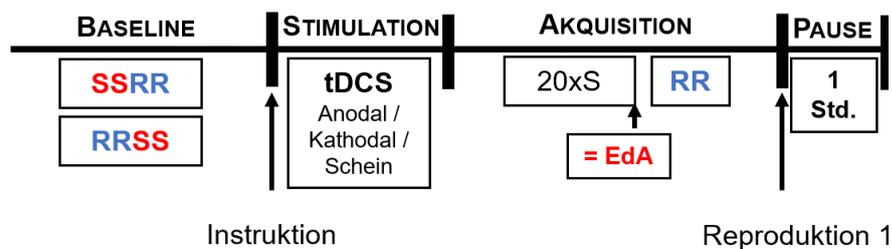


Abb. 6 Datenauswertung: Akquisition

Um zu überprüfen, ob motorisches Lernen erfolgt ist, wurden die Reaktionszeiten in der sequentiellen und randomisierten Bedingung in der Baselinemessung (rot = sequentiell, blau = randomisiert) im Vergleich zur letzten sequentiellen Wiederholung (= Ende der Akquisition (EdA)) und den zwei darauf folgenden randomisierten Abfolgen ausgewertet.

Repräsentativ für das EdA steht die 20. und somit letzte Wiederholung der Sequenz in der Akquisitionsphase. Die Varianzanalyse wurde mit den Innersubjektfaktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation), *Zeit* (Baseline vs. EdA) und *Kondition* (randomisiert vs. sequentiell) durchgeführt.

Eine Abnahme der Reaktionszeiten allein in der sequentiellen Bedingung spricht hierbei für das erfolgreiche Lernen der Sequenz.

2.5.2 Konsolidierung

Zur Untersuchung der tDCS-Effekte auf die Konsolidierung wurden die Reaktionszeiten der sequentiellen Bedingung hinsichtlich *Offline-Improvement* und Interferenzanfälligkeit nach einer einstündigen Pause (Abruf 1) und bei einer Kontrollmessung am folgenden Tag nach Nachtschlaf (Abruf 2) untersucht. Zur Veranschaulichung sind in **Abb. 7** die untersuchten Reaktionszeiten farblich hervorgehoben.

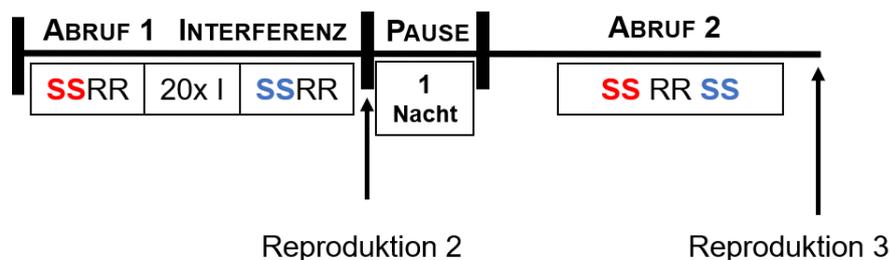


Abb. 7 Datenauswertung: Konsolidierung

Farblich hervorgehoben sind die für die Konsolidierung untersuchten Reaktionszeiten der sequentiellen Achterfolge. *Offline-Improvement* wurde anhand der Reaktionszeiten unmittelbar zu Beginn von Abruf 1 und Abruf 2 in der sequentiellen Bedingung gemessen (rot). Zur Bestimmung der Interferenzanfälligkeit wurden die Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung im Anschluss an die Interferenzsequenz (Abruf 1) und im Anschluss an die zwei randomisierten Durchgänge (Abruf 2) gemessen (blau).

Um *Offline-Improvement* zu untersuchen, wurden in einem ersten Schritt die Reaktionszeiten der sequentiellen Achterfolge verglichen, die zu Beginn von Abruf 1 und Abruf 2 gemessen wurden (rot in **Abb. 7**). Zur Beurteilung der Interferenzanfälligkeit wurden die Reaktionszeiten nach der Interferenzsequenz (Abruf 1) mit den Reaktionszeiten nach einer randomisierten Sequenz (Abruf 2) verglichen (blau in **Abb. 7**).

Die Varianzanalyse wurde mit den Innersubjektfaktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation), *Leistung* (vor vs. nach Interferenz) und *Zeit* (Abruf 1 vs. Abruf 2) durchgeführt.

2.5.3 Explizites Lernen

Zur Beantwortung der Frage, ob explizites Lernen erfolgt ist, wurden die Probanden/innen nach der Akquisition, nach Abruf 1 und nach Abruf 2 darum gebeten, die initial erlernte Sequenz auf einer Tastatur oder einer Schablone wiederzugeben. Die Versuchsleiterin dokumentierte die von den Probanden/innen demonstrierte Wiederholung und verglich diese mit der korrekten Sequenz. Hierfür wurden Punkte zwischen zwei (zwei richtige Kombinationen von Tastendrücken) und acht (vollständige Reproduktion der Sequenz) vergeben. Das Reproduzieren von mindestens vier korrekten Tastendrücken wurde als Hinweis auf explizites Lernen interpretiert. In die Analyse gingen die Daten aller 18 Probanden/innen ein, unabhängig davon, wie viele Tastendrücke korrekt reproduziert wurden. Es wurde eine Varianzanalyse mit den Innersubjektfaktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) und *Zeit* (Reproduktion 1 vs. Reproduktion 3) durchgeführt. Die Auswertung der Reproduktionsleistung des ersten Abrufs (Reproduktion 2) zeigte, dass die Probanden/Probandinnen lediglich die Interferenzsequenz wiedergegeben haben. Daher gingen diese Daten nicht in die Analyse ein.

3 Ergebnisse

3.1 Reaktionszeiten

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ANOVA getrennt für die Akquisition und die Konsolidierung dargestellt. Der Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest ergab eine Normalverteilung aller Daten.

3.1.1 Akquisition

Die Analyse der mittleren Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten Baseline und EdA zeigte hochsignifikante Haupteffekte der Faktoren *Zeit* ($F(1, 17) = 38.566, p < .001, \eta^2 = .694$) und *Kondition* ($F(1, 17) = 118.346, p < .001, \eta^2 = .874$) sowie eine hochsignifikante *Zeit x Kondition* Interaktion ($F(1, 17) = 100.956, p < .001, \eta^2 = .856$). Die *Stimulation x Zeit* Interaktion verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau von $p < .05$ ($F(2, 34) = 3.251, p = .051, \eta^2 = .161$). Die über alle Probanden gemittelte Differenz der Reaktionszeiten zwischen Beginn und Ende der Akquisition diente als Maß für die Reaktionszeitbeschleunigung. Nach anodaler und Scheinstimulation kam es zu einer vergleichbaren Beschleunigung der Reaktionszeiten (Anodal: 163 ms vs. Schein: 168 ms). Nach kathodaler Stimulation war diese Beschleunigung weniger ausgeprägt (144 ms), auch wenn der Effekt nicht signifikant wurde. Der Haupteffekt des Faktors *Stimulation* ($F(2, 34) = .959, p = .393, \eta^2 = .053$) und die *Stimulation x Zeit x Kondition* Interaktion ($F(2, 34) = .759, p = .476, \eta^2 = .043$) waren nicht signifikant. Die *Zeit x Kondition* Interaktion lässt sich auf eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten, allein in der sequentiellen Bedingung zum Zeitpunkt EdA im Vergleich zur Baseline, erklären ($t(17) = 9.489, p < .001$). Zudem waren die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt EdA in der sequentiellen, im Vergleich zur randomisierten Bedingung, signifikant schneller ($t(17) = -10.357, p < .001$) (**Abb. 8**)

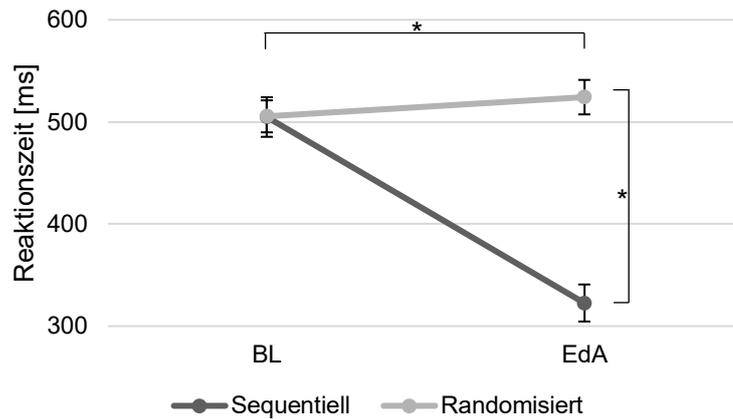


Abb. 8 Reaktionszeiten Sequenzlernen

Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten in der sequentiellen und randomisierten Bedingung zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Ende der Akquisition (EdA). Die Reaktionszeiten waren zum Zeitpunkt EdA im Vergleich zur Baseline allein in der sequentiellen Bedingung signifikant schneller. Die Fehlerbalken geben die Standardfehler der Mittelwerte an (* = $p < .001$).

3.1.2 Konsolidierung

Die Analyse der Reaktionszeiten ergab einen hochsignifikanten Effekt der Faktoren *Leistung* ($F(1, 17) = 38.206, p = .000, \eta^2 = .692$) und *Zeit* ($F(1, 17) = 19.511, p = .000, \eta^2 = .534$) sowie der *Leistung x Zeit* Interaktion ($F(1,17) = 19.496, p = .000, \eta^2 = .534$) (Greenhouse-Geisser). Der Faktor *Stimulation* ($F(2, 34) = .614, p = .547, \eta^2 = .035$) sowie die *Stimulation x Leistung* ($F(2, 34) = .266, p = .768, \eta^2 = .015$), die *Stimulation x Zeit* ($F(2, 34) = .443, p = .646, \eta^2 = .015$) und die *Stimulation x Leistung x Zeit* Interaktionen ($F(2, 34) = 1.139, p = .332, \eta^2 = .063$) waren nicht signifikant. Zur Auflösung der signifikanten *Leistung x Zeit* Interaktion wurden separate *t*-Tests berechnet. Unabhängig von der vorausgehenden tDCS-Bedingung waren die Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung, vor der interferierenden Bedingung von Abruf 1, im Vergleich zu Abruf 2, signifikant schneller ($t(17) = -2.831, p = .012$). Es zeigte sich hierbei somit kein *Offline-Improvement* nach Nachtschlaf. Nach den interferierenden Bedingungen zeigte sich bei Abruf 1 im Vergleich zu Abruf 2 eine erhöhte Interferenzanfälligkeit in Form von signifikant langsameren Reaktionszeiten ($t(17) = 5.629, p < .001$). Sowohl beim ersten als auch im zweiten Abruf zeigte sich, im Vergleich zu vor der Interferenz, eine Zunahme der Reaktionszeiten nach der interferierenden Bedingung. Dieser Effekt war zwar sowohl bei Abruf 1 als auch bei Abruf 2 deskriptiv vorhanden, wurde jedoch nur

Ergebnisse

bei Abruf 1 signifikant (Abruf 1: $t(17) = 6.591$, $p < .001$; Abruf 2: $t(17) = 1.719$, $p = .104$). Die Ergebnisse sind in **Abb. 9** dargestellt.

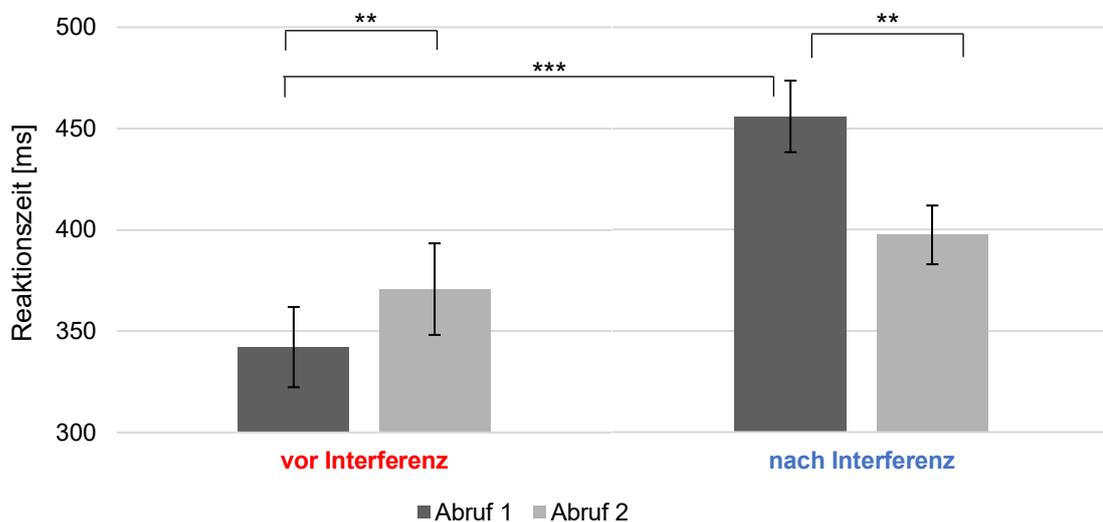


Abb. 9 Offline-Improvement und Interferenzenanfälligkeit

Dargestellt sind die mittleren Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten Abruf 1 und 2 gemittelt über alle Stimulationsbedingungen. Links werden die Reaktionszeiten vor und rechts nach der interferierenden Bedingung dargestellt (** = $p < .01$, *** = $p < .001$). Die Fehlerbalken geben die Standardfehler der Mittelwerte an.

Es zeigte sich keine Reaktionszeitabnahme zwischen dem EdA (323 ± 18 ms) und dem direkten Abruf vor der Interferenz in Abruf 1 (342 ± 19 ms) und Abruf 2 (371 ± 23 ms). Die Daten liefern somit keinen Hinweis auf *Offline-Improvement* (**Tab. 2**).

	EdA	Abruf 1	Abruf 2
Reaktionszeiten in ms \pm SEM		Vor Interferenz (I)	Vor Interferenz (I)
	323 ± 18	342 ± 19	371 ± 23

Tab. 2 Reaktionszeiten sequentielle Bedingung

Die Analyse der randomisierten Bedingung zu den Zeitpunkten Abruf 1 vor vs. nach der Interferenz und Abruf 2 zeigte weder einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Stimulation* ($F(2, 34) = .008, p = .992, \eta^2 < .001$) noch eine signifikante *Stimulation x Zeit* Interaktion ($F(4, 68) = .686, p = .604, \eta^2 = .039$). Der Haupteffekt *Zeit* verfehlte das Signifikanzniveau von $p < .05$ knapp ($F(2, 34) = 3.215, p = .053, \eta^2 = .159$) und deutet auf eine Reaktionszeitabnahme v. a. zum Zeitpunkt Abruf 2 hin. Die Reaktionszeiten der randomisierten Bedingung sind in **Tab. 3** aufgelistet.

	EdA	Abruf 1		Abruf 2
Reaktionszeiten in ms \pm SEM		Vor Interferenz (I)	Nach Interferenz (I)	
	524 \pm 17	474 \pm 12	492 \pm 15	464 \pm 14

Tab. 3 Reaktionszeiten randomisierte Bedingung

3.2 Explizites Lernen

Die Frage, ob die Sequenz tatsächlich explizit gelernt worden ist, wurde mit Hilfe einer Reproduktionsaufgabe nach der Akquisition und zu den Zeitpunkten Abruf 1 und Abruf 2 überprüft. Die Daten von Abruf 1 gingen nicht in die Datenauswertung ein, da die Probanden und Probandinnen überzufällig häufig die Interferenzsequenz reproduziert haben und die Daten somit keine Aussage über die zuvor erlernte Sequenz erlauben. In die statistische Auswertung wurden alle 18 Probanden/innen einbezogen, unabhängig davon, wie viele Tastendrucke reproduziert werden konnten. Nach anodaler Stimulation konnten 17 Probanden/innen mindestens vier Teile der Sequenz korrekt wiedergeben. Im Durchschnitt lag die Reproduktionsrate in dieser Bedingung bei $7,17 \pm 0,51$ Tastendrucke. Nach kathodaler Stimulation konnten 16 Probanden/innen mindestens vier Tastendrucke der Sequenz wiedergeben. Hiervon waren im Mittel $6,67 \pm 0,65$ der acht Tastendrucke korrekt reproduziert. Nach der Scheinstimulation konnten 17 Probanden/innen mindestens vier Tastendrucke wiedergeben. Im Durchschnitt reproduzierten sie $7,50 \pm 0,44$ Tastendrucke korrekt.

Am nächsten Tag (Abruf 2) konnten nach am Vortag applizierter anodaler Stimulation 17 Probanden/innen mindesten vier Tastendrucke der sequentiellen Abfolge reproduzieren. Im Durchschnitt gaben die Probanden/innen $6,11 \pm 0,61$ Tastendrucke korrekt wieder. Nach kathodaler Stimulation gaben 16 Probanden/innen mindestens vier Tastendrucke der sequentiellen Abfolge korrekt wieder. Insgesamt waren $5,94 \pm 0,66$ Tastendrucke hierbei korrekt. Nach der Scheinstimulation konnten 14 Probanden/innen mindesten vier Tastendrucke der sequentiellen Abfolge reproduzieren. Im Durchschnitt gaben sie $5,50 \pm 0,79$ Tastendrucke korrekt wieder (**Abb. 10**).

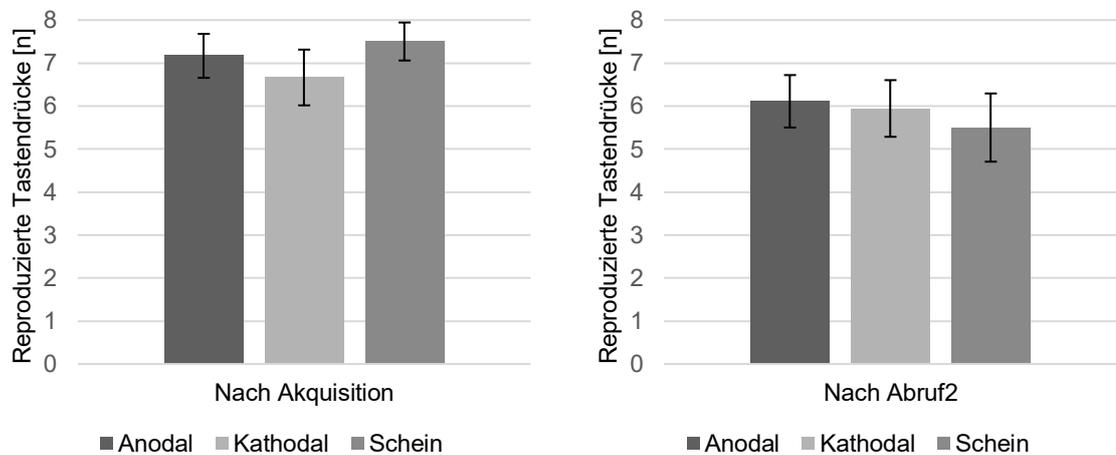


Abb. 10 Explizites Lernen – Anzahl korrekt reproduzierter Tastendrucke

Die Fehlerbalken geben die Standardfehler des Mittelwerts an.

Die Varianzanalyse mit den Innersubjektfaktoren *Zeit* und *Stimulation* ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Zeit* ($F(2, 34) = 8.511$, $p = .010$, $\eta^2 = .334$), der eine signifikante Abnahme der korrekt reproduzierten Tastendrucke, zum Zeitpunkt Abruf 2, widerspiegelt. Es zeigte sich weder ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Stimulation* ($F(2, 34) = .231$, $p = .795$, $\eta^2 = .013$), noch eine signifikante *Zeit x Stimulation* Interaktion ($F(2, 34) = .736$, $p = .487$, $\eta^2 = .041$).

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, die funktionelle Bedeutung des linken PMC für explizites motorisches Sequenzlernen zu charakterisieren. Genauer geht die Arbeit den Fragen nach, (i) ob der PMC einen differenziellen Beitrag zur Akquisition und / oder Konsolidierung einer explizit erlernten motorischen Sequenz leistet und (ii) inwieweit ein möglicher Effekt der tDCS auf die Konsolidierung schlafabhängig oder schlafunabhängig ist. Zu diesem Zweck wurde der linke PMC unmittelbar vor der Akquisition einer expliziten zu lernenden motorischen Sequenz der rechten Hand mit Hilfe von tDCS für 10 Minuten anodal vs. kathodal vs. schein stimuliert. Die tDCS erfolgte vor der Akquisition, um damit einhergehende neuroplastische Prozesse zu bahnen. Mit Hilfe einer explizit erlernten SRTT sollte motorisches Lernen induziert werden. Die Konsolidierung wurde als *Offline-Improvement* und Interferenzneigung eine Stunde nach dem SRTT-Training und nach Nachtschlaf untersucht.

4.1 Die Bedeutung des PMC für explizites motorisches Sequenzlernen

Mittels bildgebender Verfahren konnte eine Aktivitätssteigerung im Bereich des PMC während expliziten motorischen Lernens konsistent beobachtet werden (Grafton et al., 1995; Hardwick et al., 2013; Hazeltine et al., 1997; Honda et al., 1998). Weitere Studien legen außerdem die Hypothese nahe, dass der PMC insbesondere an der Konsolidierung eines neu gelernten motorischen Musters beteiligt sein könnte (Brashers-Krug et al., 1996; Focke et al., 2017; Shadmehr & Holcomb, 1997). Die genaue funktionelle Bedeutung des PMC für das explizite Erlernen einer Bewegungssequenz wurde bisher noch nicht untersucht und bildet die Grundlage für die vorliegende Arbeit.

Explizites motorisches Sequenzlernen der rechten Hand wurde mit Hilfe einer SRTT nach Nissen und Bullemer (1987) bei rechtshändigen Probanden untersucht. Zunächst wurde der Frage nachgegangen, ob es als Ausdruck erfolgreichen motorischen Lernens zu einer Abnahme der Reaktionszeiten allein in der sequentiellen Bedingung kam. Hierfür wurden die randomisierten und sequentiellen Reaktionszeiten zum Zeitpunkt der Baselinemessung und am Ende

der Akquisitionsphase (EdA) miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich allein in der sequentiellen Bedingung eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten. Die Daten legen somit nahe, dass Sequenzlernen erfolgreich induziert werden konnte.

4.1.1 Induktion expliziten motorischen Lernens

Um in der vorliegenden Arbeit explizites motorisches Sequenzlernen zu induzieren, wurden die Probanden/innen vor der Akquisition über das Vorhandensein einer festgelegten Sequenz informiert und darum gebeten, diese zu erlernen. Um zu überprüfen, ob explizites Lernen induziert werden konnte, wurden die Probanden/innen gebeten, die Abfolge der Achtersequenz zu drei Zeitpunkten, unmittelbar nach der Akquisition, nach einer interferierenden Bedingung eine Stunde nach der Akquisition (Abruf 1) und am nächsten Tag (Abruf 2), zu reproduzieren. Eine Reproduktion von mindestens 4 Tastendrücken galt hierbei als erfolgreiches explizites Lernen. Da die Probanden/innen die Sequenz am Ende der Akquisition explizit wiedergeben konnten, ist davon auszugehen, dass explizites motorisches Sequenzlernen erfolgreich induziert werden konnte. Nach einer Interferenzbedingung gelang es den Probanden/innen nicht, die Achterfolge wiederzugeben, weswegen eine Auswertung der Daten der zweiten Reproduktion nicht möglich war. Dies kann möglicherweise auf eine nicht eindeutige Instruktion zurückgeführt werden, da die Probanden/innen statt der initial erlernten Sequenz überzufällig häufig die Interferenzsequenz wiedergaben. Die Anzahl reproduzierbarer Tastendrücke nahm nach Nachtschlaf (Abruf 2) im Vergleich zur Wiedergabe unmittelbar nach der Akquisition signifikant ab. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass eine einmalige Trainingssitzung nicht ausreichend ist, um explizites motorisches Lernen zu festigen. Allerdings konnten Robertson und Kollegen (2004b) *Offline-Improvement* nach expliziten motorischen Sequenzlernen nachweisen, nach einem 12-stündigen Zeitintervall mit Nachtschlaf, obwohl die Akquisition ebenfalls nur eine Trainingseinheit umfasste. Auch möglich ist, dass fehlende Informationen über den Beginn und die Länge der Sequenz ein zu hohes Anforderungsprofil an die Probanden/innen gestellt haben. Trotz des signifikanten Unterschieds der Reproduktionsleistung, konnten auch am

nächsten Tag durchschnittlich sechs Tastendrucke korrekt wiedergegeben werden. Daher legen die Daten die Interpretation nahe, dass explizites Lernen der Sequenz erfolgreich induziert werden konnte. Es zeigte sich kein stimulationsspezifischer Effekt der tDCS auf die Anzahl reproduzierbarer Tastendrucke.

4.1.2 Effekt der tDCS auf die Akquisition

tDCS (anodal vs. kathodal) wurde unmittelbar vor der Akquisition der zu erlernenden Sequenz für 10 Minuten appliziert. Eine Scheinstimulation über 30 Sekunden diente als Kontrollbedingung. Durch die Applikation von tDCS vor einer expliziten motorischen Lernaufgabe sollten LTP-ähnliche Prozesse gebahnt werden, die die Grundlage für motorisches Lernen und die Konsolidierung einer motorischen Sequenz bilden (Nitsche et al., 2004; Nitsche & Paulus, 2000; Stagg & Nitsche, 2011). Die Stimulation zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Akquisition der SRTT. Die Daten deuten darauf hin, dass der PMC keine funktionelle Relevanz für die Akquisition einer motorischen Sequenz hat. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Daten vorausgehender Arbeiten (Boyd & Lindsell, 2009; Focke et al., 2017; Nitsche et al., 2010; Nitsche et al., 2003; Shadmehr & Holcomb, 1997). In der Arbeit von Focke und Kollegen (2017) wurde die tDCS über dem linken PMC ebenfalls vor der Akquisition einer impliziten SRTT appliziert. Hierbei zeigte sich ebenfalls kein stimulationsspezifischer Effekt auf die Akquisition.

4.1.3 Effekt der tDCS auf die Konsolidierung

Vorausgehende Studien legen die Hypothese nahe, dass der PMC an der Konsolidierung einer motorischen Sequenz beteiligt sein könnte (Boyd & Lindsell, 2009; Brashers-Krug et al., 1996; Focke et al., 2017; Kantak et al., 2012a; Nitsche et al., 2010). Unter der Annahme, dass die anodale tDCS LTP-ähnliche Prozesse bahnt (Nitsche et al., 2004; Nitsche & Paulus, 2000; Stagg & Nitsche, 2011) und der PMC sowohl an der Konsolidierung (Boyd & Lindsell, 2009; Maquet, 2000; Nitsche et al., 2010), als auch am expliziten motorischen Lernen (Grafton et al., 1995; Hazeltine et al., 1997; Honda et al., 1998) beteiligt sein könnte, wurde ein

Effekt der tDCS auf die Konsolidierung erwartet. Diese wurde in Form von *Offline-Improvement* und verminderter Interferenzneigung eine Stunde nach der Akquisition (Abruf 1) und nach Nachtschlaf (Abruf 2) untersucht. Im Vergleich zum EdA zeigte sich zu beiden Zeitpunkten auf deskriptiver Ebene eine Verlangsamung der Reaktionszeiten. Somit liefern die Daten keinen Hinweis auf *Offline-Improvement*. Die Auswertung der Daten nach der interferierenden Bedingung zeigte eine verminderte Interferenzneigung am nächsten Tag (Abruf 2). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass Schlaf mit einer Stabilisierung der Bewegungssequenz einhergeht. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass allein der Faktor Zeit einen Beitrag zu diesem Ergebnis geleistet haben kann. Denkbar wäre, dass allein ein Verstreichen der Zeit, unabhängig von Schlaf, mit einer Stabilisierung einer Bewegungssequenz einhergehen könnte. Die vorliegenden Daten erlauben daher keine eindeutige Schlussfolgerung zur Frage nach dem Einfluss von Schlaf auf die Stabilisierung von Bewegungsmustern. Interessant ist allerdings, dass Schlaf und/oder das Verstreichen von Zeit differenziell die Interferenzneigung beeinflusst.

Es zeigte sich kein signifikanter Effekt der tDCS auf die Reaktionszeiten in den beiden Abrufphasen. Die vorliegenden Daten können die Annahme einer kausalen Beteiligung des PMC an der Konsolidierung einer expliziten motorischen Sequenz somit nicht bestätigen.

Auch vorausgehende Arbeiten konnten bisher kein einheitliches Bild über die exakte funktionelle Bedeutung des PMC für die Konsolidierung zeichnen: Eine erhöhte Exzitabilität des PMC durch anodale tDCS (Nitsche et al., 2010) oder durch exzitatorische 5 Hz rTMS (Boyd & Lindsell, 2009) führten in den genannten Arbeiten zu einem signifikanten *Offline-Improvement*. Während diese Ergebnisse eine förderliche Rolle des PMC für motorisches Lernen nahelegen, deuten Ergebnisse der Arbeit von Kantak und Kollegen (2012a) auf einen gegenteiligen Effekt hin. Nach Applikation von anodaler tDCS während des impliziten motorischen Sequenzlernens, zeigte sich eine verminderte Stabilisierung der Sequenz. Die Autoren vermuteten, dass der scheinbar widersprüchliche Effekt der tDCS auf unterschiedliche Stimulationszeitpunkte in den verschiedenen Studien zurückgeführt werden könnte (Kantak et al., 2012a). Kantak und Kollegen (2012a) applizierten die anodale tDCS *während* der Akquisition einer

SRTT, während Boyd und Kollegen (2009) die exzitatorische rTMS *nach* der Akquisition einer kontinuierlichen Tracking-Aufgabe applizierten. Nitsche und Kollegen (2010) applizierten die tDCS während der REM-Schlafphase nach dem impliziten Lernen einer Sequenz. In der vorliegenden Arbeit wurde die tDCS *vor* der Akquisition appliziert, in der Annahme, dass die Stimulation LTP-ähnliche Prozesse bahnt, die auch die Konsolidierung faszilitieren könnte (Liebetanz et al., 2002; Nitsche et al., 2004; Stagg & Nitsche, 2011). Möglich ist, dass in der vorliegenden Arbeit die tDCS in einer nicht-kritischen Phase für explizites motorisches Sequenzlernen appliziert worden ist und somit keine Verhaltenseffekte induziert werden konnten. Dagegen sprechen jedoch die Ergebnisse der Arbeit von Focke und Kollegen (2017). Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit wurde auch in dieser Studie tDCS über dem linken PMC *vor* der impliziten Akquisition einer SRTT appliziert und ein signifikanter Verhaltenseffekt festgestellt. Es zeigte sich allein nach kathodaler tDCS eine verbesserte Stabilisierung in der frühen Konsolidierung unmittelbar nach dem Ende der Akquisition. Die Forscher nahmen an, dass es nach kathodaler tDCS zu einer reduzierten Exzitabilität des PMC und möglicherweise hierdurch zu einer verminderten Interferenz zwischen dem PMC und dem M1 gekommen sein könnte. Als Folge könnten dem M1 ausgedehntere neuronale Ressourcen zur Verfügung gestanden haben, die zu einer effektiveren frühen Konsolidierung geführt haben könnten. Der M1 wird insbesondere mit der Akquisition und der frühen Konsolidierung motorischer Sequenzen assoziiert (Brashers-Krug et al., 1996; Nitsche et al., 2003; Shadmehr & Holcomb, 1997; Wilkinson et al., 2010). Dies könnte für eine konkurrierende Interaktion zwischen dem PMC und M1 in der frühen Konsolidierung sprechen. Unterstützende Hinweise für die Interaktion zwischen M1 und PMC liefern Yokoi und Kollegen (2018). Mittels fMRT zeigten die Forscher, dass die Informationen über sequentielle Fingerabfolgen überwiegend im PMC und parietalen Cortexarealen abgespeichert werden, wohingegen die Durchführung der Bewegung durch den M1 repräsentiert wird. Es gab jedoch keine Hinweise dafür, dass Informationen über sequentielle Abfolgen im M1 gespeichert werden (Yokoi et al., 2018). Die Forscher kamen zu dem Schluss, dass der M1 insbesondere für die Ausführung und Speicherung von Einzelbewegungen zuständig zu sein scheint, wohingegen der PMC zusammen mit parietalen Cortexarealen sequentielle Abfolgen repräsentiert

(Yokoi et al., 2018; Yokoi & Diedrichsen, 2019). Vor diesem Hintergrund scheint eine funktionelle Beteiligung des PMC an dem Erlernen von Bewegungssequenzen naheliegend und die Daten von Focke und Mitarbeitern (2017) unterstützen diese Hypothese für implizites Sequenzlernen.

Die vorliegenden Daten legen nahe, dass der PMC nicht kausal an der Konsolidierung einer explizit erlernten Sequenz beteiligt ist. Alternativ könnte die genannte PMC-M1 Interaktion bedeutend sein, falls es zu einer Ko-Stimulation des M1 gekommen ist. Exzitabilitätsveränderungen im M1, der insbesondere für die Ausführung von Bewegungen verantwortlich zu sein scheint, könnte zu einer verstärkten Interferenz mit der Konsolidierung im PMC geführt haben. Sollte es allerdings durch tDCS zu einer Ko-Stimulation des M1 gekommen sein, wären je nach Stimulationsbedingung gegenläufige Effekte zu erwarten gewesen. Abgrenzend zur vorliegenden Arbeit sei an dieser Stelle gesagt, dass Focke und Kollegen (2017) die frühe Konsolidierung bereits unmittelbar im Anschluss an die Akquisition der motorischen Sequenz untersucht haben. In der vorliegenden Arbeit wurde die Konsolidierung der motorischen Abfolge nach einer Stunde und nach Nachtschlaf am Folgetag untersucht. Aussagen über mögliche Veränderungen des Verhaltens zu einem früheren Zeitpunkt, wie etwa direkt im Anschluss an die Akquisition der Sequenz, können mit den vorliegenden Daten nicht getroffen werden.

4.1.4 Der Einfluss von Nachtschlaf auf *Offline-Improvement* und Stabilisierung

Um den Einfluss von Nachtschlaf auf die Konsolidierung einer explizit erlernten motorischen Sequenz nach tDCS über dem linken PMC zu untersuchen, wurden die Probanden/innen am Folgetag für eine erneute Messung einbestellt.

Als Maß für *Offline-Improvement* wurden die Reaktionszeiten zu Beginn der beiden Abrufphasen (nach einer Stunde Pause vs. nach Nachtschlaf) verglichen. Da zu beiden Messzeitpunkten (Abruf 1 und Abruf 2) eine Reaktionszeitzunahme zu beobachten war, liefern die vorliegenden Daten keinen Hinweis auf *Offline-Improvement*. Damit stehen die vorliegenden Daten im Widerspruch zu früheren Arbeiten, die einen positiven Einfluss von Nachtschlaf auf das *Offline-*

Improvement des motorischen Sequenzlernens zeigen (King et al., 2017; Robertson et al., 2004b; Walker et al., 2002). Das Ausbleiben von *Offline-Improvement* in der vorliegenden Arbeit könnte auf die Interferenzsequenz eine Stunde nach dem Erlernen der initialen Sequenz zurückgeführt werden, die möglicherweise die neuroplastischen Prozesse der Konsolidierung beeinflusst haben könnten.

Um Stabilisierung als Maß der Konsolidierung zu untersuchen, wurden die Reaktionszeiten bei beiden Abrufphasen nach einer interferierenden Bedingung gemessen. Hierbei fielen signifikant schnellere Reaktionszeiten bei Abruf 2 gegenüber der Messung in Abruf 1 auf. Dies könnte ein Hinweis für eine förderliche Wirkung von Nachtschlaf auf die Stabilisierung einer explizit erlernten motorischen Sequenz sein. Die Daten stehen im Einklang mit der Literatur, in der es Hinweise für einen positiven Effekt von Schlaf auf die Konsolidierung gibt (Fischer et al., 2002; Robertson et al., 2004b; Walker et al., 2002). Der positive Effekt wurde hier allerdings überwiegend auf das *Offline-Improvement* beobachtet. Es muss kritisch hinterfragt werden, ob in der vorliegenden Arbeit die uneinheitliche interferierende Bedingung zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hat. Während bei Abruf 1 der Umfang der interferierenden Bedingung 20 Wiederholungen einer Interferenzsequenz umfasste, stellte die interferierende Bedingung in Abruf 2 lediglich die zweimalige Wiederholung einer randomisierten Sequenz dar. Die Intention der umfangreichen Interferenzsequenz war die Störung und damit „Überschreibung“ der initial erlernten motorischen Sequenz. Die signifikante Reaktionszeitzunahme bei Abruf 1 belegt diesen erwarteten Effekt. Interessanterweise kommt es bei Abruf 2 zu einer signifikanten Beschleunigung der Reaktionszeiten. Trotz der Interferenzsequenz am Vortag scheint somit die Gedächtnispur der initial erlernten Sequenz nur temporär überschrieben worden zu sein. Die vorliegenden Daten liefern somit einen Hinweis auf eine verbesserte Konsolidierung, jedoch allein in Form von Stabilisierung.

4.2 Explizites versus implizites motorisches Lernen

Durch das Ausbleiben von Verhaltenseffekten durch die tDCS lässt sich aus den vorliegenden Daten keine spezifische Beteiligung des PMC für explizites motorisches Sequenzlernen ableiten. Dass der PMC in explizites motorisches Sequenzlernen involviert ist, wurde bisher überwiegend durch bildgebende Verfahren gezeigt (Grafton et al., 1995; Hazeltine et al., 1997; Honda et al., 1998). Diese erlauben allerdings nur eine eingeschränkte Aussage über den funktionellen Beitrag unterschiedlicher Areale. Dass der PMC in motorisches Lernen und insbesondere in die Konsolidierung involviert sein könnte, wurde mit Hilfe non-invasiver Hirnstimulationsmethoden gezeigt (Boyd & Linsdell, 2009; Focke et al., 2017; Nitsche et al., 2010). Allerdings untersuchten die genannten Studien implizites motorisches Lernen. Mithilfe bildgebender Verfahren zeigten Honda und Kollegen (1998), dass explizites und implizites motorisches Lernen mit Aktivitätsveränderungen in unterschiedlichen Netzwerken einhergeht. Da allerdings während explizitem motorischen Sequenzlernens auch implizites Wissen genutzt wird (Vidoni & Boyd, 2007), ist ein Zusammenwirken beider Lernprozesse anzunehmen. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit könnten Hinweise für ein mögliches Zusammenwirken zwischen impliziten und expliziten Lernprozessen liefern. Bei Abruf 1 kam es nach Störung durch eine Interferenzsequenz zunächst zu einer signifikanten Verlangsamung der Reaktionszeiten. Nach Nachtschlaf (Abruf 2) zeigte sich allerdings wieder eine Beschleunigung. Gleichzeitig zeigten die Probanden/innen aber auch ein reduziertes explizites Wissen über die gelernte Tastenabfolge. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass nach expliziter Akquisition einer motorischen Sequenz, sich in den folgenden Abrufen impliziten Wissens bedient wird.

Inwieweit implizites und explizites motorisches Lernen sich gegenseitig beeinflussen können, konnte bisher nicht vollständig geklärt werden (Goedert & Willingham, 2002; Katak et al., 2012a; Vidoni & Boyd, 2007). Katak und Kollegen (2012a) applizierten anodale tDCS über dem M1 und dem PMC während der Ausführung einer impliziten SRTT. Während die anodale M1-Stimulation zu einer verbesserten Stabilisierung der motorischen Sequenz führte, zeigte sich nach PMC-Stimulation deren Verminderung. Den negativen Effekt der anodalen tDCS über dem PMC während impliziten motorischen Sequenzlernens

deuteten die Forscher als Hinweis dafür, dass implizites und explizites motorisches Lernen direkt in Konkurrenz miteinander stehen könnten (Kantak et al., 2012a). Vidoni und Boyd (2007) gehen dahingegen davon aus, dass die Kombination von impliziten und expliziten Informationen förderlich für motorisches Lernen sein könnte und sogar parallel ablaufen (Goedert & Willingham, 2002; Vidoni & Boyd, 2007). Daher kann auch in der vorliegenden Arbeit eine Konkurrenz zwischen den beiden Lernprozessen und hierdurch eine mögliche Aufhebung der Verhaltenseffekte nicht ausgeschlossen werden und könnte eine Erklärung dafür sein, warum es, entgegen der Erwartungen, zu keinen messbaren Verhaltenseffekten gekommen ist.

4.3 Limitationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass der PMC keinen differenziellen Beitrag für explizites motorische Sequenzlernen hat.

Eine wichtige Limitation der vorliegenden Arbeit ist die nicht gemessene neurophysiologische Wirkung der tDCS auf die kortikale Exzitabilität. Weder die korrekte Lage der Stimulationselektrode über dem linken PMC, noch neurophysiologische Prozesse, wie gezielte fokale Exzitabilitätsveränderung, wurden objektiv belegt. Das Studiendesign basiert auf der Arbeit von Nitsche und Paulus (2000), die nach M1 Stimulation polaritätsspezifische Effekte auf die M1-Exzitabilität nachweisen konnten. Eine objektive Messung der Aktivität des linken PMC, beispielweise mittels EEG, hätte eine Wirkung der tDCS zeigen können und weitere mögliche Rückschlüsse über Aktivitätsveränderungen und deren Auswirkung auf motorisches Lernen erlaubt. Darüber hinaus stehen mit Software Programmen wie SimNIBS Programme zur Verfügung, mit denen, anhand individueller MRT Daten, tDCS- und TMS-Effekte auf die Exzitabilität simuliert werden können.

Eine vergleichsweise geringe Stromstärke (0,25 mA) könnte außerdem Grund für das Ausbleiben von Verhaltenseffekten gewesen sein. Da allerdings in vorausgehenden Arbeiten mit einer ähnlich niedrigen Stromstärke Verhaltenseffekte induziert werden konnten (siehe Übersichtsarbeiten von Antal

et al. (2017) und Nitsche et al. (2008); (Boros et al., 2008; Focke et al., 2017; Nitsche et al., 2003)), wäre auch in der vorliegenden Arbeit mit Stimulationseffekten zu rechnen gewesen. Eine höhere Stromstärke birgt die Gefahr einer verminderten Fokalität der tDCS und somit auch eine verminderte Aussagekraft über die funktionelle Bedeutung des stimulierten Areals (Bastani & Jaberzadeh, 2013; Nitsche et al., 2008). Darüber hinaus treten bei höherer Stromstärke vermehrt störende, sensorische Nebenwirkungen im Bereich der Elektroden, wie Kribbeln und Brennen, auf (Nitsche et al., 2008), die die Verblindung der Probanden/innen erschwert.

In der Literatur gibt es Hinweise für einen positiven Effekt von Schlaf auf die Konsolidierung einer expliziten motorischen Sequenz (Fischer et al., 2002; Robertson et al., 2004b; Walker et al., 2002). Darüber hinaus gibt es Hinweise für eine förderliche Rolle des PMC auf motorisches Lernen, wenn dieser im REM-Schlaf stimuliert wurde (Nitsche et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit wurden keine standardisierten Vorgaben für die Dauer des Nachtschlafs getätigt, noch zum Abstand der erneuten Messung nach nächtlichem Schlaf (Abruf 2). Darüber hinaus wurden keine Parameter über die Qualität oder etwa die Dauer von REM und Non-REM-Schlafphasen erfasst, die, bei gezielter Beeinflussung, in vorgehenden Studien Einfluss auf das Auftreten von Verhaltenseffekten zeigten (Nitsche et al., 2010). Durch das Fehlen dieser Daten lässt sich nur eine eingeschränkte Aussage über die tatsächliche Rolle von Nachtschlaf für explizites motorisches Lernen tätigen. Die Erfassung von Daten über Schlafdauer, Qualität und ggf. Messungen beispielsweise mittels Polysomnographien könnten ergänzende Informationen und Erkenntnisse liefern, welche Einflussgrößen eine Relevanz für explizites motorisches Lernen haben.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit konnte keinen Effekt der tDCS über dem linken PMC auf explizites motorisches Sequenzlernen zeigen und widerspricht damit der Annahme einer kausalen Beteiligung des PMC an explizitem motorischen

Lernen. Um ein genaues Verständnis über die komplexe Interaktion und die exakte funktionelle Bedeutung der verschiedenen Cortexareale für motorisches Lernen zu erlangen, sind weitere Studien notwendig.

Zu diesem Zweck wäre es sinnvoll, die tDCS zu anderen Zeitpunkten zu applizieren. Es ist denkbar, dass der PMC in explizites motorisches Lernen involviert ist, die tDCS in der vorliegenden Arbeit allerdings keine Verhaltenseffekte gezeigt hat, da sie nicht während einer funktionell wichtigen Phase für explizites motorisches Lernen appliziert wurde. Studien legen nahe, dass der PMC insbesondere im Konsolidierungsprozessen im REM-Schlaf von Bedeutung ist (Nitsche et al., 2010). In der Studie von Nitsche und Kollegen (2010) wurde zwar implizites motorisches Sequenzlernen untersucht; Es wäre allerdings möglich, dass auch die Konsolidierung einer expliziten motorischen Sequenz durch die Applikation von tDCS während des REM-Schlafs einen positiven Effekt auf die Konsolidierung haben könnte.

Um eine induzierte Exzitabilitätsveränderung auch qualitativ darzustellen, sollte in folgenden Studien tDCS mit bildgebenden Verfahren und Simulationsverfahren kombiniert werden. Um möglichst repräsentative Ergebnisse zu erzielen und interindividuelle Schwankungen zu minimieren, wäre es außerdem möglich eine größere Stichprobe zu wählen.

Auch weitere Gehirnareale zeigten während und nach explizitem motorischen Lernen eine erhöhte Aktivität. Hierzu zählen unter anderem der PFC und das SMA (Honda et al., 1998). Die genaue funktionelle Bedeutung dieser Hirnareale während explizitem motorischen Lernen sind bisher noch weitgehend unklar. Ein exaktes Verständnis der genauen Funktionen unterschiedlicher Hirnareale und den Effekten non-invasiver Hirnstimulationsverfahren ist schließlich in der klinischen Betreuung von Patienten mit unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen, insbesondere in der Neuro-Rehabilitation, von grundlegender Bedeutung für eine gezielte Therapie.

5 Literaturverzeichnis

- Albouy, G., King, B. R., Schmidt, C., Desseilles, M., Dang-Vu, T. T., Balteau, E., . . . Korman, M. (2016). Cerebral Activity Associated with Transient Sleep-Facilitated Reduction in Motor Memory Vulnerability to Interference. *Sci Rep*, 6, 34948. doi:10.1038/srep34948
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmoller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., . . . Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*, 128(9), 1774-1809. doi:10.1016/j.clinph.2017.06.001
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), 1106-1107.
- Bastani, A., & Jaberzadeh, S. (2013). a-tDCS differential modulation of corticospinal excitability: the effects of electrode size. *Brain Stimul*, 6(6), 932-937. doi:10.1016/j.brs.2013.04.005
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., . . . Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*, 9(5), 641-661. doi:10.1016/j.brs.2016.06.004
- Binkofski, F., & Buccino, G. (2006). The role of ventral premotor cortex in action execution and action understanding. *J Physiol Paris*, 99(4-6), 396-405. doi:10.1016/j.jphysparis.2006.03.005
- Boros, K., Poreisz, C., Munchau, A., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci*, 27(5), 1292-1300. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06090.x
- Boutellier, U., & Ulmer, H.-V. (2007). Sport- und Arbeitsphysiologie. In R. F. Schmidt & F. Lang (Eds.), *Physiologie des Menschen* (Vol. 30, pp. 945). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Boyd, L. A., & Lindsell, M. A. (2009). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to left dorsal premotor cortex enhances motor consolidation of new skills. *BMC Neurosci*, 10, 72. doi:10.1186/1471-2202-10-72
- Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., & Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature*, 382(6588), 252-255. doi:10.1038/382252a0

- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, *210*(4466), 207-210. doi:10.1126/science.7414331
- Cooke, S. F., & Bliss, T. V. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, *129*(Pt 7), 1659-1673. doi:10.1093/brain/awl082
- Dayan, E., & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, *72*(3), 443-454. doi:10.1016/j.neuron.2011.10.008
- Doyon, J. (2008). Motor sequence learning and movement disorders. *Curr Opin Neurol*, *21*(4), 478-483. doi:10.1097/WCO.0b013e328304b6a3
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., . . . Benali, H. (2009a). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res*, *199*(1), 61-75. doi:10.1016/j.bbr.2008.11.012
- Doyon, J., Korman, M., Morin, A., Dostie, V., Hadj Tahar, A., Benali, H., . . . Carrier, J. (2009b). Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Exp Brain Res*, *195*(1), 15-26. doi:10.1007/s00221-009-1748-y
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (2002). Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav*, *77*(4-5), 677-682.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(18), 11987-11991. doi:10.1073/pnas.182178199
- Fischer, S., Nitschke, M. F., Melchert, U. H., Erdmann, C., & Born, J. (2005). Motor memory consolidation in sleep shapes more effective neuronal representations. *J Neurosci*, *25*(49), 11248-11255. doi:10.1523/jneurosci.1743-05.2005
- Focke, J., Kemmet, S., Krause, V., Keitel, A., & Pollok, B. (2017). Cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) applied to the left premotor cortex (PMC) stabilizes a newly learned motor sequence. *Behav Brain Res*, *316*, 87-93. doi:10.1016/j.bbr.2016.08.032
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, *66*(2), 198-204. doi:10.1016/j.neuron.2010.03.035

- Gaschler, R. (2014). Implizites Lernen *Dorsch - Lexikon der Psychologie* (Vol. 18, pp. 735). Bern: Hogrefe Verlag.
- Goedert, K. M., & Willingham, D. B. (2002). Patterns of interference in sequence learning and prism adaptation inconsistent with the consolidation hypothesis. *Learn Mem*, 9(5), 279-292. doi:10.1101/lm.50102
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. *J Cogn Neurosci*, 7(4), 497-510. doi:10.1162/jocn.1995.7.4.497
- Halsband, U. (2014). Lernen, motorisches *Dorsch - Lexikon der Psychologie* (Vol. 18, pp. 1009). Bern: Hogrefe Verlag.
- Hardwick, R. M., Rottschy, C., Miall, R. C., & Eickhoff, S. B. (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage*, 67, 283-297. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.020
- Hashemirad, F., Zoghi, M., Fitzgerald, P. B., & Jaberzadeh, S. (2016). The effect of anodal transcranial direct current stimulation on motor sequence learning in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*, 102, 1-12. doi:10.1016/j.bandc.2015.11.005
- Hazeltine, E., Grafton, S. T., & Ivry, R. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain*, 120 (Pt 1), 123-140. doi:10.1093/brain/120.1.123
- Hess, G., & Donoghue, J. P. (1996). Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 56(1), 397-405.
- Hess, G., Jacobs, K. M., & Donoghue, J. P. (1994). N-methyl-D-aspartate receptor mediated component of field potentials evoked in horizontal pathways of rat motor cortex. *Neuroscience*, 61(2), 225-235. doi:10.1016/0306-4522(94)90226-7
- Honda, M., Deiber, M. P., Ibanez, V., Pascual-Leone, A., Zhuang, P., & Hallett, M. (1998). Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. *Brain*, 121 (Pt 11), 2159-2173.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201-206. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033

- Huang, Y. Z., & Rothwell, J. C. (2004). The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, *115*(5), 1069-1075. doi:10.1016/j.clinph.2003.12.026
- Iriki, A., Pavlides, C., Keller, A., & Asanuma, H. (1989). Long-term potentiation in the motor cortex. *Science*, *245*(4924), 1385-1387. doi:10.1126/science.2551038
- Jelic, M. B., Milanovic, S. D., & Filipovic, S. R. (2015). Differential effects of facilitatory and inhibitory theta burst stimulation of the primary motor cortex on motor learning. *Clin Neurophysiol*, *126*(5), 1016-1023. doi:10.1016/j.clinph.2014.09.003
- Kantak, S. S., Mummidisetty, C. K., & Stinear, J. W. (2012a). Primary motor and premotor cortex in implicit sequence learning--evidence for competition between implicit and explicit human motor memory systems. *Eur J Neurosci*, *36*(5), 2710-2715. doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08175.x
- Kantak, S. S., Stinear, J. W., Buch, E. R., & Cohen, L. G. (2012b). Rewiring the brain: potential role of the premotor cortex in motor control, learning, and recovery of function following brain injury. *Neurorehabil Neural Repair*, *26*(3), 282-292. doi:10.1177/1545968311420845
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, *377*(6545), 155-158. doi:10.1038/377155a0
- King, B. R., Hoedlmoser, K., Hirschauer, F., Dolfen, N., & Albouy, G. (2017). Sleeping on the motor engram: The multifaceted nature of sleep-related motor memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*, *80*, 1-22. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.04.026
- Lechner, H. A., Squire, L. R., & Byrne, J. H. (1999). 100 years of consolidation--remembering Muller and Pilzecker. *Learn Mem*, *6*(2), 77-87.
- Levkovitz, Y., Isserles, M., Padberg, F., Lisanby, S. H., Bystritsky, A., Xia, G., . . . Zangen, A. (2015). Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*, *14*(1), 64-73. doi:10.1002/wps.20199

- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, *125*(Pt 10), 2238-2247.
- Luft, A. R., & Buitrago, M. M. (2005). Stages of motor skill learning. *Mol Neurobiol*, *32*(3), 205-216. doi:10.1385/mn:32:3:205
- Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., & Pascual-Leone, A. (2000). Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*, *133*(4), 425-430. doi:10.1007/s002210000432
- Maquet, P. (2000). Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res*, *9*(3), 207-231.
- Mennemeier, M., Triggs, W., Chelette, K., Woods, A., Kimbrell, T., & Dornhoffer, J. (2009). Sham Transcranial Magnetic Stimulation Using Electrical Stimulation of the Scalp. *Brain Stimul*, *2*(3), 168-173. doi:10.1016/j.brs.2009.02.002
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., . . . Hallett, M. (2002). Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*, *415*(6872), 640-644. doi:10.1038/nature712
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, *19*(1), 1-32. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0010-0285\(87\)90002-8](http://dx.doi.org/10.1016/0010-0285(87)90002-8)
- 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., Jakoubkova, M., Thirugnanasambandam, N., Schmalzfuss, L., Hulleman, S., Sonka, K., . . . Happe, S. (2010). Contribution of the premotor cortex to consolidation of motor sequence learning in humans during sleep. *J Neurophysiol*, *104*(5), 2603-2614. doi:10.1152/jn.00611.2010
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., . . . Tergau, F. (2004). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci*, *19*(10), 2720-2726. doi:10.1111/j.0953-816X.2004.03398.x

- 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., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, *15(4)*, 619-626. doi:10.1162/089892903321662994
- Ohbayashi, M., Ohki, K., & Miyashita, Y. (2003). Conversion of working memory to motor sequence in the monkey premotor cortex. *Science*, *301(5630)*, 233-236. doi:10.1126/science.1084884
- Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, *117 (Pt 4)*, 847-858. doi:10.1093/brain/117.4.847
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). INTRACELLULAR ACTIVITIES AND EVOKED POTENTIAL CHANGES DURING POLARIZATION OF MOTOR CORTEX. *J Neurophysiol*, *28*, 166-185.
- Rathelot, J. A., & Strick, P. L. (2009). Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106(3)*, 918-923. doi:10.1073/pnas.0808362106
- Reis, J., Robertson, E., Krakauer, J. W., Rothwell, J., Marshall, L., Gerloff, C., . . . Cohen, L. G. (2008). Consensus: "Can tDCS and TMS enhance motor learning and memory formation?". *Brain Stimul*, *1(4)*, 363-369. doi:10.1016/j.brs.2008.08.001
- Riout-Pedotti, M. S., Friedman, D., & Donoghue, J. P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, *290(5491)*, 533-536. doi:10.1126/science.290.5491.533
- Robertson, E. M. (2009). From creation to consolidation: a novel framework for memory processing. *PLoS Biol*, *7(1)*, e19. doi:10.1371/journal.pbio.1000019
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Miall, R. C. (2004a). Current concepts in procedural consolidation. *Nat Rev Neurosci*, *5(7)*, 576-582. doi:10.1038/nrn1426

- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004b). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Curr Biol*, 14(3), 208-212. doi:10.1016/j.cub.2004.01.027
- Rumpf, J. J., Wegscheider, M., Hinselmann, K., Fricke, C., King, B. R., Weise, D., . . . Classen, J. (2017). Enhancement of motor consolidation by post-training transcranial direct current stimulation in older people. *Neurobiol Aging*, 49, 1-8. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.003
- Sandrini, M., Umiltà, C., & Rusconi, E. (2011). The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: a new synthesis of methodological issues. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(3), 516-536. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.06.005
- Savic, B., & Meier, B. (2016). How Transcranial Direct Current Stimulation Can Modulate Implicit Motor Sequence Learning and Consolidation: A Brief Review. *Front Hum Neurosci*, 10, 26. doi:10.3389/fnhum.2016.00026
- Schonauer, M., Gratsch, M., & Gais, S. (2015). Evidence for two distinct sleep-related long-term memory consolidation processes. *Cortex*, 63, 68-78. doi:10.1016/j.cortex.2014.08.005
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2012). *Prometheus LernAtlas der Anatomie* (Vol. 3): Thieme.
- Shadmehr, R., & Holcomb, H. H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*, 277(5327), 821-825.
- Stagg, C. J., Bachtiar, V., & Johansen-Berg, H. (2011a). The role of GABA in human motor learning. *Curr Biol*, 21(6), 480-484. doi:10.1016/j.cub.2011.01.069
- Stagg, C. J., Bestmann, S., Constantinescu, A. O., Moreno, L. M., Allman, C., Mickle, R., . . . Rothwell, J. C. (2011b). Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *J Physiol*, 589(Pt 23), 5845-5855. doi:10.1113/jphysiol.2011.216978
- Stagg, C. J., Jayaram, G., Pastor, D., Kincses, Z. T., Matthews, P. M., & Johansen-Berg, H. (2011c). Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*, 49(5), 800-804. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.009

- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, *17*(1), 37-53. doi:10.1177/1073858410386614
- Suppa, A., Huang, Y. Z., Funke, K., Ridding, M. C., Cheeran, B., Di Lazzaro, V., . . . Rothwell, J. C. (2016). Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimul*, *9*(3), 323-335. doi:10.1016/j.brs.2016.01.006
- Teo, J. T., Swayne, O. B., Cheeran, B., Greenwood, R. J., & Rothwell, J. C. (2011). Human theta burst stimulation enhances subsequent motor learning and increases performance variability. *Cereb Cortex*, *21*(7), 1627-1638. doi:10.1093/cercor/bhq231
- Vidoni, E. D., & Boyd, L. A. (2007). Achieving enlightenment: what do we know about the implicit learning system and its interaction with explicit knowledge? *J Neurol Phys Ther*, *31*(3), 145-154. doi:10.1097/NPT.0b013e31814b148e
- Walker, M. P. (2005). A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behav Brain Sci*, *28*(1), 51-64; discussion 64-104.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, *35*(1), 205-211.
- Wilkinson, L., Teo, J. T., Obeso, I., Rothwell, J. C., & Jahanshahi, M. (2010). The contribution of primary motor cortex is essential for probabilistic implicit sequence learning: evidence from theta burst magnetic stimulation. *J Cogn Neurosci*, *22*(3), 427-436. doi:10.1162/jocn.2009.21208
- Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., & Jordan, M. I. (1995). An internal model for sensorimotor integration. *Science*, *269*(5232), 1880-1882.
- Yokoi, A., Arbuckle, S. A., & Diedrichsen, J. (2018). The Role of Human Primary Motor Cortex in the Production of Skilled Finger Sequences. *J Neurosci*, *38*(6), 1430-1442. doi:10.1523/jneurosci.2798-17.2017
- Yokoi, A., & Diedrichsen, J. (2019). Neural Organization of Hierarchical Motor Sequence Representations in the Human Neocortex. *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2019.06.017

6 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt der Arbeitsgemeinschaft um Frau Prof. Dr. phil. Bettina Pollok. Ohne die herausragende Betreuung durch Frau Prof. Dr. phil. Bettina Pollok, ihre fachliche Expertise und konstruktiven Vorschläge, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Das Engagement und persönliche Interesse mit dem Frau Prof. Dr. phil. Bettina Pollok die Betreuung der Doktoranden übernimmt, ist absolut bemerkenswert. Ich danke ganz herzlich für die scheinbar unendliche Geduld, die Freude an der wissenschaftlichen Arbeit und die Motivation, die sie mir stets entgegengebracht hat. Auch Frau PD Dr. Vanessa Krause möchte ich herzlich danken für ihre Anleitung und Ratschläge in der Durchführung des Experiments, der Anfertigung einer wissenschaftlichen Arbeit und die schnellen, zuverlässigen Antworten auf jede erdenkliche Frage. Dem gesamten Team des Instituts für klinische Neurowissenschaften und medizinische Psychologie möchte ich für ihre Zuverlässigkeit und stetige Unterstützung danken.

Ohne meine Probanden und Probandinnen, die mich zuverlässig und geduldig in der Erhebung der Daten unterstützt haben, wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Ich bedanke mich herzlich für die Zeit und die riesige Hilfe.

Meinem baldigen Mann und besten Freund Max, gilt mein ganz besonderer Dank für die Unterstützung, die es brauchte, um die Dissertation fertig zu stellen. Ich danke, für das immer offene Ohr, die bedingungslose Unterstützung und die Geduld.

Meinen Eltern, meinen Brüdern und meiner Oma danke ich für das große Interesse an meiner Arbeit, den überschwappenden Ehrgeiz und ihre positive Zuversicht.