

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

**Die Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation
über dem linken prämotorischen Kortex auf die Konsolidierung
einer neu erlernten motorischen Sequenz**

Dissertation

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

Vorgelegt von
Stephanie Bettina Göller
Düsseldorf, den 11. April 2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der 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. phil. Wolfgang Wölwer

“Which is more important,” asked Big Panda, “the journey or the destination?”

“The company“ said Tiny Dragon

James Norbury

ZUSAMMENFASSUNG

Um erfolgreich mit der Umwelt zu interagieren, ist motorisches Lernen unabdingbar. Es basiert auf einem zentralen Netzwerk das insbesondere motorische Areale wie den primären motorischen Cortex (M1) und den prämotorischen Cortex (PMC) einschließt. Während der M1 eine entscheidende Rolle für die Akquisition und die frühe Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz spielt, ist der genaue Beitrag des PMC für motorisches Sequenzlernen noch nicht abschließend geklärt. Die vorliegende Arbeit dient der genaueren Charakterisierung des funktionellen Beitrags des linken PMC für die Konsolidierung einer motorischen Sequenz.

In der vorliegenden Arbeit wurde mithilfe einer Seriellen Reaktionszeit Aufgabe (engl.: *Serial Reaction Time Task*; SRTT) implizites motorisches Lernen erzeugt. Bei dieser Aufgabe werden die Probanden/innen aufgefordert, auf einen sequenziell präsentierten visuellen Stimulus so schnell wie möglich zu reagieren. Durch die Veränderung der Reaktionszeiten im Vergleich zu einer randomisierten Abfolge des Stimulus lässt sich Lernerfolg messen. Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: *transcranial direct current stimulation*; tDCS), eine non-invasive Stimulationsmethode, wurde zur Modulation der Erregbarkeit des linken PMC bei 18 gesunden, rechtshändigen und nicht-musikalischen Probanden/innen angewendet. Dabei wurde anodale, kathodale und Placebo-Stimulation über dem linken PMC 30 Minuten nach dem Ende des SRTT-Trainings mit der rechten Hand angewandt. Die Reaktionszeiten wurden vor dem SRTT Training (t1), nach dem Training (t2), direkt nach der tDCS (t3) und nach einer nächtlichen Schlafphase (t4) gemessen. Die Analyse der Daten zeigte nur nach anodaler tDCS eine signifikante Verminderung der Reaktionszeiten zum Messzeitpunkt t3 im Vergleich zu t2. Nach einer Schlafphase zum Zeitpunkt t4 zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Reaktionszeiten zwischen den Stimulationsbedingungen, was auf eine Reaktionszeitbeschleunigung in den anderen beiden Bedingungen zurückgeführt werden kann. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese einer kausalen Beteiligung des PMC an der frühen Konsolidierung einer neu erlernten Bewegungssequenz. Insbesondere legen die Daten nahe, dass die anodale tDCS die frühe Konsolidierung einer motorischen Sequenz verbessern kann. Allerdings sind diese Effekte von kurzer Dauer und können durch eine Schlafphase und/oder das Verstreichen von Zeit ausgeglichen werden.

SUMMARY

Motor learning is a necessary ability to carry out daily tasks and interact with the environment. The term motor learning consists of the initial acquisition of a new motor pattern followed by its consolidation. While the primary motor cortex (M1) plays a crucial role in the acquisition and early consolidation of a newly learned motor sequence, the precise impact of the premotor cortex (PMC) on subsequent consolidation remains less clear. The present study aims at investigating the role of the left PMC for the consolidation of a motor sequence.

Training on a serial reaction time task (SRTT) was used to induce implicit motor learning. Within this task participants are asked to react as fast as possible to a sequentially presented visual stimulus. Progression of motor learning can be measured by the decrease of these reaction times in comparison to the reaction times to a randomly presented stimulus. Transcranial direct current stimulation, a non-invasive stimulation method, was used to modulate the excitability of the left PMC in 18 healthy, right-handed non-musicians. Anodal, cathodal tDCS and sham-stimulation were applied to the left PMC 30 minutes after SRTT training with the right hand. Reaction times were measured prior to SRTT training (t1), at the end of training (t2), directly after tDCS (t3) and after overnight sleep (t4). The analysis revealed a significant facilitation of reaction times in sequential trials after anodal tDCS at t3, whereas no further significant improvement was evident at t4 (after overnight sleep). Reaction times at t4 did not significantly differ between stimulation conditions due to faster reaction times in the other two stimulation conditions. The results support the hypothesis of a causal involvement of the PMC in early consolidation. In particular, the data imply that anodal tDCS can facilitate early motor sequence consolidation. Noteworthy, the impact of a single tDCS application is of short duration and remediated by progression of time and/or sleep.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Beschreibung
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: <i>Analysis of Variance</i>)
dPMC	Dorsolateraler prämotorischer Cortex
EHI	Edinburgh Händigkeit Inventar (engl.: <i>Edinburgh Handedness Inventory</i>)
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
FDI	First-dorsal interosseous muscle, Musculus interosseus dorsalis I
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure (engl.: <i>Gamma-Aminobutyric acid</i>)
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
LTD	Langzeitdepression (engl.: <i>Long-Term-Depression</i>)
LTP	Langzeitpotenzierung (engl.: <i>Long-Term-Potential</i>)
M1	Primärer motorischer Cortex
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MRS	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Non-REM-Schlaf	Schlafphase ohne schnelle Augenbewegungen (REM = engl. <i>Rapid-Eye-Movement</i>)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Cortex

PMC	Prämotorischer Cortex
PPC	Posteriorer parietaler Cortex
Prä-dPMC	Rostraler Anteil des dorsalen prämotorischen Cortex
Prä-SMA	Prä-Supplementär-motorisches Areal
rCBF	Regionaler zerebraler Blutfluss (engl.: <i>regional cerebral blood flow</i>)
REM-Schlaf	Schlafphase mit schnellen Augenbewegungen (engl.: <i>Rapid Eye Movement</i>)
(r)TMS	(Repetitive) Transkranielle Magnetstimulation
S1	Primärer somatosensorischer Cortex
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (engl.: <i>Standard error of the mean</i>)
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SRTT	Serielle Reaktionszeitaufgabe (engl.: <i>serial reaction time task</i>)
STS	Sulcus temporalis superior
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: <i>transcranial direct current stimulation</i>)
vPMC	Ventrolateraler prämotorischer Cortex

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Implizites und explizites Lernen	2
1.2	Akquisition und Konsolidierung	3
1.3	Plastizität – Die Grundlage motorischen Lernens	4
1.3.1	Die Rolle des GABAergen Systems	5
1.3.2	Die neuronalen Verknüpfungsmuster im M1 und seine Funktion	6
1.4	Der prämotorische Kortex und das SMA	7
1.4.1	SMA und prä-SMA	7
1.4.2	Der prämotorische Cortex.....	8
1.5	Non-invasive Neurostimulationsmethoden	9
1.6	Effekte non-invasiver Stimulationsverfahren auf das motorische Lernen.....	11
1.7	Ziele der Arbeit.....	14
2	Material und Methoden	15
2.1	Stichprobe	15
2.2	Erhebungsbögen	16
2.3	Motorische Aufgaben	16
2.4	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	18
2.5	Studiendesign und Ablauf	20
2.6	Statistik.....	22
3	Ergebnisse	24
3.1	Probanden/innen-Charakteristika	24
3.2	Akquisition	25
3.3	Konsolidierung	25

3.4	Reaktionszeiten in der randomisierten Bedingung	27
3.5	Analyse der Interferenzneigung	28
4	Diskussion	30
4.1	Frühe Konsolidierung	31
4.1.1	Erklärungsmodell Ressourcenkonflikt.....	32
4.1.2	Erklärungsmodell Aktivitätszustand	33
4.2	Schlafabhängige Konsolidierung	35
4.3	Limitationen	37
4.3.1	Proband/Innen-Charakteristika	37
4.3.2	Technische und methodische Limitationen.....	38
4.4	Ausblick.....	39
4.4.1	Überprüfung zentraler Hypothesen.....	39
4.4.2	Effekte wiederholter tDCS Anwendungen	40
4.5	Schlussfolgerungen	41
5	Literaturverzeichnis	43
6	Anhang.....	52
6.1	Edinburgh Händigkeit Inventar (Oldfield 1971)	52
6.2	Fragebogen zur Stimulation	53
6.3	Informationen zur Forschungsfrage für die Probanden/innen	54
6.4	Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie	57
7	Danksagung	

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1 Graphische Darstellung - Kortexareale	1
Abb. 2 SRTT.....	17
Abb. 3 Befestigung der Elektroden.....	20
Abb. 4 Studiendesign	22
Abb. 5 Akquisition.....	25
Abb. 6 Konsolidierung	27
Abb. 7 Reaktionszeiten in der randomisierten Bedingung.....	28
Abb. 8 Interferenzneigung	29

1 Einleitung

Um erfolgreich mit der Umwelt zu interagieren, ist motorisches Lernen unabdingbar. Es basiert auf einem Prozess, durch den ein neues Bewegungsmuster durch Wiederholung und Übung erlernt und schließlich mühelos ausgeführt werden kann (Übersichtsarbeiten von (Willingham 1998; Doyon und Benali 2005)). Diese Art des motorischen Lernens wenden wir täglich an und ist daher für Aktivitäten wie z. B. das Greifen nach Objekten, Sport oder das Spielen eines Musikinstruments von grundlegender Bedeutung (Übersichtsarbeiten von (Willingham 1998; Doyon und Benali 2005)). Motorisches Lernen basiert auf einem zentralen Netzwerk, das insbesondere motorische Areale wie den primären motorischen Cortex (M1) (Wilkinson et al. 2010), das supplementäre motorische Areal (SMA) und den prämotorischen Cortex (PMC) einschließt (Honda et al. 1998; Miyachi et al. 2006), (Übersichtsarbeit von (Doyon et al. 2009)). Zudem sind die sensomotorischen Anteile der Basalganglien, der posteriore parietale Cortex (PPC), der Thalamus, der präfrontale Cortex (PFC) sowie das Zerebellum in den Lernprozess involviert (Grafton et al. 1995; Honda et al. 1998), (Übersichtsarbeit von (Doyon et al. 2009)). Abbildung 1 (eigene Darstellung) zeigt die für motorisches Lernen relevanten kortikalen Areale.

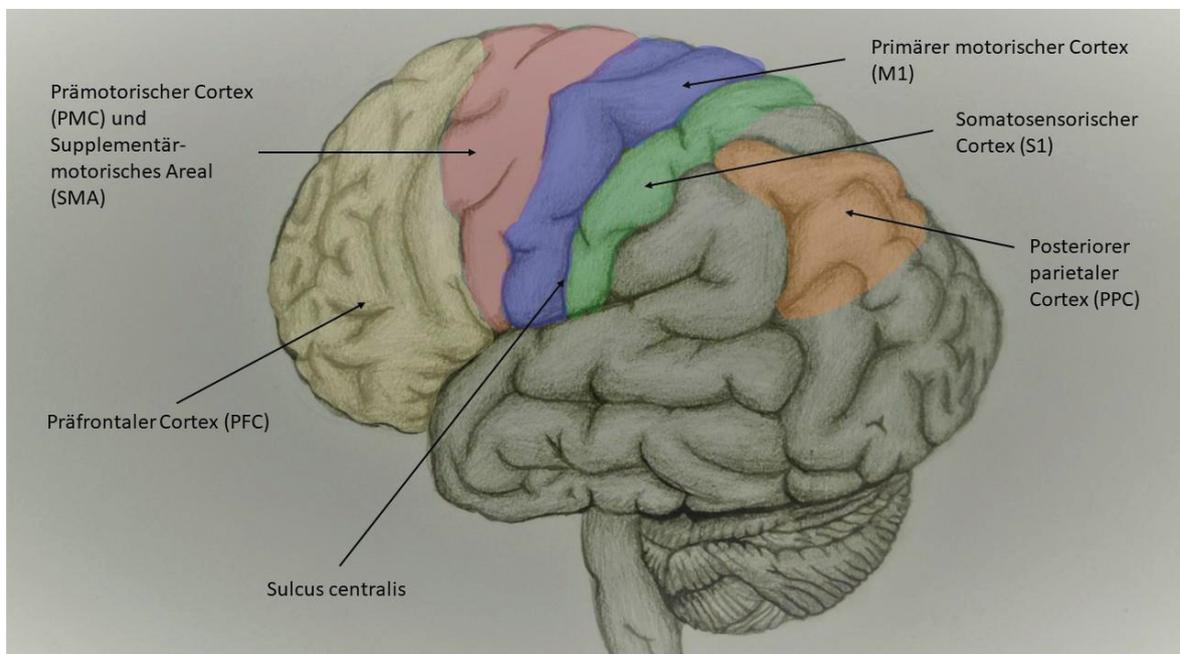


Abb. 1 Graphische Darstellung der für motorisches Lernen relevanten Kortexareale

1.1 Implizites und explizites Lernen

Beim Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten unterscheidet man das implizite vom expliziten Lernen (Squire und Zola 1996). Implizites Lernen ist dadurch charakterisiert, dass sich der Lernende des Lernvorgangs und -inhalts nicht bewusst ist (Seidler et al. 2005; Wilkinson et al. 2010). Das explizite Lernen entsteht hingegen eher durch bewusstes Einüben einzelner Details, wie z. B. den Wortlaut eines Gedichts (Wilkinson et al. 2010). Eine Möglichkeit, implizites Lernen (Sequenzlernen) zu erzeugen, stellt die serielle Reaktionszeitaufgabe (engl.: *Serial Reaction Time Task*, SRTT) (Nissen und Bullemer 1987) dar. Bei der SRTT werden horizontal angeordnete Balken auf einer Leinwand präsentiert und jeweils einer der Balken wechselt die Farbe. Jedem Farbwechsel ist eine Taste einer Antwortbox zugeordnet. Die Aufgabe der Probanden/innen besteht darin, die entsprechende Taste so schnell und so korrekt wie möglich zu drücken, sobald ein Balken seine Farbe wechselt (Nissen und Bullemer 1987). Dieser Farbwechsel erfolgt entweder randomisiert oder sequenziell. Durch die mehrfache Wiederholung derselben Bewegungssequenz kommt es als Ausdruck des impliziten motorischen Lernens zu einer Abnahme der Reaktionszeiten in der sequentiellen im Vergleich zur randomisierten Darbietung (Grafton et al. 1995; Seidler et al. 2005), wobei den Probanden/Probandinnen die Existenz der Sequenz nicht bewusst ist. Die SRTT kann auch zur Induktion von explizitem Sequenzlernen genutzt werden, indem die identische Sequenz häufiger präsentiert wird oder die Probanden/innen im Vorfeld des Trainings über die Existenz der Sequenz informiert werden (Grafton et al. 1995), (Übersichtsarbeit von (Ashe et al. 2006)).

Auf neuronaler Ebene geht implizites Lernen mit Aktivitätsunterschieden in verschiedenen kortikalen Arealen einher (Honda et al. 1998; Wilkinson et al. 2010; Grafton et al. 1995), (Übersichtsarbeiten von (Halsband und Lange 2006; Ashe et al. 2006)). Zunächst entsteht durch die mehrfache Ausführung sequenzieller Bewegungen eine erhöhte Aktivität im M1, die sich dann in das SMA und das prä-supplementärmotorische Areal (prä-SMA) fortsetzt (Übersichtsarbeit von (Ashe et al. 2006)). Bildgebende Studien konnten eine Aktivierung des linken M1, PMC und SMA während des impliziten Lernens einer motorischen Sequenz mit der rechten Hand zeigen (Grafton et al. 1998; Hazeltine et al. 1997), (Übersichtsarbeit von (Hardwick et al. 2013)). Explizites Lernen geht hingegen insbesondere in der frühen

Phase des Lernens mit einer Aktivitätssteigerung im präfrontalen Cortex (PFC) einher. Nachfolgende Aktivitätsmaxima zeigen sich im Prä-SMA, danach im SMA und anschließend im M1 (Übersichtsarbeit von (Ashe et al. 2006)).

1.2 Akquisition und Konsolidierung

Motorisches Lernen lässt sich in zwei Phasen gliedern. Während die Akquisition dem Erwerb neuer Bewegungsmuster dient, werden diese in der sich anschließenden Phase der Konsolidierung gefestigt (Übersichtsarbeit von (Doyon et al. 2009)). Die Akquisition ist durch die Abnahme der Fehlerhäufigkeit und der Reaktionszeiten charakterisiert (Übersichtsarbeit von (Doyon et al. 2009)). Unmittelbar nach der Akquisition ist das Bewegungsmuster noch instabil und störanfällig gegenüber interferierenden Bedingungen, wie z. B. einer anderen motorischen Sequenz (Übersichtsarbeit von (Robertson et al. 2004a)). Dieses Phänomen konnte bei Probanden/innen gezeigt werden, die unmittelbar nach einer ersten motorischen Sequenz eine zweite erlernten (Walker et al. 2003). Hierbei zeigte sich eine verminderte Abrufleistung der initial erlernten Sequenz 24 Stunden später. Dieser Interferenzeffekt konnte nicht beobachtet werden, wenn eine Pause von sechs Stunden zwischen der Akquisition der beiden Sequenzen lag (Walker et al. 2003).

An die Akquisition schließt sich die Konsolidierung an. Diese ist durch zwei Phänomene gekennzeichnet: (i) die Verbesserung des neu Erlernten ohne weiteres Training, das in der Literatur als *Offline-Improvement* bezeichnet wird, und (ii) die Stabilisierung im Sinne einer geringeren Störanfälligkeit (Übersichtsarbeit von (Robertson et al. 2004a)). *Offline-Improvement* wurde nach einer Zeitspanne von vier bis sechs Stunden nach dem Training einer motorischen Sequenz gezeigt (Übersichtsarbeit von (Doyon und Benali 2005)). Diese Daten weisen drauf hin, dass motorisches Lernen mit einer zentralen Reorganisation einhergeht und dass diese auch in den Trainingspausen erfolgt. Die Ergebnisse vorangegangener Arbeiten deuten darauf hin, dass *Offline-Improvement* durch Schlaf gefördert wird (Karni et al. 1994; Stickgold et al. 2000; Maquet et al. 2000; Walker et al. 2003). Für implizites Lernen scheint vor allem der REM-Schlaf (engl.: REM = *Rapid Eye Movement*, eine Schlafphase, die durch schnelle Augenbewegungen gekennzeichnet ist) relevant zu sein (Maquet et al. 2000). *Offline-Improvement* einer implizit erlernten Sequenz wurde vermindert, wenn REM-Schlafphasen selektiv gestört wurden (Karni

et al. 1994). Die Störung der Non-REM-Schlafphasen hatte hingegen keinen nachteiligen Effekt (Karni et al. 1994). Auch Walker et al. (2002) konnten eine deutliche Leistungsverbesserung der Sequenzwiedergabe nur bei den Probanden/innen beobachten, die eine Schlafphase einhielten. Jedoch zeigte sich in dieser Untersuchung ein relevanter Einfluss von Non-REM-Schlafphasen auf das *Offline-Improvement* (Walker et al. 2002). Der Effekt von REM- und Non-REM Schlafphasen könnte mit der Komplexität der erlernten Aufgabe variieren, sodass für komplexere Aufgaben eher REM-Schlaf relevant ist, für einfachere Aufgaben eher Non-REM Schlaf (Walker et al. 2002). Robertson et al. (2004b) konnten im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Ergebnissen beobachten, dass implizit Erlerntes auch in Wachphasen erfolgreich gefestigt werden konnte, explizites Lernen zeigte sich hingegen abhängig von Non-REM-Schlafphasen (Robertson et al. 2004b). Die Anwendung funktioneller bildgebender Verfahren während des Schlafs zeigte, dass durch Schlafentzug nicht die nötige Konnektivität kortikaler Netzwerke ausgebildet werden konnte, die bei Probanden, die eine Schlafphase nach einem Training einhielten, normalerweise zu einer Verbesserung der Wiedergabe führte (Maquet et al. 2000). Beispielsweise wurde durch Einhalten einer Schlafphase nach dem Erlernen einer visuellen Aufgabe eine verstärkte Konnektivität zwischen dem Sulcus temporalis superior (STS) und dem Zerebellum sowie zwischen dem supplementären und dem frontalen Augenfeld beobachtet (Maquet et al. 2000).

1.3 Plastizität – Die Grundlage motorischen Lernens

Ein grundlegender Faktor für die Dynamik motorischen Lernens und die zentrale Reorganisation während der Konsolidierung ist neuronale Plastizität (Übersichtsarbeit von (Sanes 2003)). Der Begriff Plastizität beschreibt das Umbaupotential von Neuronen und die damit verbundene Anpassungsfähigkeit des Gehirns auf unterschiedliche Anforderungen (Klinke et al. 2010). Beispielsweise konnte mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) beobachtet werden, dass sich während der Akquisition einer motorischen Sequenz der aktivierte Anteil des M1 zunächst verkleinerte und nachfolgend vergrößerte (Karni et al. 1995). Es konnte sogar im Zuge einer langfristigen Reorganisation noch nach Monaten eine Vergrößerung des M1 gemessen werden, wenn die Probanden/innen das motorische Training über vier Wochen fortführten (Karni et al. 1995).

Am Beispiel des M1 lässt sich der Begriff Plastizität näher erläutern. Der M1 ist u. a. für die Kontrolle willkürlicher Bewegungen verantwortlich und spielt eine zentrale Rolle für motorisches Lernen (Nitsche et al. 2003; Grafton et al. 1992; Grafton et al. 1995; Karni et al. 1995; Muellbacher et al. 2001), (Übersichtsarbeit von (Ashe et al. 2006)). Diese Annahme konnte durch die Anwendung funktioneller bildgebender Techniken bestätigt werden, da während der Akquisition sequenzieller Fingerbewegungen vorübergehend eine erhöhte Aktivität im M1 beobachtet werden konnte (Grafton et al. 1995; Honda et al. 1998). Bei Ratten konnte kontralateral zur trainierten Gliedmaße eine erhöhte Effizienz der synaptischen Verbindungen im M1 beobachtet werden (Riout-Pedotti et al. 1998). Möglicherweise ist dieser Prozess mit einem Mechanismus, der der sogenannten Langzeitpotenzierung (engl.: *long-term potentiation*, LTP) ähnlich ist, verbunden. Allerdings ist unklar, ob diese Änderungen der Eigenschaften des M1 ein Resultat des Lernens oder der ursächliche Mechanismus sind (Übersichtsarbeit von (Sanes und Donoghue 2000)).

Für die Langzeitpotenzierung spielen Glutamatrezeptoren, insbesondere der N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA) Rezeptor, auf den postsynaptischen Neuronen eine entscheidende Rolle. Es handelt sich hierbei um einen Glutamat-gesteuerten Kationenkanal, der bei negativem Membranpotenzial nahe dem Ruhemembranpotenzial durch einen Mg^{2+} -Ion blockiert ist. Bei hinreichend starker Depolarisation wird das Mg^{2+} aus dem Kanal entfernt, wodurch dessen Leitfähigkeit insbesondere für Ca^{2+} erheblich ansteigt. Die Ca^{2+} Ionen können weitere Kaskaden Ca^{2+} -abhängiger intrazellulärer Prozesse aktivieren und die Genexpression modulieren, wodurch das Neuron schließlich neue Ionenkanäle produziert und in die Zellmembran integriert. Daraus resultierend wird die synaptische Übertragung auf das Neuron und seine Exzitabilität dauerhaft verstärkt. LTP und Langzeitdepression (engl.: *Long-term depression*, LTD) entstehen in Abhängigkeit der Frequenz, mit der das Neuron erregt wird. Bei höherfrequenten Reizen entsteht typischerweise LTP, durch niederfrequenterer oder gar keine, wie z. B. im Rahmen einer Nervenläsion, entsteht LTD (Hess und Donoghue 1994).

1.3.1 Die Rolle des GABAergen Systems

Die auf LTP und/oder LTD-ähnlichen Prozessen basierende Plastizität im Neokortex ist neben der oben beschriebenen Erregungsfrequenz auch vom Modulationspotential des GABAergen Systems (engl.: *gamma-Aminobutyric acid*) abhängig

(Hess und Donoghue 1994). Plastizität wird nämlich u. a. durch Änderungen der prä- und postsynaptischen GABA-Konzentration moduliert, sodass die Empfindlichkeit des GABAergen Systems für das Lerntempo von Bedeutung ist (Stagg et al. 2011).

GABA ist eine Aminosäure, die im ZNS in hohen Konzentrationen vorhanden ist und als Neurotransmitter eine wichtige Rolle im inhibitorischen System spielt (Korpi et al. 2002; Möhler et al. 2004), (Übersichtsarbeit von (Savic 2005)). Sie entfaltet ihre Wirkung hauptsächlich durch GABA-A und GABA-B-Rezeptoren. GABA-A-Rezeptoren sind ionotrope Rezeptoren, die durch die Erhöhung der Offenwahrscheinlichkeit von postsynaptischen Chlorid-Kanälen zu inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (IPSPs) führen (Klinke et al. 2010). Sie vermitteln die meisten inhibitorischen Neurotransmissionen und sind an der Regulation von Vigilanz, Angst, Muskelspannung und Gedächtnisfunktion beteiligt (Übersichtsarbeiten von (Möhler et al. 2004; Korpi et al. 2002)). GABA-B-Rezeptoren sind metabotrope Rezeptoren, die eine Erhöhung des K^+ -Einstroms und eine Verminderung des Ca^{2+} -Einstroms bewirken und dadurch zu einer Hyperpolarisation der Zelle führen. Diese Rezeptoren sind vorwiegend präsynaptisch lokalisiert und führen zu einer Hemmung der Transmitterfreisetzung (Klinke et al. 2010).

Durch die Untersuchung des motorischen Lernverhaltens von Probanden/innen konnte gezeigt werden, dass die Reaktivität des GABAergen Systems für erfolgreiches motorisches Lernen entscheidend ist (Stagg et al. 2011). Sank bei den Probanden/innen die GABA-Konzentration in Reaktion auf äußere Reize vergleichsweise schnell, korrelierte dies mit hohem motorischem Lerntempo. Zudem zeigte sich, dass eine hohe GABA-Ausgangskonzentration mit langsamem und eine niedrige mit schnellem motorischem Lernen assoziiert ist (Stagg et al. 2011).

1.3.2 Die neuronalen Verknüpfungsmuster im M1 und seine Funktion

Im M1 ist das intrinsische horizontale Verknüpfungsmuster der Nervenzellen die Grundlage für neuronale Plastizität. Die Neurone verbinden Regionen innerhalb von M1 und ihre Verknüpfung kann durch motorisches Lernen modifiziert werden (Übersichtsarbeit von (Sanes und Donoghue 2000)). Eine intrakortikale Stimulation in M1 aktiviert zudem Pyramidenbahnneurone, die nachfolgend eine muskuläre Aktivität

auslösen. Pyramidenbahnneurone bilden zusätzlich zum efferenten Neuron weitläufige lokale Kollateralen aus und leiten so nicht nur Signale an das Rückenmark weiter, sondern ebenso an supraspinale kortikale und subkortikale Areale (Ghosh und Porter 1988). Wird der M1 durch ein motorisches Training aktiviert, kann die Weiterleitung der Erregung in den rekurrenten Axonen der Pyramidenbahn die Aktivität von M1 verstärken und LTP-ähnliche Prozesse induzieren. Diese neuronalen Kreisläufe und die zellulären Eigenschaften der Neurone in M1, bilden die Grundlage zur neuroplastischen Reorganisation und damit für motorisches Lernen (Übersichtsarbeit von (Sanes und Donoghue 2000)). Neben dem M1 zeigen auch weitere motorische Areale wie der PMC und das SMA die Fähigkeit zur neuronalen Plastizität (Übersichtsarbeiten von (Sanes und Donoghue 2000; Sanes 2003)).

1.4 Der prämotorische Kortex und das SMA

Der PMC und das SMA sind ventral des M1 im Gyrus präcentralis lokalisiert und entsprechen zytoarchitektonisch dem Brodmann-Areal 6. Das SMA bildet dabei den medialen und der PMC den lateralen Anteil des Areals. Das SMA, der ventrolaterale PMC (vPMC) und der caudale Anteil des dorsolateralen PMC (dPMC) zeichnen sich durch Projektionen zum M1 und zum Rückenmark aus und sind dadurch maßgeblich am Erlernen und Steuern von Bewegungen beteiligt (Übersichtsarbeit von (Picard und Strick 2001)). Durch Untersuchungen an Primaten konnte gezeigt werden, dass sich die funktionellen und anatomischen Eigenschaften dieser prämotorischen Areale unterscheiden und in mehrere Subregionen unterteilt werden können (Übersichtsarbeiten von (Picard und Strick 2001, 1996)).

1.4.1 SMA und prä-SMA

Der mediale Anteil des Brodmann-Areal 6 beinhaltet zwei verschiedene Regionen, die sich in ihrer Funktion und Konnektivität unterscheiden. Die Commissura anterior trennt das caudal liegende SMA vom rostral liegenden prä-SMA (Übersichtsarbeiten von (Picard und Strick 2001; Ashe et al. 2006)). Diese beiden Areale sind an verschiedenen Aspekten des sequenziellen Lernens, wie z. B. der zeitlichen Abfolge und der Kodierung von Sequenzen, beteiligt (Übersichtsarbeit von (Ashe et al.

2006)). Die Neurone des SMA haben direkte Projektionen zum M1 und dem Rückenmark und sind direkt an der Steuerung der Willkürmotorik beteiligt (Übersichtsarbeit von (Ashe et al. 2006)).

Das prä-SMA verfügt vor allem über Projektionen zum PFC. Es konnte eine verstärkte Aktivierung dieses Areals gezeigt werden, wenn Bewegungen in Referenz zu einem visuellen Stimulus ausgeführt wurden (Übersichtsarbeit von (Picard und Strick 2001)). Insbesondere scheint das prä-SMA während der Ausführung von zeitlich komplexen Aufgaben aktiv zu sein und mit der Auswahl an Parametern, die zur zeitgenauen Steuerung von Bewegungen benötigt werden, wie z. B. der Beginn, das Tempo und die Beendigung einer Bewegung, assoziiert zu sein (Lewis et al. 2004). Das prä-SMA ist auf neuronaler Ebene nicht somatotop organisiert (Übersichtsarbeit von (Picard und Strick 2001)), was gegen eine unmittelbare Beteiligung an der willkürlichen motorischen Steuerung spricht.

1.4.2 Der prämotorische Cortex

Der PMC ist für die Vorbereitung willkürlicher Bewegungen in Referenz zu internen oder externen Stimuli relevant (Übersichtsarbeit von (Geyer et al. 2000)) und lässt sich in einen dorsalen und ventralen Anteil unterteilen (Übersichtsarbeiten von (Picard und Strick 2001; Ashe et al. 2006)).

Der vPMC hat - vergleichbar mit dem SMA – direkte Projektionen zum M1 und zum Rückenmark. Dieses Areal liegt im menschlichen Gehirn ventral des frontalen Augenfeldes, wobei die exakten anatomischen Grenzen nicht genau definiert sind. Funktionell wird dieser Anteil des PMC mit der Fähigkeit zur Auge-Hand-Koordination in Verbindung gebracht. In diesem Areal wird auch der Sitz der sogenannten Spiegelneurone vermutet (Übersichtsarbeit von (Picard und Strick 2001)).

Der dPMC lässt sich ähnlich wie das SMA in einen caudalen und einen rostralen Anteil einteilen. Der rostrale Anteil entspricht dabei dem prä-SMA und wird daher im Folgenden prä-dPMC genannt, der caudale Anteil entspricht dem SMA und wird im Folgenden dPMC genannt.

Aus einer Übersichtsarbeit von Picard und Strick (2001) ging hervor, dass der prä-dPMC ähnlich wie das prä-SMA Projektionen zum PFC aber nicht zum Rückenmark hat. Zusätzlich bestehen Verbindungen zur Formatio reticularis. Parietale Zellen, die

zum prä-dPMC projizieren, vermitteln Augenbewegungssignale, welche auch durch Stimulation des prä-dPMC ausgelöst werden können. Funktionell wird der prä-dPMC mit der Bildung von visuo-motorischen Assoziationen und der motorischen Vorstellungskraft in Verbindung gebracht. Interessant ist, dass weder das prä-SMA noch der prä-dPMC substantielle Verbindungen zur SMA bzw. zum dPMC zu haben scheinen (Übersichtsarbeit von (Picard und Strick 2001)). Der dPMC projiziert ähnlich dem SMA direkt zum M1 und zum Rückenmark, weist keine neuronale Verbindung zum präfrontalen Cortex auf und wirkt primär an der motorischen Kontrolle mit. Studien an Primaten zeigen, dass Zellen, die zum dPMC projizieren, vor allem Handbewegungssignale vermitteln. Durch die transkranielle Magnetstimulation (TMS) dieses Areals können unwillkürliche Bewegungen in Händen und Gliedmaßen ausgelöst werden. Funktionell ist der dPMC für die Vorbereitung und Ausführung von Bewegungen relevant (Übersichtsarbeit von (Picard und Strick 2001)).

Der genaue funktionelle Beitrag der Subareale des PMC zur Akquisition und zur Konsolidierung eines neuen Bewegungsmusters ist bislang nur unvollständig geklärt. Beim Erlernen eines Bewegungsmusters mit der rechten Hand wurde in frühen Lernphasen eine bilaterale Aktivierung des lateralen PMC beobachtet, wobei sich die rechtshemiphere Aktivierung stärker zeigte (Deiber et al. 1997; Jenkins et al. 1994; Inoue et al. 1997). Im Gegensatz dazu scheint der linke PMC vermehrt in die Konsolidierung involviert zu sein (Übersichtsarbeit von (Halsband und Lange 2006)). Diese Daten weisen auf eine Beteiligung des dPMC an der Akquisition und an der Konsolidierung eines neuen Bewegungsmusters hin. Unklar ist allerdings, ob der PMC kausal in den Lernprozess involviert ist.

1.5 Non-invasive Neurostimulationsmethoden

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS, engl.: *transcranial direct current stimulation*) ist ein Verfahren, das die non-invasive Modulation der Exzitabilität kortikaler Areale erlaubt und dadurch Erkenntnisse über den funktionellen Beitrag dieser Areale zur Verhaltenssteuerung liefert (Nitsche und Paulus 2000). Auf zellulärer Ebene modifiziert die tDCS das Membranpotential der Neurone im stimulierten Areal (Nitsche und Paulus 2000). Durch anodale Stimulation fließen positiv geladene Ionen durch die Kalotte und das Zielareal im Gehirn zur Referenzelektrode

(Übersichtsarbeit von (Filmer et al. 2014)). Sobald im Extrazellularraum eines Areals die Kationen-Konzentration steigt, wird das Membranpotential der Neurone positiver und exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSPs) erhöhen die Depolarisationswahrscheinlichkeit der Zelle (Klinke et al. 2010). Durch kathodale Stimulation reichern sich vermehrt Anionen im Extrazellularraum an und das Membranpotential wird negativer, es entstehen in der Folge weniger EPSPs und die Wahrscheinlichkeit für eine Depolarisation der Zelle sinkt (Klinke et al. 2010). Die anodale tDCS erhöht also die Erregbarkeit stimulierter Areale, wohingegen die kathodale tDCS sie vermindert (Nitsche et al. 2003).

Mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) konnte der Effekt der tDCS auf die M1-Exzitabilität überprüft werden. Bei dieser Methode werden mit Hilfe einer Spule Magnetfelder erzeugt, woraufhin ein elektrisches Feld in der schädelnahen Großhirnrinde entsteht (Übersichtsarbeit von (Reithler et al. 2011)). Durch die Anwendung über dem motorischen Kortex können so motorisch evozierte Potenziale (MEP) ausgelöst werden, deren Amplitude als Maß der M1-Exzitabilität interpretiert werden kann (Übersichtsarbeit von (Reithler et al. 2011)). Vorausgehende Arbeiten konnten die exzitabilitätssteigernde Wirkung der anodalen tDCS bestätigen, da sich bei der nachfolgenden TMS Anwendung eine Zunahme der MEP-Amplitude zeigte. Infolge kathodaler tDCS wurde eine Reduktion der MEP-Amplitude beobachtet (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche et al. 2005). Man unterscheidet bei der TMS die Stimulation mit einzelnen Magnetfeld-Pulsen (engl. = *single-pulse* TMS) von der repetitiven Magnetstimulation (rTMS). Eine rTMS mit 5 Hz wirkt exzitabilitätssteigernd wohingegen die 1 Hz rTMS mit inhibitorischen Effekten assoziiert ist (Vidoni et al. 2010), (Übersichtsarbeit von (George et al. 1996)). Ein Vorteil der rTMS gegenüber der tDCS ist eine höhere Fokalität der Stimulation (Übersichtsarbeiten von (Censor und Cohen 2011; Saturnino et al. 2015)). Nachteilig ist allerdings, dass eine Verblindung der Probanden/innen bei der Anwendung von TMS nur eingeschränkt möglich ist, da die Stimulation mit typischen akustischen und somatosensorischen Effekten im Bereich des stimulierten Areals einhergehen, die bei einer Placebo-Anwendung nicht simuliert werden können (Übersichtsarbeit von (Ridding und Rothwell 2007)). Im Gegensatz dazu lässt sich eine tDCS Anwendung leichter verblinden, da die

tDCS bei niedriger Stromstärke nur wenige Gefühlssensationen provoziert und daher schwer von einer Placebo-Anwendung unterschieden werden kann (Übersichtsarbeit von (Filmer et al. 2014)).

1.6 Effekte non-invasiver Stimulationsverfahren auf das motorische Lernen

Anodale und kathodale tDCS scheinen nicht nur die kortikale Exzitabilität, sondern auch die Aktivität GABAerger und glutamaterger Neurone, die grundlegend für motorisches Lernen und Plastizität sind, zu beeinflussen (Stagg et al. 2011). Mittels Magnetresonanztomographie (MRS), einer Technik, die Aussagen über die Transmitterkonzentration, z.B. von GABA, erlaubt, konnte gezeigt werden, dass die anodale Stimulation mit einer lokal reduzierten GABA-Konzentration einhergeht, während die kathodale Stimulation mit einer Abnahme von Glutamat assoziiert ist (Stagg et al. 2011). Glutamat ist ein wichtiger erregender Neurotransmitter im Gehirn, der an spezielle Glutamatrezeptoren bindet (Klinke et al. 2010). Bei Probanden/innen, die schnell neue Bewegungsabfolgen lernten, zeigten sich schnellere und stärkere Reaktionen des GABAergen Systems (Stagg et al. 2011). Durch die anodale tDCS kann die lokale GABA-Konzentration vermindert werden und dadurch die Induktion von Plastizität während des Lernvorgangs gefördert werden (Stagg et al. 2011).

Die Auswirkungen der tDCS auf neuronale Plastizität wurden von Cabral et al. (2015) durch anodale Stimulation des M1 vor, während und nach dem motorischen Training untersucht (Cabral et al. 2015). Durch den Vergleich TMS-induzierter MEPs wurde deutlich, dass nur die anodale Stimulation des M1 vor einer SRTT zu einer förderlichen Wirkung auf die kortikospinale Exzitabilität führte, nicht aber die Stimulation während oder nach dem motorischen Training (Cabral et al. 2015). In Studien, in denen die Auswirkung der anodalen Stimulation über dem M1 auf motorisches Lernen untersucht wurde, zeigte sich allerdings, dass die Stimulation des M1 während des Trainings die Akquisition fördern kann (Reis et al. 2009; Kantak et al. 2012; Nitsche et al. 2003), die anodale Stimulation des PMC zum gleichen Zeitpunkt hatte hingegen keinen förderlichen Effekt (Kantak et al. 2012). Darüber hinaus konnte durch die kathodale Stimulation des PMC vor einem motorischen Training

eine förderliche Wirkung auf die Konsolidierung beobachtet werden, nicht aber durch die Anwendung während des Trainings (Focke et al. 2017). Zusätzlich konnte in dieser Arbeit eine von der tDCS Polarität unabhängige Verkürzung der sequenziellen und randomisierten Reaktionszeiten beobachtet werden, wenn die tDCS über dem PMC vor der Akquisition angewendet wurde (Focke et al. 2017). Dies deutet auf einen unspezifischen Effekt der tDCS Stimulation hin. Die Befunde von Nitsche et al. (2003) ergänzen diese Beobachtung, da sie neben der anodalen Stimulation auch nach der kathodalen tDCS über dem M1 während der Akquisition einen Trend zu einer Reduktion der sequenziellen Reaktionszeiten feststellen konnten, was auf einen unspezifischen förderlichen Effekt der tDCS hindeutet (Nitsche et al. 2003). Nitsche und Paulus (2000) vermuteten bereits, dass durch die Reduktion der intrakortikalen Exzitabilität, die Aktivität der am Lernprozess beteiligten Neurone fokussiert, die nicht aufgabenbezogene Hintergrundaktivität im Gehirn also reduziert wird (Nitsche und Paulus 2000).

Die Befunde von Focke et al. (2017) und Cabral et al. (2015) könnten möglicherweise dahingehend gedeutet werden, dass Verhaltenseffekte leichter durch die tDCS Anwendung über einem Areal in Ruhe als während des motorischen Trainings induziert werden können. Dass die anodale Stimulation des M1 während des Trainings, also in einer aktiven Phase, zu einer Verbesserung des motorischen Lernens führte (Reis et al. 2009; Katak et al. 2012; Nitsche et al. 2003), spräche allerdings gegen diese Hypothese. Eine weitere mögliche Deutung der Beobachtung von Focke et al. (2017) könnte sein, dass die Konsolidierung durch eine erhöhte Aktivität im PMC vor dem motorischen Training gestört werden könnte. Durch die Relevanz des M1 für die Akquisition (Nitsche et al. 2003; Grafton et al. 1992; Grafton et al. 1995; Karni et al. 1995; Muellbacher et al. 2001), (Übersichtsarbeit von (Ashe et al. 2006)), könnte es sein, dass eine gesteigerte Erregbarkeit im M1 vor dem motorischen Lernen für den Konsolidierungserfolg relevanter als im PMC ist. Die Reduktion der Exzitabilität des PMC mittels kathodaler Stimulation könnte indirekt die Leistung des M1 erhöht und damit die frühe Konsolidierung gefördert haben. Diese Vermutung ergibt sich daraus, dass der M1 und der PMC Teil eines kortikalen Netzwerks für das Erlernen einer neuen motorischen Fähigkeit zu sein scheinen (Übersichtsarbeiten von (Doyon et al. 2009; Hardwick et al. 2013; Ashe et al. 2006)). Vermutlich müssen sie für das Erlernen und die Speicherung einer Sequenz eng

miteinander interagieren (Muellbacher et al. 2002), was möglicherweise zu einer Art Konkurrenzsituation um neuronale Ressourcen zwischen den beiden Arealen führt. Die Erhöhung der Erregbarkeit eines Areals durch die tDCS Anwendung könnte diesen Konflikt zugunsten des stimulierten Areals entscheiden. Ob das Plus an neuronalen Ressourcen für das jeweilige Areal das Erlernen einer Fähigkeit fördern würde, könnte von der Relevanz für die jeweilige Phase (Akquisition/Konsolidierung) abhängen. Die Hypothese eines möglichen Ressourcenkonflikts wird durch die Beobachtung unterstützt, dass durch die anodale Stimulation des M1 während der Akquisition das motorische Lernen gefördert werden konnte (Reis et al. 2009; Kantak et al. 2012; Nitsche et al. 2003) und eine vergleichbare anodale Stimulation des PMC zu einer Verschlechterung der Konsolidierung führte (Kantak et al. 2012). Möglicherweise bewirkte die gesteigerte Aktivität im PMC während der Akquisition (Kantak et al. 2012) eine geringere Verfügbarkeit neuronaler Ressourcen für den M1, sodass dessen Leistung und nachfolgend der Konsolidierungserfolg reduziert wurde. Gegen diese Theorie spricht allerdings, dass die komplementäre kathodale Stimulation des PMC während des motorischen Trainings in der Arbeit von Focke et al. (2017) zu keiner weiteren Verbesserung der Akquisitionsleistung führte.

Während der M1 für die Akquisition und die frühe Konsolidierung von Bedeutung zu sein scheint (Muellbacher et al. 2002), könnte der linke PMC für die Konsolidierung eines neu erlernten Bewegungsmusters relevant sein (Übersichtsarbeit von (Halsband und Lange 2006)). Durch die Anwendung non-invasiver Stimulationsverfahren konnten Hinweise darauf generiert werden, zu welchen Zeitpunkten der M1 oder der PMC für die Konsolidierung relevant sein könnten. Die Applikation von TMS über dem M1 konnte die Störanfälligkeit gegenüber einer interferierenden Bedingung in einem Zeitfenster zwischen zwei (Robertson et al. 2005) und sechs Stunden nach dem motorischen Training erhöhen (Muellbacher et al. 2002). Die Daten weisen darauf hin, dass der M1 in diesem Zeitfenster für die Konsolidierung relevant sein könnte. Durch eine inhibierende TMS Stimulation des PMC bis 30 Min. nach der Akquisition konnte die Konsolidierung gefördert werden (Meehan et al. 2013). Dies deutet darauf hin, dass der PMC in den ersten 30 Minuten nach der Akquisition noch keine tragende Rolle für die Konsolidierung spielt und der M1 möglicherweise von größerer Relevanz ist. Nach diesem Zeitpunkt könnte allerdings die Relevanz des PMC für die Konsolidierung steigen und der Festigungsprozess durch anodale

Stimulation des PMC gefördert werden. Die Untersuchung dieser Hypothese ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.7 Ziele der Arbeit

Motorisches Lernen basiert auf dem Zusammenspiel unterschiedlicher Hirnareale (Übersichtsarbeit von (Doyon und Benali 2005)). Insbesondere bildgebende Studien weisen darauf hin, dass unterschiedliche Areale in die Akquisition und die Konsolidierung involviert sein könnten (Übersichtsarbeit von (Krakauer und Shadmehr 2006)). Die Verwendung non-invasiver Hirnstimulationsmethoden, wie die tDCS und die TMS, erlauben Rückschlüsse auf den Beitrag einzelner Areale für unterschiedliche Funktionen. Die Daten von Focke et al. (2017) zeigen, dass die experimentelle Verminderung der Exzitabilität des PMC unmittelbar vor der Akquisition einer Bewegungssequenz die Interferenzanfälligkeit gegenüber einem randomisierten Muster unmittelbar nach dem Ende der Akquisition reduziert (Focke et al. 2017). Diese Beobachtung legt die Überlegung nahe, dass der M1 und der PMC miteinander um neuronale Ressourcen konkurrieren könnten. Eine artifiziell reduzierte PMC-Erregbarkeit vor der Akquisition (Focke et al. 2017) würde demnach dazu führen, dass dem M1, der für die Akquisition und die frühe Phase der Konsolidierung relevant ist, mehr neuronale Ressourcen zur Verfügung stehen und hierdurch die Konsolidierung gefördert wird. Vor diesem Hintergrund sollte die Erhöhung der PMC Exzitabilität zu einem Zeitpunkt, in dem dieser für die Konsolidierung relevant ist, diese fördern. Aus einer TMS Studie (Meehan et al. 2013) geht hervor, dass der PMC ab ca. 30 Minuten nach dem motorischen Training für die frühe Konsolidierung relevant werden könnte. Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, diese Hypothese zu prüfen. Zu diesem Zweck wurde die Exzitabilität des linken PMC 30 Minuten nach dem Ende der Akquisition mithilfe der tDCS moduliert und der Effekt auf die Reaktionszeiten und die Interferenzneigung unmittelbar nach dem Ende der Stimulation und nach einer Schlafphase am Folgetag untersucht.

2 Material und Methoden

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des funktionellen Beitrags des linken PMC für die Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz. Unter dem Ethikvotum Nr. 3347 (Amendment vom 04.11.2014) wurde der Versuchsaufbau genehmigt. Konsolidierung wurde als reduzierte Interferenzanfälligkeit gegenüber einem randomisierten Muster in der sequenziellen Bedingung operationalisiert. Implizites motorisches Lernen wurde mithilfe einer SRTT induziert. Dreißig Minuten nach Ende der Akquisition wurde die neuronale Exzitabilität des linken PMC mithilfe der tDCS moduliert und die Effekte auf die Reaktionszeiten unmittelbar nach dem Ende der Stimulation und am nächsten Tag erfasst, um mögliche Effekte auf die frühe schlafunabhängige und späte schlafabhängige Konsolidierung zu untersuchen.

2.1 Stichprobe

An der Studie nahmen 18 rechtshändige, gesunde Medizinstudenten/innen (10 männlich, 8 weiblich) teil. Das Alter der Probanden/innen lag zwischen 21 und 31 Jahren ($24,28 \pm 2,76$; Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM)). Es wurden nur Proband/innen einbezogen, die kein Musikinstrument spielten, da Musiker/innen die präsentierte Sequenz der SRTT wahrscheinlich eher explizit erfasst hätten und kein implizites Lernen entstanden wäre. Zwei Probanden/innen spielten nur kurz ein Musikinstrument und seit etwa 3,5 Jahren nicht mehr aktiv.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren Linkshändigkeit, schwerwiegende internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Epilepsie in der eigenen oder familiären Vorgeschichte. Ebenso wurden auch Probanden/innen, die zentral wirksame Medikamente einnahmen, oder Träger von Metallimplantaten, wie Herz- oder Hirnschrittmachern, von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Bei weiblichen Probanden/innen wurde zudem davon abgeraten, bei Vorliegen einer Schwangerschaft an der Studie teilzunehmen.

2.2 Erhebungsbögen

Mit Hilfe des Edinburgh Händigkeit-Inventars (EHI) (Oldfield 1971) wurde die Handpräferenz der Teilnehmer/innen formal getestet (siehe Anlage 1). Das EHI besteht aus 10 Fragen zur Handpräferenz bei unterschiedlichen Aufgaben und ermöglicht die Berechnung eines Lateralisierungsquotienten, der zwischen +100 für vollständige Rechtshändigkeit und -100 für vollständige Linkshändigkeit liegt. Werte von ≥ 60 werden als Hinweis für Rechtshändigkeit interpretiert. Jede Sitzung wurde mit einem Stimulationsprotokoll dokumentiert. Dieses erfasst Datum, Probanden/innen-ID, Nr. der Messung, Geschlecht und die Codierung der einzelnen Messungen. Zusätzlich wurden die vor der Stimulation gemessene Impedanz der Kopfhaut, die Koordinaten des intrakraniellen Zielareals und des Stimulationsareals auf der Kalotte und der M1/PMC Abstand bestimmt und dokumentiert.

Nach jeder Messung beantworteten die Probanden/innen einen Fragebogen zur Stimulation (siehe Anlage 2). Zur Beurteilung der Güte der Verblindung wurde die Einschätzung, um welche Stimulation es sich handelte (anodal, kathodal oder Scheinstimulation), erfragt. Zudem sollte die Sicherheit der Entscheidung auf einer Skala von 1 bis 10 (1 = völlige Unsicherheit, 10 = völlige Sicherheit) angegeben werden. Zur Überprüfung der Frage, ob implizites Lernen stattgefunden hat, wurden die Proband/innen befragt, ob sie eine Sequenz erkannt hatten und diese wiedergeben konnten. Zur Erfassung von Stimulationsnebeneffekten wurde zudem erfragt, ob die Probanden/innen während oder nach der Stimulation Auffälligkeiten bemerkt hatten.

2.3 Motorische Aufgaben

Um implizites Lernen zu erzeugen, wurde in der vorliegenden Arbeit eine SRTT (Nissen und Bullemer 1987) angewandt. Bei der SRTT werden horizontal angeordnete Balken auf einer Leinwand entweder randomisiert oder sequenziell präsentiert. In der vorliegenden Arbeit bestand jede Sequenz aus acht Items. Um implizites motorisches Lernen zu erzeugen, wurden die Probanden/innen nicht über die Sequenz informiert, diese Information wurde erst nach Abschluss der Datenerhebung gegeben. Die randomisierte Bedingung wurde zum einen angewendet, um Verminderungen der Reaktionszeiten zu messen, die unabhängig vom impliziten Lernen auftreten.

ten können. Zum anderen wurde sie als Störbedingung genutzt, um die Interferenzneigung als ein Maß für die Konsolidierung der erlernten Sequenz zu untersuchen. Zur Beurteilung des motorischen Lernens wurden die Reaktionszeiten unmittelbar nach dem Training der SRTT im Vergleich zu den vor dem Training gemessenen Reaktionszeiten erhoben. Als Maß für die Interferenzanfälligkeit wurden die Reaktionszeiten in der erlernten sequenziellen Bedingung unmittelbar nach der Darbietung des randomisierten Musters bestimmt.

Da alle Probanden/innen an drei Messungen teilnahmen, wurde, um Lerneffekte der vorausgehenden Sitzung zu vermeiden, in den drei Sitzungen jeweils eine andere Version der Sequenz gezeigt. Die Sequenzen ähnelten sich zu dem Grad, zu dem sie implizites Lernen induzieren konnten (nicht publizierte Daten einer Pilotstudie). Die Sequenzen bestanden aus jeweils 8 Items: 4-2-1-3-4-3-1-2 (Sequenz 1), 3-4-2-1-2-4-3-1 (Sequenz 2), 3-2-1-4-3-2-4-1 (Sequenz 3). Ein Beispiel der Präsentation eines Items ist in Abbildung 2 dargestellt. In der sequenziellen und randomisierten Bedingung war die Häufigkeit jedes Items gleich. Im Rahmen der Akquisitionsphase wurde die Sequenz zwanzigmal wiederholt.

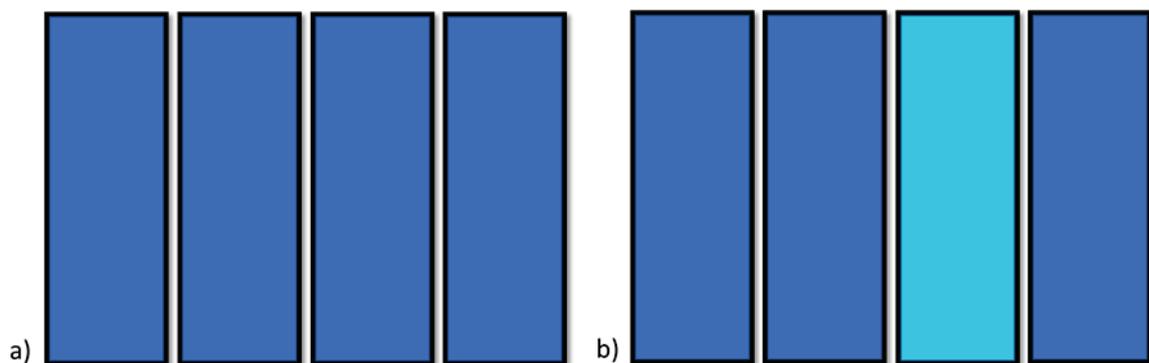


Abb. 2 SRTT Dargestellt ist die Präsentation einer SRTT: a) Grundeinstellung der Präsentation, b) Aufforderung auf die dritte Taste der Antwortbox zu drücken

Während des Experiments saßen die Probanden/innen in aufrechter Position auf einem Untersuchungsstuhl. Auf den Oberschenkeln der Probanden/innen wurde eine am *Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie* gebaute Antwortbox so positioniert, dass die Probanden/innen die rechte Hand bequem darauf ablegen konnten. Auf der Reaktionsbox befanden sich 5 Tasten, die so angeordnet waren, dass mit einem Finger jeweils eine Taste gedrückt werden konnte, ohne die Hand zu bewegen. Für die vorliegende Arbeit wurde die SRTT

dahingehend modifiziert, dass die Probanden/innen nur die Finger 1-4 nutzten. Diesen Fingern entsprachen vier vertikale dunkelblaue Balken, die die Probanden/innen auf eine Leinwand projiziert sahen. Der Abstand zwischen den Probanden/innen und der Leinwand betrug circa 2,60 m. Die Größe des Stimulus betrug 73 x 45 cm und die retinale Projektionsgröße 8,01°. Sobald einer der Balken die Farbe von dunkelblau nach hellblau wechselte, sollten die Probanden/innen so schnell und so akkurat wie möglich die zugehörige Taste der Antwortbox drücken. Als abhängige Variable wurden die Reaktionszeiten bestimmt. Hierzu wurde der zeitliche Abstand zwischen dem Beginn der Präsentation der einzelnen Balken und dem Drücken der Taste gemessen. Nach einem Intervall von 1000 ms nach dem Drücken der korrekten Taste erfolgte der nächste Farbwechsel. In Fällen, in denen die falsche Taste gedrückt wurde, behielt der Balken die Farbe bis zum Drücken der richtigen Taste.

Die Steuerung der zeitlichen Abfolge der SRTT und die Erhebung der Reaktionszeiten erfolgte mithilfe von E-Prime (Psychology Software Tools Inc., Sharpsburg, USA), das auf einem Standard-Computer (Windows 7) installiert war.

2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Zur Modulation der Exzitabilität des linken PMC wurde die tDCS eingesetzt. Die Lokalisation des Zielareals erfolgte mittels Neuronavigation (Localite GmbH, Sankt Augustin, Deutschland). Hierzu wurde am individuellen Schädel der rechte und linke prä-auriculäre Punkt, das rechte und linke Exocanthion, das Nasion und das Inion sowie die am weitesten superior und posterior gelegenen Punkte des Schädels bestimmt. Mittels der Localite TMS-Navigator-2.2.21 Software wurden die individuellen Daten auf ein Standardgehirn übertragen. Um Messungengenauigkeiten so gering wie möglich zu halten, wurde eine maximale Differenz des Abstands zwischen Nasion und dem rechten und linken prä-auriculären Punkt von 5 mm akzeptiert. Das Zielareal wurde mit den Talairach-Koordinaten -29, 5, 47 (x, y, z) im Vorfeld der Datenerhebung definiert. Mit Hilfe der Neuronavigation wurde das individuelle Stimulationsareal auf der Schädel-Kalotte bestimmt und anschließend markiert. Zusätzlich wurde die Lokalisation des M1 mithilfe einzelner TMS-Pulse (MC-B70, 8er-Spule, Winkel 150°, MagPro, MagVenture GmbH, Willich, Deutschland) bestimmt. Dabei löst die überschwellige Stimulation über dem M1 motorisch evozierte Potenziale des kontralateralen *first dorsal interosseus* (FDI) Muskels aus. Hierzu wurden

die Probanden/innen aufgefordert, Zeigefinger und Daumen der rechten Hand zusammenzudrücken, um die Hand- und Unterarm-Muskulatur zu aktivieren. Die Spule wurde in etwa 1 cm großen Schritten jeweils nach rostral, occipital, medial und lateral bewegt und der Punkt gesucht, an dem die stärkste Antwort des FDI generiert werden konnte. Dieser Punkt wurde ebenfalls markiert und der Abstand zum PMC bestimmt. Die Lokalisation des motorischen Handareals wurde durchgeführt, um eine akzidentelle Ko-Stimulation des M1 weitgehend ausschließen zu können. Der Abstand zwischen dem Stimulationsareal und M1 sollte 4 cm nicht unterschreiten.

Das Stimulationsareal im Bereich des linken PMC wurde in mehreren Schritten vorbereitet. Zunächst wurden die Elektrodenschwämmchen in 0,9 %iger isotoner NaCl-Lösung (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) eingeweicht. Die Stirn rechts supraorbital sowie die Haut unter dem Stimulationsareal wurden mittels einer 80%igen Alkohollösung gereinigt und entfettet. Der Bereich unter der Stimulationselektrode wurde zudem mit einer abrasiven Creme (Abralyt HiCl, Easy CAP GmbH, Herrsching, Deutschland) gereinigt. Nach dieser Vorbereitung wurde die Stimulationselektrode (3x3 cm²) über dem linken PMC und die Referenzelektrode (5x5 cm²) rechts supra-orbital mittels elastischer Bänder (Coban™, Health Care Business, Neuss, Germany) auf dem Kopf der Proband/innen fixiert. Abbildung 3 zeigt diese Befestigung exemplarisch. Zur Stimulation wurden Gummielektroden, die in Schwammhüllen eingebettet waren, verwendet. Durch die Verwendung einer kleineren Stimulationselektrode und einer größeren Referenzelektrode sollte die Fokazität der tDCS im Bereich der Stimulationselektrode erhöht werden (Nitsche et al. 2007).



Abb. 3 Befestigung der Elektroden Exemplarische Darstellung der Befestigung und Lokalisation der Stimulations- und Referenzelektrode. Das rote Kabel führt zur Stimulationselektrode, das blaue zur Referenzelektrode.

Die Stromstärke betrug 0,25 mA und die Stromdichte unter der Stimulationselektrode 0,028 mA/cm². In den Verum-Bedingungen (anodal, kathodal) wurde die Stimulation über einen Zeitraum von 10 Minuten appliziert. In der Scheinstimulation erfolgte die Stimulation über 30 Sekunden, um die für die tDCS typischen sensorischen Empfindungen auszulösen. Die Stimulation wurde in allen drei Bedingungen über einen Zeitraum von 10 Sekunden ein- und wieder ausgeleitet. Wegen der Kürze der Stimulation kann ein Effekt auf die Exzitabilität des stimulierten Areals weitgehend ausgeschlossen werden. Diese Vorgehensweise diente der Verblindung der Probanden/innen im Hinblick auf die jeweilige Stimulationsbedingung. Die tDCS erfolgte unter Beachtung etablierter Sicherheitskriterien (Woods et al. 2016). Vor Beginn der Stimulation wurde die Impedanz bestimmt, die unter 10 k Ω liegen sollte, um eine effektive Stimulation gewährleisten zu können. Während der Stimulation waren die Probanden/innen dazu aufgefordert, ruhig und entspannt mit geöffneten Augen abzuwarten.

2.5 Studiendesign und Ablauf

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie. Vor Beginn der Studie fand ein Aufklärungsgespräch statt, die Probanden/innen erhielten Informationen zur Studie (siehe Anlage 3) und das schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme und zur Verwendung der Daten wurde eingeholt (siehe Anlage 4). Die Probanden/innen und die Versuchsleiterin

waren naiv im Hinblick auf die jeweilige Stimulationsbedingung. Zur Verblindung der Versuchsleiterin wurde der tDCS-Stimulator durch eine zweite Versuchsleiterin bedient. Zudem waren die Teilnehmer/innen hinsichtlich der genauen Fragestellung naiv. Als Ziel der Arbeit wurde die Untersuchung der tDCS auf die Reaktionsgeschwindigkeit angegeben. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Probanden/innen und die Versuchsleiterin über die jeweilige Stimulationsbedingung informiert. Zudem erhielten die Probanden/innen Informationen zur konkreten Forschungsfragestellung.

Die Probanden/innen nahmen an drei Sitzungen teil, bei denen sich die Messungen hinsichtlich der jeweiligen Stimulationsbedingung (Scheinstimulation vs. anodal vs. kathodal) unterschieden. Zwischen den Terminen lagen mindestens sieben Tage Pause, damit Effekte der vorherigen Stimulation weitgehend ausgeschlossen werden konnten. Die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen wurde über die Probanden/innen und SRTT-Versionen ausbalanciert.

Zu Beginn jeder Sitzung wurde eine Baseline Messung (t1) durchgeführt. Dabei wurden die Reaktionszeiten von jeweils zwei sequenziellen und randomisierten Achterfolgen bestimmt, die aus jeweils 16 Stimuli (2 x 8er-Folge) bestand. Die Reihenfolge der Bedingungen (sequenziell vs. randomisiert) erfolgte randomisiert und über die Probanden/innen, Stimulationsbedingungen und SRTT-Versionen ausbalanciert. Unmittelbar im Anschluss erfolgte die Akquisition, bei der eine 8er Sequenz 20-mal wiederholt wurde, sodass 160 Reaktionszeiten gemessen wurden. Abbildung 4 stellt den zeitlichen Verlauf des Experiments schematisch dar.

Unmittelbar im Anschluss an diese Trainingsphase erfolgte eine zweite Messung der Reaktionszeiten (t2), bei der erfasst wurde, ob und wie stark sich ein Lerneffekt eingestellt hatte. Die Stimulation des linken PMC wurde nach einer 30-minütigen Pause, in der das Stimulationsareal lokalisiert und für die Stimulation vorbereitet wurde, durchgeführt. Unmittelbar nach Ende der tDCS erfolgte eine dritte Messung der Reaktionszeiten (t3) sowie eine vierte (t4) am nächsten Tag nach einer Schlafphase. Hierbei wurde jeweils zunächst die randomisierte Bedingung (Int1 und Int2) und nachfolgend die sequenzielle Bedingung (t3 und t4) präsentiert. Diese Vorgehensweise diente der Überprüfung der tDCS-Effekte auf die Interferenzneigung. Die

erhobenen Messwerte jedes/r Probanden/innen wurden gespeichert, aus dem Programm E-Prime konvertiert und in Excel weiterverarbeitet.

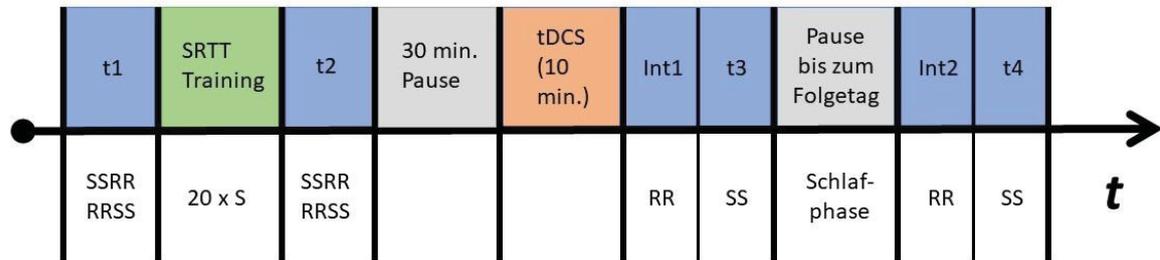


Abb. 4 Studiendesign Dargestellt ist die zeitliche Abfolge des Experiments. Auf die Baseline Messung (t1) folgte das SRTT Training und eine weitere Messung der Reaktionszeiten zur Beurteilung der Akquisition (t2). In der 30-minütigen Pause wurde die Neuronavigation, die M1 Lokalisation und die Anbringung der Elektroden durchgeführt. Unmittelbar nach der 10-minütigen tDCS Anwendung wurde die frühe Interferenzneigung untersucht (randomisiert = Int1, sequenziell = t3) und nach einer nächtlichen Schlafphase die späte Interferenzneigung (randomisiert = Int2, sequenziell = t4).

2.6 Statistik

Zu jedem der vier Zeitpunkte (t1, t2, t3, t4), für jede Kondition (sequenziell vs. randomisiert) und für jede Stimulationsbedingung (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) wurde in den individuellen Datensätzen der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Werte, die zwei Standardabweichungen ober- oder unterhalb des Mittelwerts lagen, wurden als Ausreißer klassifiziert und nicht für die weitere Datenauswertung berücksichtigt. Auf Ebene der Gruppendaten wurden Ausreißer analog identifiziert und durch den jeweiligen Gruppenmittelwert ersetzt.

Mit den so bereinigten Reaktionszeiten wurde ein von Nitsche et. al. (2003) beschriebener Lernindex berechnet (Nitsche et al. 2003). Zu diesem Zweck wurden zunächst die Reaktionszeiten in der randomisierten Bedingung aller drei Stimulationsbedingungen (anodal, kathodal, sham) zum Zeitpunkt t1 gemittelt. Nachfolgend wurden die Reaktionszeiten der randomisierten und sequenziellen Bedingungen zu den Messzeitpunkte t2, t3, und t4 jeweils durch die gemittelten Reaktionszeiten der randomisierten Bedingung zum Zeitpunkt t1 dividiert. Für den ersten Messzeitpunkt (t1) wurde der Lernindex errechnet, indem die sequenziellen Reaktionszeiten in der jeweiligen Stimulationsvariante durch die randomisierte, gemittelte Baseline (wie bei allen anderen Bedingungen) dividiert wurde. Werte <1 zeigen eine Verkürzung der

Reaktionszeiten zum jeweiligen Messzeitpunkt im Vergleich zu den gemittelten, randomisierten Reaktionszeiten von t1 an, Werte >1 deren Zunahme. Beispielsweise deutet eine Verkürzung der Reaktionszeiten (Lernindex <1) nach der Akquisition (t2) im Vergleich zur Ausgangssituation (t1) auf ein erfolgreiches motorisches Lernen hin.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse (engl. *analysis of variance*; ANOVA) mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. sham), *Kondition* (randomisiert vs. sequenziell) und *Zeitpunkt* (t1, t2, t3, t4). Post-hoc-Tests wurden mithilfe von T-Tests für gepaarte Stichproben gerechnet. Der Alphafehler wurde mithilfe der sequenziellen Bonferoni-Korrektur nach Holm korrigiert (Holm 1979). Mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics 24 wurde die statistische Analyse gerechnet. Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest angewendet. Um die Reaktionszeiten in der Akquisitionsphase zu beurteilen, wurden separat für jede Stimulationsbedingung die Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten t1 vs. t2 analysiert. Zur Beurteilung der Konsolidierung wurden die Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten t2 bis t4 verglichen. Durch die Untersuchung der Zeitpunkte Int1 und Int2 konnten Auswirkungen der tDCS auf die Reaktionszeiten in der randomisierten Bedingung festgestellt werden. Um das Maß der Interferenzneigung nach der tDCS zu erfassen, wurden die Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten Int1 vs. t3 sowie Int2 vs. t4 verglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Probanden/innen-Charakteristika

Die Auswertung des EHI ergab einen mittleren Lateralisierungsquotienten von $97,14 \pm 2,66$ (SEM). Alle Probanden/innen waren somit als Rechtshänder/innen zu klassifizieren. Um die Verblindung der Probanden/innen zu prüfen, wurde nach jeder Stimulation erfragt, um welche Stimulationsart es sich ihrer Meinung nach gehandelt haben könnte (anodal, kathodal, Scheinstimulation). Die anodale Stimulation wurde in 13 % der Stimulationssitzungen richtig angegeben, die kathodale und die Scheinstimulation in 9 % der Sitzungen. Da dieser Anteil im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit liegt, kann die Verblindung als erfolgreich betrachtet werden. Weiterhin wurden die Proband/innen befragt, ob sie eine Sequenz erkannt hatten und diese wiedergeben konnten und ob sie während oder nach der Stimulation Auffälligkeiten bemerkt hatten. Von 50 % der Probanden/innen wurde angegeben, während der anodalen und der kathodalen Stimulation ein leichtes Jucken und Kribbeln auf der Kopfhaut bemerkt zu haben, bei der Scheinstimulation lag dieser Anteil bei 39 %. Effekte wie zum Beispiel rote Streifen oder ein Wärme-Gefühl auf der Haut wurden nach der Anwendung der anodalen tDCS von 39 %, nach der kathodalen von 50 % und nach der Scheinstimulation von 17 % der Probanden/innen bemerkt. In Bezug auf das motorische Lernen wurden bei zwei der 54 Messungen (4 %) von den Probanden/innen Wiederholungen bei der Abfolge der Stimuli wahrgenommen. Die Reihenfolge der Stimuli innerhalb der Sequenz konnte jedoch von keinem der Probanden/innen explizit angegeben werden.

Die Distanz zwischen der Zielpositionierung der tDCS-Elektrode und dem Bereich im M1, in dem die stärkste muskuläre Antwort erzielt werden konnte, lag im Mittel bei $4,3 \pm 0,2$ cm (SEM) (Schein-Stimulation), $4,5 \pm 0,1$ cm (SEM) (anodal) und $4,4 \pm 0,1$ cm (SEM) (kathodal). Es zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den Stimulationsvarianten ($F(2,34) = 0,818$, $p = 0,450$). Die mittlere Impedanz unter der Elektrode lag bei $7,8 \pm 0,4$ k Ω (Schein-Stimulation), $7,7 \pm 0,5$ k Ω (anodal) und $7,8 \pm 0,3$ k Ω (kathodal). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Stimulationsbedingungen ($F(2,34) = 0,290$, $p = 0,686$).

3.2 Akquisition

Zur Beurteilung der Akquisition wurden die Daten statistisch daraufhin untersucht, ob sich nach dem SRTT Training eine Verminderung des Lernindex zeigte. Da keine signifikante Abweichung der Daten von der Normalverteilung ($p \geq 0,2$) vorlag, konnte eine ANOVA mit den Faktoren *Stimulation* (kathodal vs. anodal vs. sham) und *Zeitpunkt* (t1 vs. t2) gerechnet werden. Dabei zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Zeitpunkt* ($F(1,17) = 12,380$, $p = 0,003$), der in Abbildung 5 dargestellt ist. Der Haupteffekt des Faktors *Stimulation* ($F(2,34) = 0,168$, $p = 0,846$) und die *Stimulation x Zeitpunkt* Interaktion ($F(2,34) = 0,312$, $p = 0,734$) zeigten sich nicht signifikant. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Lernindex zum Zeitpunkt t2, unabhängig vom Sitzungstermin und der zugeordneten Stimulationsvariante, signifikant kleiner als zum Zeitpunkt t1 war.

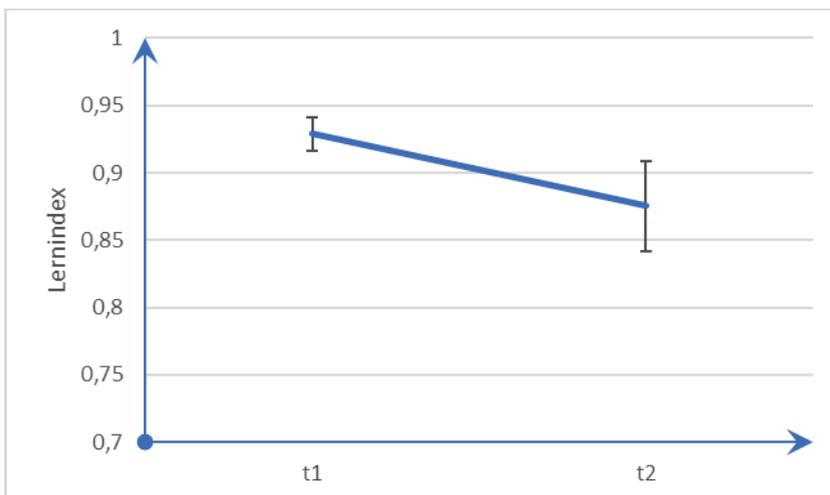


Abb. 5 Akquisition Dargestellt ist die Entwicklung der Reaktionszeiten in Form des Lernindex (Ordinate) zwischen den Messzeitpunkten t1 und t2 (Abszisse). Der Haupteffekt des Faktors Zeitpunkt zeigt sich durch einen signifikant kleineren Lernindex zum Zeitpunkt t2 im Vergleich zu t1.

3.3 Konsolidierung

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob es stimulationsspezifische Effekte auf die Konsolidierung der motorischen Sequenz gab. Da die Reihenfolge der randomisierten Stimuli naturgemäß nicht erlernt und gefestigt werden kann, ist eine Analyse der Effekte der tDCS auf die Konsolidierung nur durch den Vergleich der sequenziellen Reaktionszeiten möglich. Der Effekt der tDCS auf die Konsolidierung wurde daher mithilfe einer ANOVA mit den Faktoren *Zeitpunkt* (t2, t3, t4) und *Stimulation* (anodal

vs. kathodal vs. sham) untersucht. Es zeigte sich ein Trend zu einem signifikanten Haupteffekt des Faktors *Zeitpunkt* ($F(2,34) = 2,921, p = 0,071$) und ein Trend zu einer signifikanten *Stimulation x Zeitpunkt* Interaktion ($F(4,68) = 2,592, p = 0,053$). Der Haupteffekt des Faktors *Stimulation* zeigte sich nicht signifikant ($F(2,34) = 0,779, p = 0,464$). Zur Klärung der *Stimulation x Zeitpunkt* Interaktion wurden für jede Stimulationsbedingung separate ANOVAS mit dem Faktor *Zeitpunkt* (t2 vs. t3 vs. t4) berechnet.

Während sich in der Scheinstimulation ($F(2,34) = 0,765, p = 0,463$) und in der kathodalen Stimulation ($F(2,34) = 1,900, p = 0,165$) kein signifikanter Effekt zeigte, konnte in der anodalen Bedingung ein signifikanter Haupteffekt gezeigt werden ($F(2,34) = 5,376, p = 0,012$). Die Post-hoc-Analyse mittels T-Tests für gepaarte Stichproben ergab für die anodale Stimulationsbedingung eine signifikante Abnahme des Lernindex zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 ($t(17) = 3,388, p = 0,009$) und einen Trend zur Signifikanz zwischen den Zeitpunkten t2 und t4 ($t(17) = 2,392, p = 0,058$). Der Vergleich der Zeitpunkte t3 und t4 ergab keine signifikante Veränderung ($t(17) = -0,224, p = 0,826$). Abbildung 6 zeigt die beschriebenen Effekte der tDCS auf die Konsolidierung.

Der Vergleich zwischen den drei Stimulationsbedingungen zum Zeitpunkt t3 zeigte einen signifikant kleineren Lernindex nach anodaler Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation ($t(17) = 2,662, p = 0,048$), nicht aber im Vergleich zur kathodalen Stimulation ($t(17) = -1,951, p = 0,136$). Zwischen der kathodalen und der Scheinstimulation bestand kein signifikanter Unterschied ($t(17) = -0,414, p = 0,684$). Zum Zeitpunkt t4 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Stimulationsbedingungen ($p \geq 0,577$).

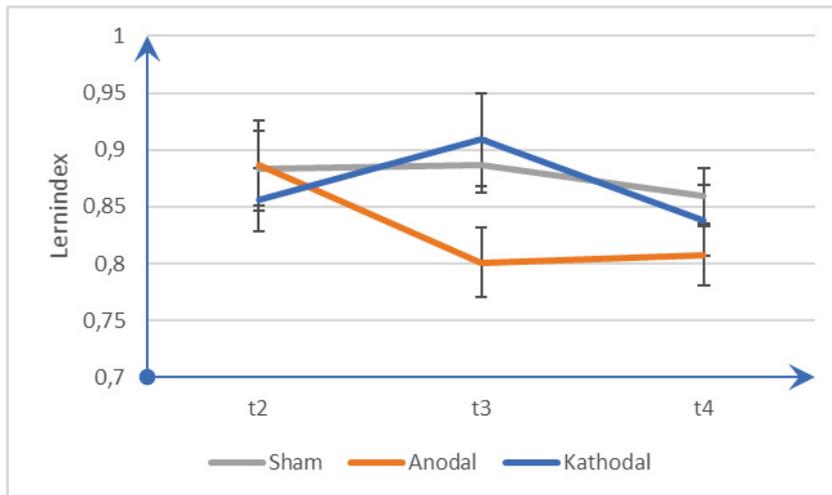


Abb. 6 Konsolidierung Auf der Abszisse sind die Messzeitpunkte t2, t3 und t4 abgebildet, zu denen die sequenziellen Reaktionszeiten gemessen wurden und hier in Form des Lernindex (Ordinate) aufgetragen sind. Zwischen den Messzeitpunkten t2 und t3 zeigen die Daten für die anodale Stimulation (orange) eine signifikante Verminderung des Lernindex, für die Schein- (grau) und die kathodale Stimulation (blau) konnte kein signifikanter Effekt festgestellt werden. Nach einer Schlafphase (t4) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Stimulationsbedingungen.

3.4 Reaktionszeiten in der randomisierten Bedingung

Im dritten Schritt wurde der Effekt der tDCS auf die Reaktionszeiten in der randomisierten Bedingung untersucht. Zu diesem Zweck wurden für die Zeitpunkte Int1 und Int2 separate ANOVAs mit dem Faktor *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. sham) berechnet. Die Analyse des Zeitpunktes Int1 zeigte einen signifikanten Haupteffekt ($F(2,34) = 4,568, p = 0,018$). Post-hoc T-Tests zeigten einen signifikant kleineren Lernindex nach anodaler im Vergleich zur kathodalen Stimulation ($t(17) = -2,854, p = 0,033$, nicht aber im Vergleich zur Scheinstimulation ($t(17) = 1,993, p = 0,126$). Zwischen der kathodalen und der Scheinstimulation bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($t(17) = -1,030, p = 0,317$).

Zum Zeitpunkt Int2 zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt ($F(2,34) = 4,912, p = 0,015$). Der Post-hoc T-Test ergab einen signifikant kleineren Lernindex nach der anodalen Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation ($t(17) = 2,479, p = 0,048$) und ein Trend zur Signifikanz im Vergleich zur kathodalen Stimulation ($t(17) = -2,654, p = 0,051$). Zwischen der kathodalen und der Scheinstimulation zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($t(17) = -0,099, p = 0,922$). Abbildung 7 zeigt die Entwicklung der Reaktionszeiten in der randomisierten Bedingung.

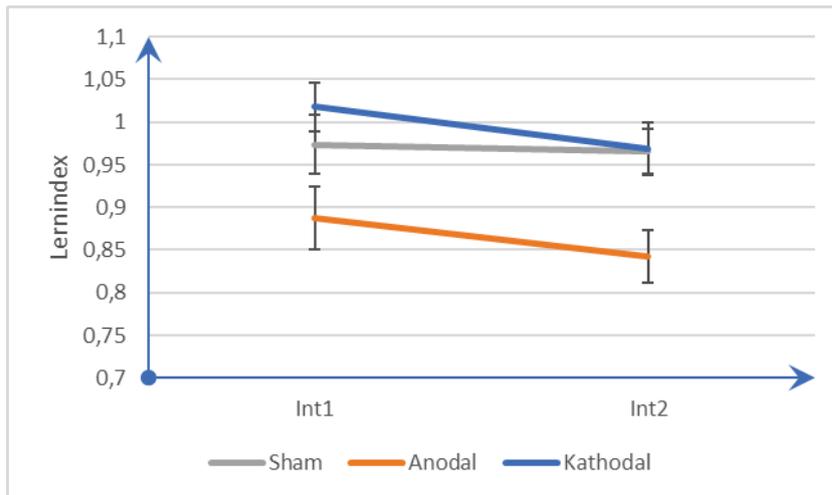


Abb. 7 Reaktionszeiten in der randomisierten Bedingung. Dargestellt sind die Reaktionszeiten in Form des Lernindex (Ordinate) zu den Messzeitpunkten Int1 und Int2 (Abszisse). Zum Zeitpunkt Int1 konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der anodalen und kathodalen Stimulation, nicht aber zwischen der anodalen und der Scheinstimulation gemessen werden. Zwischen der kathodalen und der Scheinstimulation bestand kein signifikanter Unterschied. Zum Zeitpunkt Int2 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der anodalen und der Scheinstimulation und ein Trend zur Signifikanz zwischen der anodalen und kathodalen Stimulation. Zwischen der kathodalen und der Scheinstimulation bestand auch zum Zeitpunkt Int2 kein signifikanter Unterschied.

3.5 Analyse der Interferenzneigung

Zuletzt wurden die Daten auf Effekte der tDCS im Hinblick auf die Interferenzneigung analysiert. Die ANOVA mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. sham), *Zeitpunkt* (t3 vs. t4) und *Kondition* (randomisiert vs. sequenziell) zeigte signifikante Haupteffekte der Faktoren *Stimulation* ($F(2,34) = 3,934, p = 0,031$), *Zeitpunkt* ($F(1,17) = 5,419, p = 0,033$) und *Kondition* ($F(1,17) = 58,864, p < 0,001$). Die Interaktionen wurden nicht signifikant ($p \geq 0,103$). In der Post-hoc Analyse mittels T-Test zeigte sich für die frühe Konsolidierung (t3 vs. Int1) in allen drei Stimulationsbedingungen ein kleinerer Lernindex in der sequenziellen (t3) im Vergleich zur randomisierten (Int1) Bedingung: Scheinstimulation ($t(17) = 4,372, p < 0,001$), anodale Stimulation ($t(17) = 3,164, p = 0,012$), kathodale Stimulation ($t(17) = 3,060, p = 0,007$). Zum Zeitpunkt t4 wurde sowohl nach der Scheinstimulation ($t(17) = 4,035, p = 0,002$) als auch nach der kathodalen Stimulation ($t(17) = 7,467, p < 0,001$) ein signifikant kleinerer Lernindex in der sequenziellen (t4) im Vergleich zur randomisierten Bedingung (Int2) sichtbar, während sich nach der anodalen Stimulation kein

Ergebnisse

signifikanter Effekt zeigte ($t(17) = 1,219, p = 0,240$). Abbildung 8 zeigt die Interferenzneigung aller drei Stimulationsbedingungen in der frühen Konsolidierung (Int1 vs. t3) und nach einer Schlafphase (Int2 vs. t4).

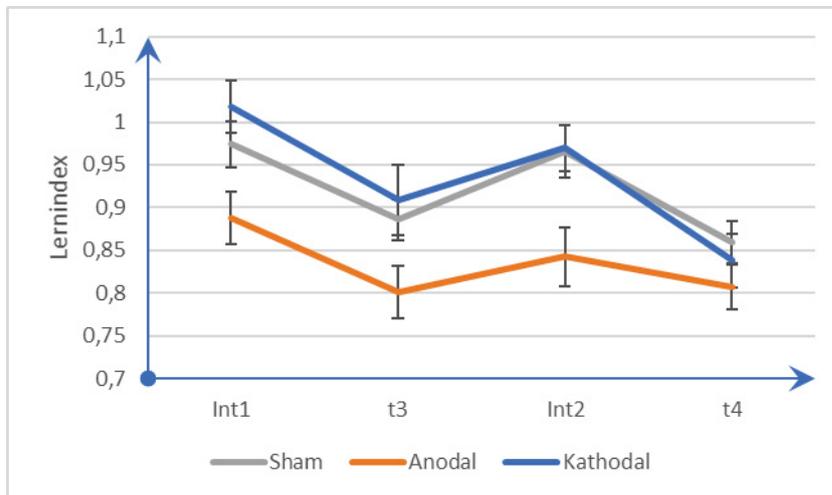


Abb. 8 Interferenzneigung Dargestellt ist der Vergleich der Lernindices (Ordinate) der randomisierten (Int1, Int2) und sequenziellen Bedingung (t3, t4). Während der frühen Konsolidierung zeigte der Vergleich Int1 zu t3 nach allen drei Stimulationsbedingungen einen signifikant kleineren Lernindex in der sequenziellen im Vergleich zur randomisierten Bedingung. Zum Zeitpunkt t4 wurde sowohl nach der Schein- als auch nach der kathodalen Stimulation ein signifikant kleinerer Lernindex in der sequenziellen im Vergleich zur randomisierten Bedingung sichtbar, während sich nach der anodalen Stimulation kein signifikanter Effekt zeigte.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit dient der Untersuchung des funktionellen Beitrags des PMC zur Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz. Durch die Anwendung non-invasiver Stimulationsverfahren lassen sich Rückschlüsse auf die Funktionalität eines kortikalen Areals ziehen. Bisherige Studienergebnisse zum motorischen Lernen deuten darauf hin, dass der PMC in die Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz involviert ist (Übersichtsarbeit von (Halsband und Lange 2006), der exakte und zeitgenaue Beitrag des Areals ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Bildgebende Studien konnten innerhalb der ersten sechs Stunden nach der Akquisition eine Verschiebung der Aktivierungsmaxima von präfrontalen Arealen unter anderem zum PMC feststellen (Shadmehr und Holcomb 1997). In den ersten 30 Minuten nach der Akquisition scheint der PMC noch keine tragende Rolle für die Konsolidierung zu spielen (Meehan et al. 2013), nachfolgend könnte er jedoch an Relevanz gewinnen.

Die zugrundeliegende Arbeitshypothese lautet daher, dass die Anwendung der exzitabilitätssteigernden anodalen tDCS über dem PMC 30 Minuten nach dem motorischen Training die Konsolidierung fördern könnte. Zur Klärung dieser Frage wurde die kortikale Exzitabilität mittels anodaler, kathodaler und Scheinstimulation 30 Minuten nach dem Training einer SRTT, mit deren Hilfe implizites motorisches Lernen induziert werden sollte, moduliert. Durch die Erfassung der Reaktionszeiten vor (t1) und nach dem Training (t2) konnten Rückschlüsse auf die Akquisition gezogen werden, durch Messungen unmittelbar nach der tDCS Anwendung (t3) und nach einer nächtlichen Schlafphase (t4) sollten Effekte der tDCS auf die Konsolidierung untersucht werden. Durch die Messung der Reaktionszeiten in der zuvor gelernten sequenziellen Bedingung (t3, t4) nach einer randomisierten Bedingung (Int1, Int2) sollte die Interferenzneigung bestimmt werden. Als Maß für die Abnahme der Reaktionszeiten im Vergleich zu den gemittelten randomisierten Reaktionszeiten von t1 (Baseline) wurde ein Lernindex errechnet. Eine Verringerung des Lernindex (Werte < 1) deutet auf eine Abnahme und Werte > 1 auf eine Zunahme der Reaktionszeitgeschwindigkeit hin.

Im Hinblick auf die Akquisition zeigen die Daten durch eine signifikante Verminderung des Lernindex in den drei experimentellen Sitzungen zum Zeitpunkt t2, dass

das SRTT-Training einen Lerneffekt erzeugen konnte. In Bezug auf die Konsolidierung ließ sich entsprechend der Arbeitshypothese unmittelbar nach der anodalen Stimulation (t3) eine signifikante, zum Folgetag (t4) hin stabile Verringerung des Lernindex beobachten. Nach der kathodalen und der Scheinstimulation zeigte sich zwischen den Zeitpunkten t3 und t4 auf deskriptiver Ebene eine Verminderung des Lernindex bis auf das post-anodale Niveau, sodass zum Zeitpunkt t4 keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Stimulationsbedingungen nachweisbar waren. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die anodale tDCS über dem PMC einen ähnlichen Effekt auf die Konsolidierung hat wie eine Schlafphase oder der Zeitverlauf an sich.

In Hinblick auf die Interferenzneigung zeigte sich bei allen drei Stimulationsbedingungen ein signifikant kleinerer Lernindex in der sequenziellen (t3) im Vergleich zur vorangegangenen randomisierten Bedingung (Int1). Diese Daten weisen darauf hin, dass die Verminderung der Interferenzneigung in der frühen Konsolidierung ein von der Stimulation unabhängiger Konsolidierungseffekt zu sein scheint. Am Folgetag (t4) wurde nach der kathodalen und der Scheinstimulation weiterhin eine verminderte Interferenzneigung beobachtet. Nach der anodalen Stimulation zeigte sich dieser Effekt nicht, da der Lernindex in der randomisierten Bedingung (Int2) im Vergleich zu den anderen Stimulationsvarianten signifikant kleiner war. Zu den Zeitpunkten Int1 und Int2 zeigte sich der Lernindex nach der anodalen Stimulation im Vergleich zu den anderen beiden Stimulationsbedingungen signifikant kleiner. Die Werte nach der kathodalen und der Scheinstimulation unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Ein vergleichbarer fazilitierender Effekt der anodalen tDCS auf die Reaktionszeiten sowohl in der randomisierten als auch in der sequenziellen Bedingung wurde bereits von Focke et al. (2017) beschrieben. Die anodale tDCS über dem linken PMC scheint somit mit einer generellen Reaktionszeitbeschleunigung der rechten Hand einherzugehen.

4.1 Frühe Konsolidierung

Ein zentrales Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist die unmittelbar nach anodaler Stimulation (t3) zu beobachtende Verminderung des Lernindex. Daraus lässt sich schließen, dass sich eine Steigerung der Exzitabilität des PMC während der frühen Konsolidierung förderlich auf diese auswirkt. Dies bestätigt die zugrundeliegende

Arbeitshypothese und deutet darauf hin, dass der PMC 30 Minuten nach der Akquisition für die Konsolidierung relevant ist. Die Daten der vorliegenden Arbeit liefern somit einen weiteren Hinweis auf das Muster der Beteiligung kortikaler Areale bei der Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz. Durch die Variation des Zeitpunkts und der Wahl des Zielareals konnten durch vorangegangene Studien bereits Hinweise auf den funktionellen Aspekt des Gesamtbildes dieser kortikalen Verarbeitung gesammelt werden. Die Daten von Focke et al. (2017) konnten beispielsweise zeigen, dass die kathodale Stimulation des linken PMC vor einem motorischen Training zu einer geringeren Störanfälligkeit bei der Wiedergabe einer neu erlernten motorischen Sequenz führt (Focke et al. 2017). Dies deutet darauf hin, dass eine niedrige Aktivität im PMC vor der Akquisition die Konsolidierung fördert. Wurde der PMC hingegen während des motorischen Lernens stimuliert, konnte weder durch die anodale noch durch die kathodale Stimulation ein signifikanter Effekt auf die Reaktionszeiten erzielt werden (Focke et al. 2017). Durch die anodale Stimulation des M1 während des motorischen Trainings zeigte sich hingegen ein förderlicher Effekt auf die Akquisition (Reis et al. 2009; Kantak et al. 2012; Nitsche et al. 2003). Auch hier konnte durch eine vergleichbare Stimulation des PMC keine Verbesserung der Akquisition beobachtet werden (Kantak et al. 2012). Die Ergebnisse der Arbeiten von Kantak et al. (2012) und Focke et al. (2017) weisen darauf hin, dass der PMC nicht an der Akquisition einer Bewegungssequenz beteiligt ist.

4.1.1 Erklärungsmodell Ressourcenkonflikt

Da der M1 und der PMC Teil eines kortikalen Netzwerks für das Erlernen einer neuen motorischen Fähigkeit zu sein scheinen (Übersichtsarbeiten von (Doyon et al. 2009; Hardwick et al. 2013; Ashe et al. 2006)), interagieren die beiden Areale für das Erlernen und die Speicherung einer Sequenz vermutlich eng miteinander. Möglicherweise entsteht dabei zwischen ihnen eine Art Konkurrenzsituation um neuronale Ressourcen, die durch die artifizielle Steigerung der Exzitabilität eines Areals zu dessen Gunsten entschieden werden könnte. Ob das Plus an neuronalen Ressourcen für das Erlernen einer Fähigkeit förderlich ist, könnte davon abhängen, ob das Areal zu diesem Zeitpunkt für die Akquisition oder Konsolidierung relevant ist. In Bezug auf die Daten von Focke et al. (2017) würde diese Interpretation bedeuten, dass die Verminderung der Aktivität des PMC mittels kathodaler Stimulation vor der Akquisition möglicherweise zu einem Minus an neuronalen Ressourcen für den

PMC und zu einem Plus für den M1 führte. Da der M1 für die Akquisition und frühe Konsolidierung eine tragende Rolle zu spielen scheint (Pascual-Leone et al. 1994; Grafton et al. 1995; Honda et al. 1998), könnte dieses Plus an neuronalen Ressourcen im M1 das Erlernen und die Festigung der erlernten Sequenz optimiert haben. Für die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit würde dieses Erklärungsmodell bedeuten, dass die anodale Stimulation 30 Minuten nach der Akquisition den Ressourcenkonflikt zwischen dem M1 und dem PMC zugunsten des PMC entschieden haben könnte und dies aufgrund der anzunehmenden Relevanz des PMC für diese Phase zu einer verbesserten Konsolidierung geführt haben könnte.

Allerdings können nicht alle Befunde durch die Hypothese des Ressourcenkonflikts erklärt werden. Beispielsweise ist unklar, warum die anodale Stimulation des M1 während der SRTT (Reis et al. 2009; Kantak et al. 2012; Nitsche et al. 2003) zu einer verbesserten Akquisition führte, nicht aber die kathodale Stimulation des PMC zum gleichen Zeitpunkt (Focke et al. 2017). Nach der Hypothese des Ressourcenkonflikts sollte sie indirekt zu einem höheren Ressourcenangebot für den M1 führen und dadurch die Akquisition fördern. In der Arbeit von Focke et al. (2017) zeigte sich durch die Anwendung kathodaler tDCS über dem linken PMC während einer SRTT allerdings kein förderlicher Effekt (Focke et al. 2017). Dieses Ergebnis resultiert möglicherweise daraus, dass nur die anodale Stimulation die kortikale Aktivität eines Areals stark genug modulieren kann, um Änderungen auf der Verhaltensebene zu erzeugen. Die Verminderung der Exzitabilität durch kathodale Stimulation wird möglicherweise durch andere neuronale Mechanismen, wie z. B. die Modulation der Aktivität GABAerger und glutamaterger Neurone kompensiert und kann die Funktion des Areals nicht so stark vermindern, dass messbare Verhaltenseffekte induziert würden. In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnte zum Zeitpunkt t3 zwar deskriptiv eine Zunahme des Lernindex infolge kathodaler tDCS gezeigt werden, es handelte sich jedoch nicht um einen signifikanten Effekt und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Scheinstimulation.

4.1.2 Erklärungsmodell Aktivitätszustand

Neben der Hypothese des Ressourcenkonflikts zwischen den beiden Arealen könnten die bisher beschriebenen Studienergebnisse auch durch ein weiteres Erklärungsmodell interpretiert werden. Silvanto et al. (2008) wiesen darauf hin, dass die Modulation der Exzitabilität eines Areals durch non-invasive Stimulationsverfahren

unterschiedliche Wirkungen haben kann, je nachdem in welchem Aktivitätszustand eines Areals die Stimulation angewendet wird (Silvanto et al. 2008). Beispielsweise gehen verschiedene Phasen der Müdigkeit, Schlaf und Wachheit, Medikation und Übung in bestimmten Aufgabenarten mit unterschiedlichen kortikalen Aktivitätszuständen und Antwortigenschaften der Neurone einher (Übersichtsarbeiten von (Reis et al. 2008; Ridding und Rothwell 2007)). Die bisher beschriebenen Studienergebnisse könnten somit auch durch die unterschiedlichen exzitatorischen Ausgangszustände während der Anwendung eines non-invasiven Stimulationsverfahrens variieren. So ließen sich in der Arbeit von Focke et al. (2017) stimulationsspezifische Effekte nur dann nachweisen, wenn die tDCS vor dem Training, also in einer Ruhephase, appliziert wurde (Focke et al. 2017). Auch Cabral et al. (2015) stellten durch den Vergleich TMS-induzierter MEPs fest, dass nur die anodale Stimulation des M1 vor einer SRTT, also in einer vermutlichen Ruhephase, zu einer förderlichen Wirkung auf die kortikospinale Exzitabilität führte, nicht aber die Stimulation während oder nach dem motorischen Training (Cabral et al. 2015). Giacobbe et al. (2013) konnten bei Apoplex-Patienten zeigen, dass nur die Anwendung von tDCS über dem M1 vor, nicht aber während oder nach dem motorischen Training zu einer verbesserten Abrufbarkeit des Erlernten führte (Giacobbe et al. 2013). Limitierend ist allerdings, dass in dieser Arbeit die tDCS-Stimulation über den infarzierten Arealen angewendet wurde und die Ergebnisse dadurch nur bedingt mit den Beobachtungen von Focke et al. (2017) und Cabral et al. (2015) vergleichbar sind. Die Ergebnisse von Focke et al. (2017), Cabral et al. (2015) und Giacobbe et al. (2013) könnten darauf hindeuten, dass nur durch die Anwendung non-invasiver Stimulationsverfahren über einem Areal in Ruhe Effekte auf das motorische Lernen und die Konsolidierung erzeugt werden können.

Gegen diese Hypothese spricht allerdings, dass die anodale Stimulation des M1 während des motorischen Trainings, also in einer Phase, in der er aktiv zu sein scheint (Pascual-Leone et al. 1994; Grafton et al. 1995; Honda et al. 1998), zu einem höheren Akquisitionserfolg führte (Reis et al. 2009; Kantak et al. 2012; Nitsche et al. 2003). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit argumentieren ebenfalls gegen die Hypothese, dass stimulationsspezifische Effekte möglicherweise nur durch die Anwendung über einem Areal in Ruhe erzeugt werden können, da durch die ano-

dale Stimulation des PMC 30 Minuten nach der Akquisition der Konsolidierungserfolg gesteigert werden konnte. Der PMC befand sich höchstwahrscheinlich zu diesem Zeitpunkt in einem aktiven Zustand, da bildgebender Studien, die die Aktivität kortikaler Areale bis 24h nach implizitem motorischen Lernen untersuchten, im Zeitverlauf einen Anstieg der Aktivität des PMC beobachten konnten (Übersichtsarbeit von (Lohse et al. 2014)). Die Induktion stimulationsspezifischer Effekte durch die Anwendung non-invasiver Stimulationsverfahren auf das motorische Lernen und die Konsolidierung scheint daher sowohl über Arealen in Ruhe als auch über aktiven Arealen möglich zu sein. Dies spricht dafür, dass Unterschiede im exzitatorischen Ausgangszustand zum Stimulationszeitpunkt zwar zu Ungenauigkeiten bei der Interpretation von Studienergebnissen führen können, jedoch scheinen die Stimulatioonseffekte nicht grundsätzlich durch die kortikale Grundaktivität zum jeweiligen Stimulationszeitpunkt zu variieren, sondern möglicherweise durch die Relevanz eines Areals für die Akquisition und/oder die Konsolidierung.

4.2 Schlafabhängige Konsolidierung

Das zweite zentrale Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist die Angleichung der Lernindices nach der kathodalen und der Scheinstimulation auf das post-anodale Niveau zum Zeitpunkt t4. Nach der nächtlichen Schlafphase waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Stimulationsbedingungen nachweisbar. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die Anwendung anodaler tDCS einen ähnlichen Effekt auf die Konsolidierung einer motorischen Sequenz hat wie eine Schlafphase oder der Zeitverlauf an sich. Von welchem der beiden Faktoren, Schlaf oder Zeitverlauf, die Konsolidierung abhängig ist, konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden. Über die Bedeutung von Schlaf für die Konsolidierung lieferten vorangegangene Studien teilweise konträre Ergebnisse.

Robertson et al. (2004b) konnten feststellen, dass die Schlafabhängigkeit der Konsolidierung einer motorischen Sequenz von der Art des Lernens (explizites vs. implizites Lernen) abhängt (Robertson et al. 2004b). Waren sich die Probanden/innen einer motorischen Sequenz bewusst (explizites Lernen), so wurde eine Abhängigkeit von Non-REM-Schlafphasen beobachtet. Lernten die Probanden/innen hingegen implizit, so zeigte sich keine Schlafabhängigkeit (Robertson et al. 2004b). Karni

et al. (1994) konnten im Gegensatz dazu jedoch eine Abhängigkeit der Konsolidierung einer visuellen, implizit erlernten Aufgabe von REM-Schlafphasen feststellen (Karni et al. 1994). Darüber hinaus scheint die förderliche Wirkung auf implizites Lernen proportional zur Länge und Verteilung der REM-Schlafphasen innerhalb der Nacht zu sein (Stickgold et al. 2000). Die Beobachtungen von Nitsche et al. (2010) unterstützen die Hypothese einer REM-Schlaf-Abhängigkeit der Konsolidierung implizit erlernter Aufgaben, da die anodale tDCS über dem linken PMC in REM-Schlafphasen mit einer verbesserten Konsolidierung einherging.

Walker et al. (2003) konnten zwar ebenfalls eine Schlafabhängigkeit implizit erlernter Aufgaben zeigen, jedoch sahen sie im Gegensatz zu (Karni et al. 1994; Stickgold et al. 2000; Nitsche et al. 2010) eine Abhängigkeit von Non-REM-Schlafphasen. Sie erklären sich diese Differenzen durch Unterschiede in der Komplexität der zu erlernenden Aufgabe, sodass mit steigender Komplexität auch die Abhängigkeit von REM-Schlafphasen steigen könnte (Walker et al. 2003). Durch die Anwendung funktioneller bildgebender Verfahren während einer Schlafphase nach implizitem Lernen konnte gezeigt werden, dass Änderungen in der regionalen Hirnaktivität nicht nur maßgeblich durch die Schwierigkeit der Aufgabe, sondern auch durch die Intensität des Trainings beeinflusst werden (Maquet et al. 2003). Darüber hinaus zeigte die Anwendung funktioneller bildgebender Verfahren, dass durch Schlafentzug nicht die nötige Konnektivität kortikaler Netzwerke ausgebildet werden konnte, die bei Probanden, die eine Schlafphase nach einem Training einhielten, normalerweise zu einer Verbesserung der Wiedergabe führte (Maquet et al. 2000). Beispielsweise wurde durch Einhalten einer Schlafphase nach dem Erlernen einer visuellen Aufgabe eine verstärkte Konnektivität zwischen dem Sulcus temporalis superior (STS) und dem Zerebellum sowie zwischen dem supplementären und dem frontalen Augenfeld beobachtet (Maquet et al. 2000).

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen auf deskriptiver Ebene eine Verminderung des Lernindex nach einer nächtlichen Schlafphase nach der kathodalen und der Scheinstimulation, sodass zum Messzeitpunkt t4 keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Stimulationsbedingungen messbar waren. Die Daten erlauben jedoch keine Rückschlüsse, ob dieser beobachtete Konsolidierungseffekt schlafabhängig ist, oder ob er sich auch gezeigt hätte, wenn die Probanden/innen den glei-

chen Zeitraum wach verbracht hätten. Allerdings kann aus den Daten geschlussfolgert werden, dass anodale Stimulation einen ähnlichen Effekt auf die Konsolidierung erzeugen kann wie die Faktoren Zeit oder Schlaf. Falls die Konsolidierung schlafabhängig sein sollte, legen die Befunde nahe, dass im Schlaf Prozesse ablaufen, in die der PMC involviert ist und denen die anodale Stimulation des PMC vorgreift. Möglicherweise handelt es sich dabei um die Festigung der Verknüpfung neuronaler Netzwerke, deren Bildung durch das motorische Training angeregt wird (Maquet et al. 2000). Maquet et al. (2000) konnten mittels PET Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie) und rCBF Messung (Messung des regionalen, zerebralen Blutflusses, *engl.: regional cerebral blood flow*) feststellen, dass ein Teil der Areale, die während des impliziten motorischen Lernens aktiv sind, wie z. B. der linke PMC, der M1 und das Striatum, in REM-Schlafphasen reaktiviert werden (Maquet et al. 2000). Darüber hinaus scheinen für die Induktion neuronaler Plastizität während des REM-Schlafs eine hohe cholinergere Aktivität und eine geringe Aktivität noradrenerger und serotonerger Neurone essenziell zu sein (Übersichtsarbeit von (Maquet 2001)). Auf zellulärer Ebene könnte die Acetylcholin-abhängige Phosphorylierung von Proteinen, die an langfristigen strukturellen Modifikationen der synaptischen Transmission beteiligt sind, einen möglichen Mechanismus zur Induktion von Plastizität darstellen (Bear und Singer 1986). Möglicherweise kann also durch die Reaktivierung kortikaler Areale wie des PMC während des Schlafs und durch den Einfluss cholinergere Neurone ein zunächst instabiles, durch Training induziertes, neuronales Verknüpfungsmuster in einen stabilen Zustand transformiert werden (Übersichtsarbeit von (Linás und Paré 1991)).

4.3 Limitationen

4.3.1 Proband/Innen-Charakteristika

Limitationen der Beobachtungen und Schlussfolgerungen der vorliegenden Arbeit ergeben sich u. a. aus den Probanden/innen-Charakteristika. Dadurch, dass es sich ausschließlich um 21 bis 31 Jahre alte Medizinstudenten/innen handelte, entsteht der Nachteil einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung, insbesondere auf ältere Menschen. Aus einer Arbeit von Boyd et al. (2008) geht hervor, dass sich die Fähigkeit zum impliziten motorischen Lernen

mit dem Alter vermindert und dadurch nicht unbedingt eine Vergleichbarkeit zwischen den Altersgruppen gegeben ist. Vor diesem Hintergrund erscheint die Untersuchung einer relativ homogenen Altersgruppe sinnvoll, um die Effekte der tDCS auf implizites motorisches Lernen zu untersuchen. Nachfolgende Untersuchungen könnten den beschriebenen Effekt bei älteren Probanden überprüfen, um so eine Aussage über altersabhängige Stimulationseffekte treffen zu können.

4.3.2 Technische und methodische Limitationen

Eine zentrale Limitation der vorliegenden Arbeit ist das Fehlen neurophysiologischer Daten, die eine Aussage darüber erlauben, ob und inwieweit durch die tDCS tatsächlich Veränderungen der Exzitabilität induziert werden konnten. Eine Meta-Analyse weist allerdings darauf hin, dass die tDCS über M1 mit einer Modulation der MEPs einhergeht (Horvath et al. 2015). Ob und inwieweit diese Ergebnisse auf andere Stimulationsareale zu übertragen sind, ist jedoch unklar. Dennoch liefern die Daten der vorliegenden Arbeit Hinweise darauf, dass die anodale Stimulation des PMC während der frühen Konsolidierung den Mechanismen zur späteren Festigung der Sequenz vorgreifen könnte. Da die Festigung des Erlernten mit einer Reaktivierung kortikaler Netzwerke (Maquet et al. 2000), der Modulation verschiedener Neurotransmittersysteme (Übersichtsarbeit von (Maquet 2001)) und der Induktion von LTP-ähnlichen Prozessen (Bear und Singer 1986) einherzugehen scheint, beschränkt sich der Effekt der anodalen Stimulation möglicherweise nicht auf die Modifikation der Exzitabilität des stimulierten Areals.

Eine unstrittige Limitation der tDCS ist ihre geringe Fokalität. Die Simulation des elektrischen Felds unter der tDCS weist darauf hin, dass sich das stärkste elektrische Feld nicht unbedingt exakt unter der Elektrode befindet und dass der Stimulationseffekt von der Intensität und der räumlichen Verteilung des elektrischen Felds abhängt (Saturnino et al. 2015). Diese wiederum sind sowohl von der Geometrie und den elektrischen Eigenschaften der Elektroden als auch von den anatomischen Schichten zwischen Gehirn und Elektrode abhängig (Saturnino et al. 2015). Auch die Untersuchung des regionalen zerebralen Blutflusses mittels fMRT deutet darauf hin, dass die Auswirkungen der tDCS räumlich weitreichender als im Areal direkt unterhalb der Stimulationselektrode sind (Lang et al. 2005).

Durch die geringe Fokalität der tDCS-Stimulation ist die weitere Erforschung von Verhaltenseffekten bei Gesunden oder die klinische Anwendung erschwert (Übersichtsarbeit von (Elsner et al. 2018)). Um die Fokalität der Anwendung zu erhöhen und damit die Variabilität der Effekte zu minimieren, könnte die räumliche Auflösung der tDCS beispielsweise während der Anwendung mit bildgebenden Verfahren wie der fMRT überprüft und die Zielareale genauer identifiziert werden (Übersichtsarbeit von (Elsner et al. 2018)). Zudem scheint es möglich zu sein, durch eine Anpassung der Elektrodengröße die Fokalität der Stimulation zu erhöhen (Nitsche et al. 2007), weshalb in der vorliegenden Arbeit eine kleine (3 x 3cm) Stimulationselektrode und eine größere Referenzelektrode (5 x 5 cm) verwendet wurde.

Aus der geschilderten Problematik ergibt sich die Frage, ob die beobachteten Effekte der vorliegenden Arbeit tatsächlich auf die Stimulation des PMC zurückzuführen sind. Eine akzidentelle Kostimulation benachbarter Regionen, wie zum Beispiel des M1, kann trotz des Einhaltens eines Sicherheitsabstands von minimal $4,3 \pm 0,2$ cm (SEM) nicht vollständig ausgeschlossen werden. Allerdings erscheint eine Kostimulation unwahrscheinlich, da sie erwartungsgemäß mit einer störenden Wirkung auf die Konsolidierung einhergehen würde, da 30 Minuten nach der Akquisition die Relevanz des M1 für die Konsolidierung höchstwahrscheinlich sinkt und die des PMC steigt (Meehan et al. 2013) .

4.4 Ausblick

4.4.1 Überprüfung zentraler Hypothesen

Ein zentrales Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass die Aktivierung des PMC durch anodale Stimulation 30 Minuten nach dem SRTT-Training die Konsolidierung einer motorischen Sequenz fördern kann. Ein mögliches Erklärungsmodell bietet die Hypothese eines Ressourcenkonflikts zwischen dem M1 und dem PMC. Möglicherweise könnte die anodale Stimulation des PMC in der vorliegenden Arbeit zu einem Plus an neuronalen Ressourcen für den PMC geführt haben. Unter der Annahme, dass der PMC in dem gewählten Zeitfenster zunehmend relevant für die Konsolidierung der zuvor gelernten Sequenz wird, könnte so die Konsolidierung gefördert worden sein. Diese Hypothese ließe sich durch eine kathodale Stimulation des M1 30 Minuten nach dem motorischen Lernen überprüfen. Die Stimulation könnte zu

einem Minus an neuronalen Ressourcen im M1 führen, sodass dem PMC indirekt mehr Ressourcen zur Verfügung stehen könnten. Sollte sich dadurch ein ähnlicher Konsolidierungserfolg zeigen wie durch die anodale Stimulation des PMC, könnte dies die Hypothese eines Ressourcenkonflikts weiter unterstützen. Falls die Konsolidierung allerdings dadurch gestört würde, müsste angenommen werden, dass für den erfolgreichen Ablauf der Konsolidierung Aktivität im M1 auch später als 30 Minuten nach dem motorischen Training noch relevant ist.

Ein weiteres zentrales Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist die Beobachtung, dass die anodale tDCS einen ähnlichen Effekt auf die Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz hat wie eine Schlafphase oder der Zeitverlauf an sich. Vorangegangene Studien konnten eine Schlafabhängigkeit implizit erlernter Inhalte zeigen (Karni et al. 1994; Stickgold et al. 2000; Nitsche et al. 2010; Walker et al. 2003) in einer anderen hingegen wurde nur bei explizitem Lernen eine Schlafabhängigkeit beobachtet (Robertson et al. 2004b). Demnach ist unklar, ob der in der vorliegenden Arbeit beobachtete Effekt der anodalen Stimulation auf die Konsolidierung dem einer nächtlichen Schlafphase oder dem des Zeitverlaufs an sich entspricht. Diese Hypothese könnte geprüft werden, indem die Datenerhebung nach einer Schlafphase mit denen einer Wachphase über einen vergleichbaren Zeitraum verglichen werden. Um Effekte eines Schlafentzugs zu vermeiden, könnte die Wachphase über Tag erfolgen.

4.4.2 Effekte wiederholter tDCS Anwendungen

In einer Meta-Analyse wurden die Effekte der anodalen tDCS über dem M1 während des motorischen Trainings untersucht (Übersichtsarbeit von (Hashemirad et al. 2016)). Es konnte gezeigt werden, dass die wiederholte tDCS Anwendung über dem M1 einer einzelnen Anwendung hinsichtlich der Verbesserung des Erlernten überlegen ist (Übersichtsarbeit von (Hashemirad et al. 2016)). Die Autoren empfehlen daher die Anwendung über drei bis fünf Tage, um motorisches Lernen zu verbessern (Übersichtsarbeit von (Hashemirad et al. 2016)). Interessant wäre, ob sich auch der in der vorliegenden Arbeit gemessene Effekt der anodalen tDCS auf den PMC nach motorischem Lernen durch wiederholte oder längere Stimulationen verstärken ließe. Um dies zu überprüfen, könnte die tDCS über dem linken PMC während der frühen Konsolidierung länger als 10 Minuten oder an drei bis fünf aufeinanderfolgenden Tagen angewendet werden. Falls diese Art der Anwendung einen Effekt auf

die Konsolidierung hat, könnte sich möglicherweise eine verminderte Interferenzanfälligkeit und kürzere Reaktionszeiten beim Abruf der Leistung nach der Stimulation (t_3) oder zu einem späteren Zeitpunkt (t_4) zeigen. Allerdings wäre es auch denkbar, dass eine weitere Verkürzung der Reaktionszeiten nicht möglich ist. In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnte nach der anodalen Stimulation zwischen t_3 und t_4 keine weitere Verminderung des Lernindex festgestellt werden. Ein Grund dafür könnte sein, dass die anodale Stimulation nicht intensiv genug war, um eine weitere Verkürzung zu bewirken, es könnte andererseits aber auch sein, dass es sich um eine Art Bodeneffekt handelt. Das bedeutet, dass eine weitere Verkürzung der Reaktionszeiten nicht möglich war, da die physiologischen Vorgänge von der Wahrnehmung des Stimulus bis zum Drücken der richtigen Taste ein Mindestmaß an Zeit benötigen, das nicht weiter unterschritten werden kann. Unterstützt wird diese Theorie dadurch, dass sich nach der Übernachtkonsolidierung die Lernindices der kathodalen und Scheinstimulation dem Niveau der anodalen annäherten, aber nicht schneller wurden. Daher wäre es interessant zu untersuchen, ob sich der in der vorliegenden Arbeit beobachtete Effekt durch eine mehrfache oder verlängerte tDCS Anwendung verstärken ließe oder ob es sich um einen Bodeneffekt handelt und kleinere Lernindices nicht möglich sind.

4.5 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit dient der Untersuchung des funktionellen Beitrags des PMC zur Konsolidierung einer implizit erlernten motorischen Sequenz. Die Ergebnisse zeigen, dass nachdem durch das SRTT Training ein stabiler Lerneffekt induziert werden konnte, die anodale Stimulation des PMC 30 Minuten nach dem motorischen Training zu einer unmittelbaren und bis zum Folgetag stabilen Verminderung des Lernindex führte. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass der PMC zu diesem Zeitpunkt in die Konsolidierung einer motorischen Sequenz involviert ist und Konsolidierung durch eine Steigerung der Aktivität des PMC gefördert werden kann. Darüber hinaus konnte infolge anodaler Stimulation auch eine Verkürzung der randomisierten Reaktionszeiten festgestellt werden, die darauf hindeutet, dass die anodale Stimulation zusätzlich mit einer generellen Reaktionszeitbeschleunigung einhergeht. Insgesamt bestätigen die Daten die zugrundeliegende Arbeitshypothese und liefern einen neuen Hinweis auf das Muster der Beteiligung kortikaler Areale

am Erlernen einer neuen motorischen Fähigkeit. Durch die Verminderung der Reaktionszeiten nach der kathodalen und der Scheinstimulation ließen sich nach einer nächtlichen Schlafphase keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulationsvarianten nachweisen. Daraus lässt sich schließen, dass die nächtliche Schlafphase oder der Zeitverlauf an sich eine förderliche Wirkung auf die Konsolidierung haben und dass eine einmalige anodale Stimulation die der Konsolidierung zugrunde liegenden zentralen Prozesse fördert.

5 Literaturverzeichnis

Ashe, James; Lungu, Ovidiu V.; Basford, Alexandra T.; Lu, Xiaofeng (2006): Cortical control of motor sequences. In: *Current opinion in neurobiology* 16 (2), S. 213–221. DOI: 10.1016/j.conb.2006.03.008.

Bear, Mark F.; Singer, Wolf (1986): Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. In: *Nature* 320 (6058), S. 172–176. DOI: 10.1038/320172a0.

Cabral, Maria E.; Baltar, Adriana; Borba, Rebeka; Galvão, Silvana; Santos, Luciana; Fregni, Felipe; Monte-Silva, Kátia (2015): Transcranial direct current stimulation. Before, during, or after motor training? In: *Neuroreport* 26 (11), S. 618–622. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000397.

Censor, Nitzan; Cohen, Leonardo G. (2011): Using repetitive transcranial magnetic stimulation to study the underlying neural mechanisms of human motor learning and memory. In: *The Journal of physiology* 589 (Pt 1), S. 21–28. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.198077.

Deiber, Marie-Pierre; Wise, Steven P.; Honda, Manabu; Catalan, Maria-Jose; Grafman, Jordan; Hallett, Mark (1997): Frontal and parietal networks for conditional motor learning: a positron emission tomography study. In: *Journal of neurophysiology* 78 (2), S. 977–991. DOI: 10.1152/jn.1997.78.2.977.

Doyon, Julien; Bellec, Pierre; Amsel, Rhonda; Penhune, Virginia; Monchi, Oury; Carrier, Julie et al. (2009): Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. In: *Behavioural brain research* 199 (1), S. 61–75. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.11.012.

Doyon, Julien; Benali, Habib (2005): Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. In: *Current opinion in neurobiology* 15 (2), S. 161–167. DOI: 10.1016/j.conb.2005.03.004.

Elsner, Bernhard; Kugler, Joachim; Mehrholz, Jan (2018): Transcranial direct current stimulation (tDCS) for upper limb rehabilitation after stroke: future directions. In: *Journal of neuroengineering and rehabilitation* 15 (1), S. 106. DOI: 10.1186/s12984-018-0459-7.

- Filmer, Hannah L.; Dux, Paul E.; Mattingley, Jason B. (2014): Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. In: *Trends in neurosciences* 37 (12), S. 742–753. DOI: 10.1016/j.tins.2014.08.003.
- Focke, Jan; Kemmet, Sylvia; Krause, Vanessa; Keitel, Ariane; Pollok, Bettina (2017): Cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) applied to the left premotor cortex (PMC) stabilizes a newly learned motor sequence. In: *Behavioural brain research* 316, S. 87–93. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.08.032.
- George, Mark S.; Wassermann, Eric M.; Post, Robert M. (1996): Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. In: *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 8 (4), S. 373–382. DOI: 10.1176/jnp.8.4.373.
- Geyer, Stefan; Matelli, Massimo; Luppino, Giuseppe; Zilles, Karl (2000): Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. In: *Anatomy and Embryology* 202 (6), S. 443–474. DOI: 10.1007/s004290000127.
- Ghosh, Soumya; Porter, Robert (1988): Morphology of pyramidal neurones in monkey motor cortex and the synaptic actions of their intracortical axon collaterals. In: *The Journal of physiology* 400, S. 593–615. DOI: 10.1113/jphysiol.1988.sp017138.
- Giacobbe, Viola; Krebs, Hermano I.; Volpe, Bruce T.; Pascual-Leone, Alvaro; Rykman, Avrielle.; Zeiarati, G. et al. (2013): Transcranial direct current stimulation (tDCS) and robotic practice in chronic stroke: the dimension of timing. In: *Neurorehabilitation* 33 (1), S. 49–56. DOI: 10.3233/NRE-130927.
- Grafton, Scott T.; Hazeltine, Eliot; Ivry, Richard B. (1995): Functional mapping of sequence learning in normal humans. In: *Journal of cognitive neuroscience* 7 (4), S. 497–510. DOI: 10.1162/jocn.1995.7.4.497.
- Grafton, Scott T.; Hazeltine, Eliot; Ivry, Richard B. (1998): Abstract and Effector-Specific Representations of Motor Sequences Identified with PET. In: *J. Neurosci.* 18 (22), S. 9420–9428. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-22-09420.1998.
- Grafton, Scott T.; Mazziotta, John C.; Presty, Sharon; Friston, Karl J.; Frackowiak, Richard S.; Phelps, Michael E. (1992): Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. In: *J. Neurosci.* 12 (7), S. 2542–2548. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.12-07-02542.1992.

- Halsband, Ulrike; Lange, Regine K. (2006): Motor learning in man. A review of functional and clinical studies. In: *Journal of physiology, Paris* 99 (4-6), S. 414–424. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2006.03.007.
- Hardwick, Robert M.; Rottschy, Claudia; Miall, R. Chris; Eickhoff, Simon B. (2013): A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. In: *NeuroImage* 67, S. 283–297. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.020.
- Hashemirad, Fahimeh; Zoghi, Maryam; Fitzgerald, Paul B.; Jaberzadeh, Shapour (2016): The effect of anodal transcranial direct current stimulation on motor sequence learning in healthy individuals. A systematic review and meta-analysis. In: *Brain and cognition* 102, S. 1–12. DOI: 10.1016/j.bandc.2015.11.005.
- Hazeltine, Eliot; Grafton, Scott T.; Ivry, Richard B. (1997): Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. In: *Brain : a journal of neurology* 120 (Pt 1), S. 123–140. DOI: 10.1093/brain/120.1.123.
- Hess, Grzegorz; Donoghue, John P. (1994): Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. In: *Journal of neurophysiology* 71 (6), S. 2543–2547. DOI: 10.1152/jn.1994.71.6.2543.
- Holm, Sture (1979): A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. In: *Scandinavian Journal of Statistics*, S. 65–70.
- Honda, Manabu; Deiber, Marie-Pierre; Ibáñez, Vicente; Pascual-Leone, Alvaro; Zhuang, Ping; Hallett, Mark (1998): Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. In: *Brain : a journal of neurology* 121 (Pt 11), S. 2159–2173. DOI: 10.1093/brain/121.11.2159.
- Inoue, Kentaro; Kawashima, Ryuta; Satoh, Kazunori; Kinomura, Shigeo; Goto, Ryoji; Sugiura, Motoaki et al. (1997): Activity in the parietal area during visuomotor learning with optical rotation. In: *Neuroreport* 8 (18), S. 3979–3983. DOI: 10.1097/00001756-199712220-00026.
- Jenkins, I. Harri; Brooks, David J.; Nixon, Philip D.; Frackowiak, Richard S.; Passingham, Richard E. (1994): Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. In: *J. Neurosci.* 14 (6), S. 3775–3790. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.14-06-03775.1994.

- Kantak, Shailesh S.; Mummidisetty, Chaithanya K.; Stinear, James W. (2012): Primary motor and premotor cortex in implicit sequence learning--evidence for competition between implicit and explicit human motor memory systems. In: *The European journal of neuroscience* 36 (5), S. 2710–2715. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08175.x.
- Karni, Avi; Meyer, Gundela; Jezzard, Peter; Adams, Michelle M.; Turner, Robert; Ungerleider, Leslie G. (1995): Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. In: *Nature* 377 (6545), S. 155–158. DOI: 10.1038/377155a0.
- Karni, Avi; Tanne, David; Rubenstein, Barton S.; Askenasy, Jean J. M.; Sagi, Dov (1994): Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. In: *Science* 265 (5172), S. 679–682. DOI: 10.1126/science.8036518.
- Klinke, Rainer; Pape, Hans-Christian; Kurtz, Armin; Silbernagl, Stefan; Baumann, Rosemarie; Brenner, Bernhard et al. (Hg.) (2010): Physiologie. 6., vollständig überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter <http://e-books.thieme.de/9783137960065>.
- Korpi, Esa R.; Gründer, Gerhard; Lüddens, Hartmut (2002): Drug interactions at GABAA receptors. In: *Progress in neurobiology* 67 (2), S. 113–159. DOI: 10.1016/S0301-0082(02)00013-8.
- Krakauer, John W.; Shadmehr, Reza (2006): Consolidation of motor memory. In: *Trends in neurosciences* 29 (1), S. 58–64. DOI: 10.1016/j.tins.2005.10.003.
- Lang, Nicolas; Siebner, Hartwig R.; Ward, Nick S.; Lee, Lucy; Nitsche, Michael A.; Paulus, Walter et al. (2005): How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? In: *The European journal of neuroscience* 22 (2), S. 495–504. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x.
- Lewis, Penny A.; Wing, Alan M.; Pope, Paul A.; Praamstra, Peter; Miall, R. Chris (2004): Brain activity correlates differentially with increasing temporal complexity of rhythms during initialisation, synchronisation, and continuation phases of paced finger tapping. In: *Neuropsychologia* 42 (10), S. 1301–1312. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.03.001.

Llinás, Rodolfo R.; Paré, Denis (1991): Of dreaming and wakefulness. In: *Neuroscience* 44 (3), S. 521–535. DOI: 10.1016/0306-4522(91)90075-Y.

Lohse, Keith R.; Wadden, Katie; Boyd, Lara A.; Hodges, Nicola J. (2014): Motor skill acquisition across short and long time scales: a meta-analysis of neuroimaging data. In: *Neuropsychologia* 59, S. 130–141. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.05.001.

Maquet, Pierre (2001): The role of sleep in learning and memory. In: *Science* 294 (5544), S. 1048–1052. DOI: 10.1126/science.1062856.

Maquet, Pierre; Laureys, Steven; Peigneux, Philippe; Fuchs, Sonia; Petiau, Christophe; Phillips, Christophe et al. (2000): Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. In: *Nature neuroscience* 3 (8), S. 831–836. DOI: 10.1038/77744.

Maquet, Pierre; Schwartz, Sophie; Passingham, Richard; Frith, Christopher (2003): Sleep-Related Consolidation of a Visuomotor Skill: Brain Mechanisms as Assessed by Functional Magnetic Resonance Imaging. In: *J. Neurosci.* 23 (4), S. 1432–1440. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-04-01432.2003.

Meehan, Sean K.; Zabukovec, Jeanie R.; Dao, Elizabeth; Cheung, Katharine L.; Lindsell, Meghan A.; Boyd, Lara A. (2013): One hertz repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsal premotor cortex enhances offline motor memory consolidation for sequence-specific implicit learning. In: *The European journal of neuroscience* 38 (7), S. 3071–3079. DOI: 10.1111/ejn.12291.

Miyachi, Shigehiro; Lu, Xiaofeng; Imanishi, Michiko; Sawada, Kaori; Nambu, Atsushi; Takada, Masahiko (2006): Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. In: *Neuroscience research* 56 (3), S. 300–308. DOI: 10.1016/j.neures.2006.07.012.

Möhler, Hanns; Fritschy, Jean-Marc; Crestani, Florence; Hensch, Takao; Rudolph, Uwe (2004): Specific GABA(A) circuits in brain development and therapy. In: *Biochemical pharmacology* 68 (8), S. 1685–1690. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.07.025.

Muellbacher, Wolf; Ziemann, Ulf; Boroojerdi, Babak; Cohen, Leonardo G.; Hallett, Mark (2001): Role of the human motor cortex in rapid motor learning. In: *Experimental brain research* 136 (4), S. 431–438. DOI: 10.1007/s002210000614.

Muellbacher, Wolf; Ziemann, Ulf; Wissel, Joerg; Dang, Nguyet; Kofler, Markus; Facchini, Stefano et al. (2002): Early consolidation in human primary motor cortex. In: *Nature* 415 (6872), S. 640–644. DOI: 10.1038/nature712.

Nissen, Mary Jo; Bullemer, Peter (1987): Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. In: *Cognitive Psychology* 19 (1), S. 1–32. DOI: 10.1016/0010-0285(87)90002-8.

Nitsche, M. A.; Paulus, W. (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. In: *The Journal of physiology* 527 Pt 3, S. 633–639. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x.

Nitsche, Michael A.; Doemkes, Stephanie; Karaköse, Tamer; Antal, Andrea; Liebetanz, David; Lang, Nicolas et al. (2007): Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. In: *Journal of neurophysiology* 97 (4), S. 3109–3117. DOI: 10.1152/jn.01312.2006.

Nitsche, Michael A.; Jakoubkova, Michaela; Thirugnanasambandam, Nivethida; Schmalfluss, Leonie; Hullemann, Sandra; Sonka, Karel et al. (2010): Contribution of the premotor cortex to consolidation of motor sequence learning in humans during sleep. In: *Journal of neurophysiology* 104 (5), S. 2603–2614. DOI: 10.1152/jn.00611.2010.

Nitsche, Michael A.; Schauenburg, Astrid; Lang, Nicolas; Liebetanz, David; Exner, Cornelia; Paulus, Walter; Tergau, Frithjof (2003): Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. In: *Journal of cognitive neuroscience* 15 (4), S. 619–626. DOI: 10.1162/089892903321662994.

Nitsche, Michael A.; Seeber, Antje; Frommann, Kai; Klein, Cornelia Carmen; Rochford, Christian; Nitsche, Maren S. et al. (2005): Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. In: *The Journal of physiology* 568 (Pt 1), S. 291–303. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.092429.

Oldfield, R. C. (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. In: *Neuropsychologia* 9 (1), S. 97–113. DOI: 10.1016/0028-3932(71)90067-4.

Pascual-Leone, Alvaro; Grafman, Jordan; Hallett, Mark (1994): Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. In: *Science* 263 (5151), S. 1287–1289. DOI: 10.1126/science.8122113.

Picard, Nathalie; Strick, Peter L. (1996): Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 6 (3), S. 342–353. DOI: 10.1093/cercor/6.3.342.

Picard, Nathalie; Strick, Peter L. (2001): Imaging the premotor areas. In: *Current opinion in neurobiology* 11 (6), S. 663–672. DOI: 10.1016/S0959-4388(01)00266-5.

Reis, Janine; Robertson, Edwin M.; Krakauer, John W.; Rothwell, John; Marshall, Lisa; Gerloff, Christian et al. (2008): Consensus. Can transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation enhance motor learning and memory formation? In: *Brain Stimulation* 1 (4), S. 363–369. DOI: 10.1016/j.brs.2008.08.001.

Reis, Janine; Schambra, Heidi M.; Cohen, Leonardo G.; Buch, Ethan R.; Fritsch, Brita; Zarahn, Eric et al. (2009): Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (5), S. 1590–1595. DOI: 10.1073/pnas.0805413106.

Reithler, Joel; Peters, Judith C.; Sack, Alexander T. (2011): Multimodal transcranial magnetic stimulation: using concurrent neuroimaging to reveal the neural network dynamics of noninvasive brain stimulation. In: *Progress in neurobiology* 94 (2), S. 149–165. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.04.004.

Ridding, Michael C.; Rothwell, John C. (2007): Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? In: *Nature reviews. Neuroscience* 8 (7), S. 559–567. DOI: 10.1038/nrn2169.

Rioult-Pedotti, Mengia-S.; Friedman, Daniel; Hess, Grzegorz; Donoghue, John P. (1998): Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. In: *Nature neuroscience* 1 (3), S. 230–234. DOI: 10.1038/678.

Robertson, Edwin M.; Pascual-Leone, Alvaro; Miall, R. Chris (2004a): Current concepts in procedural consolidation. In: *Nature reviews. Neuroscience* 5 (7), S. 576–582. DOI: 10.1038/nrn1426.

Robertson, Edwin M.; Pascual-Leone, Alvaro; Press, Daniel Z. (2004b): Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. In: *Current biology : CB* 14 (3), S. 208–212. DOI: 10.1016/j.cub.2004.01.027.

Robertson, Edwin M.; Press, Daniel Z.; Pascual-Leone, Alvaro (2005): Off-line learning and the primary motor cortex. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25 (27), S. 6372–6378. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1851-05.2005.

Sanes, J. N.; Donoghue, J. P. (2000): Plasticity and primary motor cortex. In: *Annual review of neuroscience* 23, S. 393–415. DOI: 10.1146/annurev.neuro.23.1.393.

Sanes, Jerome (2003): Neocortical mechanisms in motor learning. In: *Current opinion in neurobiology* 13 (2), S. 225–231. DOI: 10.1016/S0959-4388(03)00046-1.

Saturnino, Guilherme B.; Antunes, André; Thielscher, Axel (2015): On the importance of electrode parameters for shaping electric field patterns generated by tDCS. In: *NeuroImage* 120, S. 25–35. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.067.

Savic, Miroslav (2005): Memory Effects of Benzodiazepines: Memory Stage and Types versus Binding-Site Subtypes.

Seidler, Raphael D.; Purushotham, Arnie; Kim, Seong-Gi; Ugurbil, Kaamil; Willingham, Daniel; Ashe, James. (2005): Neural correlates of encoding and expression in implicit sequence learning. In: *Experimental brain research* 165 (1), S. 114–124. DOI: 10.1007/s00221-005-2284-z.

Shadmehr, Reza; Holcomb, Henry (1997): Neural Correlates of Motor Memory Consolidation. In: *Science* 277 (5327), S. 821–825. DOI: 10.1126/science.277.5327.821.

Silvanto, Juha; Muggleton, Neil; Walsh, Vincent (2008): State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. In: *Trends in cognitive sciences* 12 (12), S. 447–454. DOI: 10.1016/j.tics.2008.09.004.

Squire, Larry; Zola, Stuart (1996): Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. Colloquium Paper. In: *Process*.

Stagg, Charlotte J.; Bachtiar, Velicia; Johansen-Berg, Heidi (2011): The role of GABA in human motor learning. In: *Current biology : CB* 21 (6), S. 480–484. DOI: 10.1016/j.cub.2011.01.069.

Stickgold, Robert; James, LaTanya; Hobson, J. Allan (2000): Visual discrimination learning requires sleep after training. In: *Nature neuroscience* 3 (12), S. 1237–1238. DOI: 10.1038/81756.

Vidoni, Eric D.; Acerra, Nicole E.; Dao, Elizabeth; Meehan, Sean K.; Boyd, Lara A. (2010): Role of the primary somatosensory cortex in motor learning: An rTMS study. In: *Neurobiology of Learning and Memory* 93 (4), S. 532–539. DOI: 10.1016/j.nlm.2010.01.011.

Walker, Matthew; Brakefield, Tiffany; Hobson, Allan; Stickgold, Robert. (2003): Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. In: *Nature* 425 (6958), S. 614–616. DOI: 10.1038/nature01951.

Walker, Matthew P.; Brakefield, Tiffany; Morgan, Alexandra; Hobson, J.Allan; Stickgold, Robert (2002): Practice with Sleep Makes Perfect. In: *Neuron* 35 (1), S. 205–211. DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00746-8.

Wilkinson, Leonora; Teo, James T.; Obeso, Ignacio; Rothwell, John C.; Jahanshahi, Marjan (2010): The contribution of primary motor cortex is essential for probabilistic implicit sequence learning: evidence from theta burst magnetic stimulation. In: *Journal of cognitive neuroscience* 22 (3), S. 427–436. DOI: 10.1162/jocn.2009.21208.

Willingham, Daniel B. (1998): A neuropsychological theory of motor skill learning. In: *Psychological review* 105 (3), S. 558–584. DOI: 10.1037/0033-295x.105.3.558.

Woods, Adam J.; Antal, Andrea; Bikson, Marom; Boggio, Paulo S.; Brunoni, Andre R.; Celnik, Pablo et al. (2016): A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 127 (2), S. 1031–1048. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.11.012.

6 Anhang

6.1 Edinburgh Händigkeit Inventar (Oldfield 1971)

112

R. C. OLDFIELD

APPENDIX II

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

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

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

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

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

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

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

L.Q.

Leave these spaces blank

DECILE

MARCH 1970

6.2 Fragebogen zur Stimulation

FRAGEBOGEN ZUR STIMULATION

Datum: _____

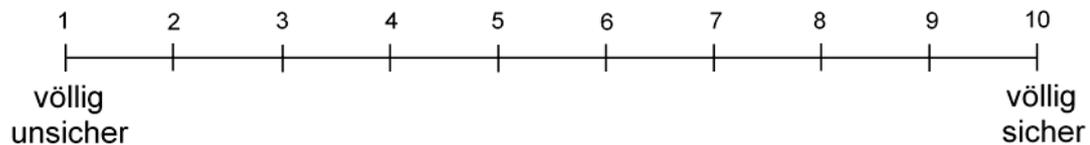
Versuchsperson: _____

VP-ID: _____

1) Ich habe bei der heutigen Sitzung eine

anodale kathodale Schein- Stimulation erhalten.

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



Vom Versuchsleiter auszufüllen: Tatsächliche Stimulation _____

2) Während der Stimulation habe ich Veränderungen (z.B. Kribbeln) bemerkt.

ja: _____

nein

3) Nach der Stimulation habe ich Veränderungen (z.B. Hautreizungen) bemerkt.

ja: _____

nein

6.3 Informationen zur Forschungsfrage für die Probanden/innen



Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie

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

Information zur Teilnahme an der Studie

Nicht-invasive Modulation motorischer Funktionen durch transkranielle Gleichstromstimulation

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf der Studie erläutern. Bitte zögern Sie nicht, im Aufklärungsgespräch alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden ausreichend Bedenkzeit bekommen, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden. Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden nur dann in die Studie einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung geben. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten oder zu einem späteren Zeitpunkt aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keinerlei Nachteile.

1. Warum wird die Studie durchgeführt?

Die Ausführung von Bewegungen basiert auf dem zeitgenauen Zusammenspiel räumlich getrennter Gehirnregionen. In der Studie soll der Effekt einer transkraniellen Gleichstromstimulation (*tDCS*) der Hirnrinde auf die Ausführung von Bewegungen untersucht werden.

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

In unserer Studie soll der Effekt einer *tDCS* auf die Ausführung von Bewegungen untersucht werden. Die *tDCS* erfolgt über zwei angefeuchtete Schwammelektroden, die mit Hilfe von elastischen Bändern über Ihrem linken prämotorischen Kortex und auf Ihrer Stirn oberhalb des rechten Auges befestigt werden. Darüber hinaus werden wir eine transkranielle Magnetstimulation (TMS) durchführen. Hierbei werden mit einer Spule Magnetimpulse ausgelöst, die das motorische Hirnareal stimulieren. Sie selbst spüren eine leichte Bewegung der rechten Hand.

Die Untersuchung besteht aus den folgenden Teilen:

- (1) Erhebung von Verhaltensdaten - circa 5 Minuten Dauer
- (2) tDCS - 10 Minuten Dauer
- (3) Erhebung von Verhaltensdaten - circa 5 Minuten Dauer
- (4) Folgetag: Erhebung von Verhaltensdaten - circa 5 Minuten Dauer

Die Verhaltensdaten werden im Rahmen einer Reaktions- und einer Synchronisationsaufgabe mit der rechten Hand erhoben. Bei der Reaktionsaufgabe reagieren Sie so schnell wie möglich per Tastendruck mit dem Zeigefinger auf einen vorgegebenen Ton. Bei der zweiten Aufgabe synchronisieren Sie Ihren Tastendruck so genau wie möglich mit einem regelmäßig dargebotenen Ton. Nach einiger Zeit fällt der Ton, der den Rhythmus vorgibt, weg. Sie sollen dann im gleichen Rhythmus weiter klopfen.

Anschließend erhalten Sie eine zehnmünütige elektrische Stimulation über zwei an der Kopfoberfläche angebrachte Elektroden. Es ist möglich, dass Sie zu Beginn der Stimulation ein Kribbeln am Kopf wahrnehmen, das nach kurzer Zeit nachlässt. Bitte bleiben Sie während der Stimulation ruhig und entspannt sitzen. Unmittelbar darauf führen Sie die Reaktions- und Synchronisationsaufgabe erneut aus.

Für jeden Studientermin sollten Sie insgesamt circa 45 Minuten Zeit einplanen. Die Studie besteht aus insgesamt drei Messterminen.

3. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

TMS und tDCS wurden bereits in zahlreichen vorausgehenden Studien verwendet. Die aktuelle Studie erfüllt alle entsprechenden Sicherheitskriterien. Die Methoden sind etabliert, ihre Verwendung ist unbedenklich.

4. Wer darf an der Studie nicht teilnehmen?

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

1. Sie haben in der Vergangenheit einen epileptischen Anfall erlitten oder ein Familienmitglied hat in der Vergangenheit einen epileptische Anfall gehabt.
2. Sie leiden unter Migräne.
3. Sie tragen einen Herz- oder Hirnschrittmacher.
4. Sie tragen Metallimplantate (Platten, Clips, künstliche Hörschnecke), die nicht für die Studie entfernt werden können.
5. Es bestehen gravierende internistische, neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen.
6. Sie nehmen zentralnervös wirksame Medikamente ein.
7. Sie sind schwanger.

5. Bin ich während der Teilnahme an der Studie versichert?

Da die verwendeten Methoden nebenwirkungsfrei sind, ist eine besondere Probandenversicherung nicht erforderlich. Wir weisen darauf hin, dass Sie auf dem Weg zur und von der Universität Düsseldorf nicht unfallversichert sind.

6. Werden mir die Ergebnisse der Studie mitgeteilt?

Wir informieren Sie gerne über das Ergebnis der Studie.

7. Was geschieht mit meinen Daten?

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

Die Daten werden für einen Zeitraum von zehn Jahren in elektronischer Form gespeichert. Sollten Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie nach der Datenerhebung zurückziehen, werden Ihre Daten unverzüglich gelöscht.

8. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Prof. Dr. Bettina Pollok (bettina.pollok@hhu.de)

Cand.-Med. Stephanie Göller (stephanie.goeller@hhu.de)

6.4 Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie



Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie

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

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie

Nicht-invasive Modulation motorischer Funktionen durch transkranielle Gleichstromstimulation

Die Versuchsleiterin hat mir heute anhand des Informationsbogens für Teilnehmer an o.g. Studie die Durchführung der Untersuchung erläutert. Meine Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die Untersuchung abbrechen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen nicht mehr benötigte Daten unverzüglich gelöscht werden. Mir ist klar, dass die im Rahmen der Studie erhobenen Daten für zehn Jahre gespeichert werden. Danach werden die Daten gelöscht.

Ich willige ein, dass die Daten in anonymisierter Form veröffentlicht werden dürfen.

Ich bin mit der Durchführung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) einverstanden.

Düsseldorf, den _____

Name des aufklärenden Versuchsleiters (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Name des Teilnehmers (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen, die diese Arbeit möglich machten und begleiteten, meinen Dank ausdrücken.

Ganz besonders gilt mein Dank Frau Prof. Dr. phil. Bettina Pollok für die Überlassung des spannenden Themas und die hervorragende und unermüdliche Betreuung des Promotionsvorhabens. Ihre Hilfe bei der Akquisition der Daten und ihre stets konstruktiven Vorschläge, Hinweise und Ideen unterstützten und begleiteten mich über den gesamten Zeitraum des Promotionsvorhabens. Sie motivierte mich wissenschaftliches Denken weiterzuentwickeln sowie nachvollziehbar und stringent zu argumentieren und hatte stets ein offenes Ohr für Fragen. Durch ihre großartige Unterstützung und ihr Engagement machte sie die Promotion zu einer sehr wertvollen und lehrreichen Zeit für mich. Vielen Dank dafür!

Weiterhin danke ich allen Kolleginnen und Kollegen aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie für die aufgeschlossene und angenehme Zusammenarbeit.

Mein herzlicher Dank gebührt außerdem allen Probanden/innen, die an dem Experiment teilgenommen haben. Durch ihre Zeit und die verlässliche und konzentrierte Teilnahme an den Versuchen wurde dieses Promotionsvorhaben erst möglich.

Weiterhin gilt mein Dank allen Freunden/innen und meiner Familie, die mich während des Promotionsvorhabens mit ihrer Motivation, Kraft und interessierten Fragen unterstützt haben und mir immer wieder neue Energie und Geduld zur Verbesserung und zum Wachstum gaben. Ich danke Euch von Herzen!