

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

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Alfons Schnitzler

**Der Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation
über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex auf
sub- und supraliminale Fehlerkorrektur**

Dissertation

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

Vorgelegt von
Maximilian Köster
2023

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. phil. Bettina Pollok

Zweitgutachter: Prof. Dr. phil. Wolfgang Wölwer

Zusammenfassung

Die Anpassung von motorischen Abläufen an sich verändernde äußere Bedingungen ermöglicht dem Menschen eine reibungslose Interaktion mit seiner Umwelt und ist somit relevant für zahlreiche alltägliche Tätigkeiten. Bewegungsmuster können durch den Prozess der sensomotorischen Fehlerkorrektur aktualisiert und so an externe Stimuli angepasst werden. Es wurden verschiedene, an der Fehlerkorrektur beteiligte, kortikale und subkortikale Hirnareale beschrieben. Eine vorausgehende bildgebende Arbeit legt die differenzielle Beteiligung des dorsolateralen präfrontalen Kortex (dPFC) an wahrnehmbaren Synchronisationsfehlern nahe. Die vorliegende Studie untersucht die Fragestellung, inwiefern der linke dPFC kausal in diesen Prozess involviert ist und ob dies von der Wahrnehmbarkeit der Synchronisationsfehler abhängt.

Neunzehn gesunde Probandinnen und Probanden führten mit dem rechten Zeigefinger eine Synchronisationsaufgabe in Referenz zu einem akustischen Metronom aus. In den regelmäßigen Rhythmus des Metronoms waren vereinzelte Perturbationen eingestreut, die den Rhythmus entweder wahrnehmbar (supraliminal) oder nicht wahrnehmbar (subliminal) beschleunigten (negativ) oder verlangsamten (positiv). Diese Aufgabe wurde in einem Messwiederholungsdesign vor und nach einer Stimulation des dPFC mittels transkranialer Gleichstromstimulation (tDCS) absolviert. Die tDCS erlaubt eine nichtinvasive Modulation der Exzitabilität des stimulierten Kortexareals. Während die anodale tDCS eine Zunahme der Exzitabilität bewirkt, führt die kathodale zu deren Abnahme. Als Kontrollbedingung kam eine Scheinstimulation zum Einsatz. Auf Basis der erhobenen Verhaltensdaten wurde die *Phase Correction Response* (PCR) als Maß für die Fehlerkorrektur nach den Perturbationen bestimmt. Außerdem wurde die Synchronisationsleistung vor den Perturbationen erhoben.

Die Daten vorhergehender Studien deuten auf eine Beteiligung des dPFC an der supraliminalen Fehlerkorrektur hin. Auf Basis dieser Annahme wurde ein polaritätsabhängiger Effekt der tDCS auf die supraliminale Fehlerkorrektur erwartet.

Entgegen dieser Hypothese zeigte sich kein signifikanter Stimulationseffekt auf die supraliminale Fehlerkorrektur. Erwartungsgemäß beeinflusste die tDCS weder die subliminale Fehlerkorrektur noch die Synchronisationsleistung vor der Perturbation. Somit konnte eine kausale Beteiligung des linken dPFC an der Fehlerkorrektur nicht nachgewiesen werden. Für nachfolgende Studien werden unter anderem eine Stimulation des rechten dPFC und eine Untersuchung von Intervallen im Suprasekundenbereich vorgeschlagen.

Summary

The adaptation of motor processes to changing external conditions enables humans to interact smoothly with their environment and is therefore relevant for numerous everyday activities. Movement patterns can be updated through the process of sensorimotor error correction and can thus be adapted to external stimuli. Different cortical and subcortical brain areas involved in error correction have been proposed. A prior imaging study suggests the distinct involvement of the dorsolateral prefrontal cortex (dPFC) in the correction of perceivable synchronization errors. The present study investigates the extent to which the left dPFC is causally involved in this process and whether this depends on the perceptibility of synchronization errors.

Nineteen healthy subjects performed a synchronization task with the right index finger in reference to an acoustic metronome. Interspersed within the regular rhythm of the metronome were perturbations that either perceptually (supraliminal) or imperceptibly (subliminal) accelerated (negative) or slowed (positive) the rhythm. This task was completed in a within-subjects design before and after stimulation of the dPFC using transcranial direct current stimulation (tDCS). TDCS allows the non-invasive modulation of the excitability of the stimulated cortical area. While anodal tDCS is associated with an increase in excitability, cathodal tDCS leads to its decrease. Sham stimulation was used as a control condition. Based on the collected behavioral data, the Phase Correction Response (PCR) was determined as a measure of error correction after perturbations. In addition, synchronization accuracy was measured before the perturbations.

Data from previous studies suggest the distinct involvement of the dPFC in supraliminal error correction. Based on this assumption, a polarity-dependent effect of tDCS on supraliminal error correction was expected.

Contrary to this hypothesis, the present data do not suggest a significant stimulation effect on supraliminal error correction. As expected, tDCS did neither affect subliminal error correction nor synchronization performance before the perturbations. Hence, a causal involvement of the left dPFC in error correction could not be shown. Suggestions for subsequent studies include the stimulation of the right dPFC and the investigation of error correction in trials with suprasedond intervals.

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse (engl.: <i>analysis of variance</i>)
dPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex (engl.: <i>dorsolateral prefrontal cortex</i>)
EEG	Elektroenzephalografie
EHI	Edinburgh Händigkeitsinventar
HD-tDCS	High-Definition-Gleichstromstimulation (engl.: <i>high-definition transcranial direct current stimulation</i>)
IOI	Inter-Onset-Intervall
ITI	Inter-Tap-Intervall
LQ	Lateralisierungsquotient
M1	Primärer motorischer Kortex
MNA	Mittlere negative Asynchronie
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomografie
P	Perturbation
PCR	Phasenkorrekturantwort (engl.: <i>phase correction response</i>)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFC	Präfrontaler Kortex (engl.: <i>prefrontal cortex</i>)
PMC	Prämotorischer Kortex (engl.: <i>premotor cortex</i>)
Pos	Position der Perturbation in einer Tonsequenz
PPC	Posteriorer parietaler Kortex (engl.: <i>posterior parietal cortex</i>)
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
S1	Primärer somatosensibler Kortex
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (engl.: <i>standard error of the mean</i>)
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SMS	Sensomotorische Synchronisation
STG	Superiorer temporaler Gyrus
TBS	Theta-Burst-Stimulation
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: <i>transcranial direct current stimulation</i>)
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
vPFC	Ventraler präfrontaler Kortex (engl.: <i>ventral prefrontal cortex</i>)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Sensomotorische Synchronisation (SMS).....	1
1.2	Fehlerkorrektur	3
1.2.1	Perturbationen	4
1.2.2	Phase Correction Response (PCR)	6
1.3	Neuronale Grundlagen	6
1.3.1	Sensomotorische Synchronisation (SMS).....	6
1.3.2	Fehlerkorrektur	7
1.3.3	Dorsolateraler präfrontaler Kortex (dPFC)	8
1.4	Neurostimulation.....	11
1.4.1	Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	11
1.4.2	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	11
1.5	Ziele der Arbeit	13
2	Methoden.....	14
2.1	Teilnehmende.....	14
2.2	Edinburgh Händigkeitsinventar (EHI).....	14
2.3	Studiendesign.....	15
2.4	Neuronavigation	15
2.5	Neurostimulation.....	16
2.5.1	Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	16
2.5.2	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	17
2.5.3	Stimulationsfragebogen	19
2.6	Paradigma	19
2.7	Durchführung.....	22
2.8	Datenanalyse.....	23
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Stimulationsparameter	26

3.2	Basis-Asynchronie	28
3.3	Basis-Variabilität	31
3.4	Phase Correction Response (PCR)	33
4	Diskussion	38
4.1	Basis-Asynchronie	39
4.2	Basis-Variabilität	41
4.3	Phase Correction Response (PCR)	43
4.4	Limitationen	45
4.4.1	Stimulation	45
4.4.2	Paradigma und Studiendesign	46
4.4.3	Rechter vs. linker dPFC	47
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick	48
5	Literaturverzeichnis	49
6	Anhang	64
6.1	Informationsbogen	64
6.2	Einverständniserklärung	68
6.3	Edinburgh Händigkeitinventar (EHI)	69
6.4	Protokollbogen	70
6.5	Stimulationsfragebogen	71

1 Einleitung

1.1 Sensomotorische Synchronisation (SMS)

Für die erfolgreiche Interaktion des Menschen mit seiner Umwelt ist eine präzise Abstimmung von Bewegungsabläufen mit externen Ereignissen erforderlich. Bei der sensomotorischen Synchronisation (SMS) werden durch die Antizipation von und die Reaktion auf solche Ereignisse (Iversen und Balasubramaniam 2016) Bewegungsabläufe angepasst (Pressing 1999). Diese Fähigkeit spielt z.B. beim Musizieren eine wichtige Rolle: Orchestermusikerinnen und Orchestermusiker müssen ihr Spiel und ihre interne Vorstellung des Rhythmus auf diverse akustische und visuelle Stimuli ausrichten, die von Mitmusizierenden bzw. der Dirigentin oder dem Dirigenten ausgehen (Repp 2005). Auch bei einer Vielzahl von Fertigkeiten des alltäglichen Lebens sind auf einen Umweltreiz zeitlich abgestimmte Bewegungen relevant. Die Fähigkeit zur SMS scheint bei Kindern im Vorschulalter noch wenig ausgeprägt und erst mit zunehmendem Alter im Laufe der Kindheit erlernt, bzw. verbessert zu werden (McAuley et al. 2006; Monier und Droit-Volet 2019; Carrer et al. 2022). Rhythmische Synchronisation zu einem äußeren Stimulus ist dabei keine spezifisch menschliche Fähigkeit, sondern konnte auch bei einigen Tierarten nachgewiesen werden. Dazu gehören beispielsweise Insekten (Buck und Buck 1968) und Wirbeltiere, welche die menschliche Sprache imitieren können, wie z.B. Papageienvögel (Patel et al. 2009; Hasegawa et al. 2011). Ein Zusammenhang zwischen der Fähigkeit von Sprachproduktion und SMS wird diskutiert (Patel 2010; Repp und Su 2013). Von einem besseren Verständnis der Mechanismen und neuronalen Netzwerke, die an der SMS beteiligt sind, könnte die klinische Forschung im Bereich der Neurorehabilitation, beispielsweise Bewegungs- und Sprachstörungen betreffend, profitieren (Repp und Su 2013).

In der vorliegenden Studie wurde die sensomotorische Fehlerkorrektur in Bezug auf sich wiederholende, rhythmische akustische Stimuli untersucht. Die Probandinnen und Probanden wurden aufgefordert, das Auftippen ihres rechten Zeigefingers so genau wie möglich mit einem akustischen Metronom zu synchronisieren (Fingertapping, auch: Tapping). Das Fingertapping besteht aus zwei Phasen: Der Extensionsphase, bei der der Finger von der Unterlage abgehoben wird und die Flexionsphase, bei der der Finger in Richtung Unterlage bewegt wird (Repp und Su 2013). Zeitgleich zum akustischen Stimulus (Ton-Onset) sollte der Finger die Unterlage berühren und dabei eine Lichtschranke durchbrechen (Tap-Onset). Das Fingertapping-Paradigma ist ein seit Langem verwendetes, etabliertes Verfahren zur Untersuchung der SMS (Stevens 1886; Dunlap 1910).

Der zeitliche Abstand zwischen zwei Ton-Onsets wird als Inter-Onset-Intervall (IOI) bezeichnet, der zwischen zwei Tap-Onsets als Inter-Tap-Intervall (ITI).

Als mögliche Untersuchungsvariable von Tappingstudien eignet sich die Asynchronie, die definiert ist als die zeitliche Differenz zwischen Tap-Onset und Ton-Onset. Typischerweise ist bei dieser Aufgabe das Phänomen der mittleren negativen Asynchronie (MNA) zu beobachten. Der Tap-Onset tritt dabei 20 - 80 ms vor dem korrespondierenden Ton-Onset auf (Aschersleben 2002); Probandinnen und Probanden antizipieren den Ton bei einem gleichzeitigen Gefühl von Synchronie (Aschersleben 2002; Repp 2005). Die MNA ist interindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt. So ist beispielsweise bei Probandinnen und Probanden mit musikalischer Expertise eine geringere MNA zu beobachten (Repp 1999; Krause et al. 2010; Repp und Su 2013). Mit zunehmender Länge der IOIs ist deren Zunahme festzustellen. Ausgenommen von diesem Phänomen sind musikalisch Erfahrene (Repp und Doggett 2007). Die Ursachen der MNA sind bisher nicht geklärt, allerdings wurden verschiedene Hypothesen diskutiert. Es könnte beispielsweise eine Diskrepanz zwischen schnellerer afferenter Leitung und Verarbeitung des Tons im Vergleich zur sensiblen Reafferenz des tappenden Fingers (Aschersleben 2002) oder eine Diskrepanz zwischen einem vermuteten internen Zeitgeber und dem tatsächlichen IOI (Wohlschläger und Koch 2000; Repp und Su 2013) für das Phänomen verantwortlich sein. Die interne Zeitmessung scheint abhängig von der Intervalllänge durch unterschiedliche neuronale Netzwerke ermöglicht zu werden. Es wird angenommen, dass das Zerebellum und die Basalganglien insbesondere bei Intervallen im Subsekundenbereich beteiligt sind (Wiener et al. 2010; Repp und Su 2013). Intervalle im Suprasekundenbereich hingegen erfordern eine kognitive Beteiligung, was sich in einer Aktivität im präfrontalen Kortex (PFC) und in den supplementär-motorischen Arealen (SMA) widerspiegelt (Wiener et al. 2010; Repp und Su 2013).

Neben der Asynchronie wurde in der vorliegenden Arbeit auch die Tapping-Variabilität untersucht. Sie ist definiert durch die Standardabweichung der Asynchronie und dient als Maß für die Gleichmäßigkeit der Aufgabenausführung (Repp und Su 2013). Die Tapping-Variabilität ist individuell unterschiedlich stark ausgeprägt und ist, analog zur MNA, bei musikerfahrenen Probandinnen und Probanden mit etwa 2 % des ITI verringert im Vergleich zu unerfahrenen, bei denen sie meist 4 % des ITI oder mehr beträgt (Gérard und Rosenfeld 1995; Pressing und Jolley-Rogers 1997; Repp 2005; Krause et al. 2010; Repp 2010). IOIs im Suprasekundenbereich gehen mit einer erhöhten Variabilität einher. Antiphasisches Tappen wiederum bewirkt eine Verringerung der Variabilität, vermutlich bedingt durch die Tatsache, dass dadurch die IOIs auf zentraler Ebene in kleinere, und da-

mit besser antizipierbare Einheiten unterteilt werden (Repp und Doggett 2007). Als Erklärung für eine mögliche Ursache der Tapping-Variabilität wurde eine Kombination aus einer Ungenauigkeit des internen Zeitgebers und einer Variabilität innerhalb des ausführenden motorischen Systems vorgeschlagen (Wing und Kristofferson 1973; Wing 1980; Vorberg und Wing 1996).

1.2 Fehlerkorrektur

Probandinnen und Probanden neigen selbst bei einfachem, isochronem Tappen dazu, eine von Tap zu Tap zunehmende Variabilität und Asynchronie zu entwickeln. Dies kann in Studien beobachtet werden, bei denen das Schlagen des Metronoms zu einem bestimmten Zeitpunkt stoppt und der zuvor gehörte Rhythmus beim Tappen beibehalten werden soll (Repp 2005). Probandinnen und Probanden, die zu einem Metronom tappen, benötigen die Fähigkeit der Fehlerkorrektur, um ihr Synchronieniveau aufrechtzuerhalten und die Variabilität auf ein möglichst geringes Maß zu begrenzen (Voillaume 1971; Vorberg und Wing 1996; Repp 2005). Durch Fehlerkorrektur werden Unregelmäßigkeiten, die sich innerhalb des internen Zeitgebers und durch das motorische System ergeben, ausgeglichen (Wing und Kristofferson 1973; Wing 1980; Vorberg und Wing 1996). Auf motorischer Ebene wird dies bewerkstelligt durch eine Anpassung der Tap-Amplitude, der Extensionszeit und der Verweilzeit des Fingers auf dem Tappingbrett, wohingegen die Flexionsphase Eigenschaften einer ballistischen Bewegung aufweist (Hove und Keller 2010; Torre et al. 2010; Repp und Su 2013).

Die Erkenntnisse über die Fehlerkorrektur wurden zum sogenannten *Dual Process Modell* zusammengeführt (Mates 1994), nach welchem sich zwei Mechanismen der Fehlerkorrektur unterscheiden lassen: Die Phasenkorrektur als erste Komponente ist dafür zuständig, proportional zur registrierten Asynchronie den nächsten Tap entweder zu verzögern oder vorzuziehen (Schulze 1992). Der interne Zeitgeber wird dabei nicht verändert (Repp 2005) und somit findet keine Veränderung der Tappinggeschwindigkeit der nachfolgenden Taps statt. Es handelt sich um einen Prozess, der weitgehend automatisch abläuft (Repp und Su 2013). Die zweite Komponente wird als Periodenkorrektur bezeichnet. Durch sie wird proportional zur registrierten Differenz zwischen internem Zeitgeber und dem wahrgenommenen IOI der interne Zeitgeber angepasst (Mates 1994). In der Folge kommt es zu einer Veränderung der Tappinggeschwindigkeit. Höhere Hirnleistungen, wie Aufmerksamkeit, Intention und das bewusste Bemerkens von Tempoveränderungen scheinen eine Voraussetzung für die erfolgreiche Periodenkorrektur darzustellen (Repp und Keller

2004). Synchronisationsfehler nach der Perturbation werden umso schneller korrigiert, je mehr Periodenkorrektur beteiligt ist (Repp 2005).

1.2.1 Perturbationen

Um die Fehlerkorrektur experimentell zu untersuchen, kann das Fingertapping-Paradigma zu einem isochronen Rhythmus um Perturbationen ergänzt werden. In eine Serie von Tönen, die mit einem isochronen Rhythmus präsentiert werden, werden Perturbationen eingestreut. Hierbei handelt es sich um eine Verkürzung oder Verlängerung des IOI im Vergleich zu einem Basis-IOI; das Metronom ändert seinen Rhythmus. Der hierdurch erzwungene Synchronisationsfehler wird innerhalb weniger Taps nach der Perturbation korrigiert und die Probandinnen und Probanden kehren wieder zu ihrer Basis-Asynchronie zurück (Repp 2002). Es werden globale von lokalen Perturbationen unterschieden. Bei globalen Perturbationen stellen alle Ton-Onsets einer Tonsequenz Perturbationen dar, bei lokalen Perturbationen nur ein Teil der Ton-Onsets (Repp 2005). Als Schrittänderung wird eine Unterform von lokalen Perturbationen bezeichnet. Hierbei ändert sich das IOI ab einer bestimmten Position einer Tonfolge und wird für die nachfolgenden Ton-Onsets beibehalten (Repp 2005). Dadurch wird neben einer Phasenkorrektur auch eine Periodenkorrektur induziert (Repp 2005). Eine Studie ergab, dass Periodenkorrektur im Gegensatz zur Phasenkorrektur willentlich unterdrückt und durch Ablenkung herabgesetzt werden kann (Repp und Keller 2004). Dieser Befund unterstützt die These, dass es sich bei der Periodenkorrektur um eine kognitive Leistung handelt (Repp 2005).

Perturbationen werden nach ihrer Wahrnehmbarkeit unterteilt. Bewusst wahrnehmbare Perturbationen werden als supraliminal bezeichnet. Ihnen gegenüber stehen subliminale Perturbationen, deren IOIs nach der Schrittänderung sich nur gering vom Basis-IOI unterscheiden und nicht bewusst wahrgenommen werden. Obwohl in dieser Bedingung der Rhythmus als isochron empfunden wird, kommt es zu einer Korrektur des induzierten Fehlers (Repp 2011). Diese erfolgt unbewusst (Thaut et al. 1998a; Repp 2000; Repp 2002) und basiert wahrscheinlich allein auf der Phasenkorrektur (Repp 2001). Das motorische System scheint sich bei der Korrektur von subliminalen Fehlern also auf zeitliche Informationen zu beziehen, die außerhalb der bewussten Wahrnehmung liegen (Repp 2000; Aschersleben 2002). Subliminale Perturbationen führen auf Verhaltensebene zu einer schnellen Anpassung des ITI, aber zu einer langsamen Anpassung der Asynchronie. Supraliminale Perturbationen hingegen bewirken eine initiale Überkorrektur und eine

schnelle Anpassung der Asynchronie durch kombinierte Phasen- und Periodenkorrektur (Thaut et al. 1998a; Repp 2001; Repp 2005).

Subliminale Perturbationen sollen einerseits groß genug sein, um einen messbaren Synchronisationsfehler zu induzieren und andererseits so gering sein, dass sie nicht wahrgenommen werden. In vorausgehenden Arbeiten wurden subliminale Perturbationen von 3 % des Basis-IOI verwendet (Praamstra et al. 2003; Thaut et al. 2009; Bijsterbosch et al. 2011b). Supraliminale Perturbationen variierten zwischen 10 %, 15 % und 20 % des Basis-IOI (Stephan et al. 2002; Thaut et al. 2009; Bijsterbosch et al. 2011b). Zur Induktion liminaler Perturbationen wurden Abweichungen von 7 % des IOI verwendet (Stephan et al. 2002; Thaut et al. 2009). Diese liminalen Perturbationen wurden in einer Studie in 33 % der Fälle erkannt, wobei die Probandinnen und Probanden zwar eine unbestimmte Änderung der Stimuluspräsentation bemerkt hatten, nicht aber, dass es sich dabei konkret um eine zeitliche Änderung handelte (Stephan et al. 2002). Perturbationen, die 4 % oder weniger vom Basis-IOI abweichen, werden mit geringer Wahrscheinlichkeit wahrgenommen (Repp 2000). Eine andere Studie gibt für IOIs von 240 ms eine Wahrnehmungsgrenze von 2,5 % des IOI an (Friberg und Sundberg 1995). Vermutlich ist die relative Größe der Perturbationen in Bezug auf das IOI für die Wahrnehmung relevanter als die absolute Größe (Thaut et al. 1998b).

Außerdem erfolgt eine Einteilung von Perturbationen nach ihrer Richtung. Negative Perturbationen verkürzen nachfolgende IOIs, positive Perturbationen verlängern sie. Abhängig von der Veränderung der Intervalllänge resultierte in vorhergehenden Studien unterschiedliches Verhalten: Positive Perturbationen wurden schneller korrigiert als negative (McAuley und Jones 2003; Bijsterbosch et al. 2011b; Bijsterbosch et al. 2011a). Weiterhin ist bekannt, dass positive Asynchronien mit einer höheren Sensitivität wahrgenommen werden als negative (Aschersleben 2002). Möglicherweise stellt diese asymmetrische Fehlertoleranz (Aschersleben 2002) die Grundlage für die Unterschiede der Korrektur positiver und negativer Perturbationen dar.

Zudem ist die Vorhersehbarkeit der Position der Perturbationen relevant. Bei einem vorhersehbaren Muster von wahrnehmbaren Perturbationen stellen sich die Probandinnen und Probanden offenbar darauf ein und können so den induzierten Fehler verringern (Michon 1967). Auch Erkenntnisse späterer Studien wie beispielsweise von Stephan et al. (2002) deuten in diese Richtung.

1.2.2 Phase Correction Response (PCR)

Das Ausmaß der Fehlerkorrektur nach einer Perturbation kann durch die *Phase Correction Response* (Phasenkorrekturantwort; PCR) wiedergegeben werden. Sie ist definiert durch

$$PCR = \left| \frac{100}{|IOI_{Basis}|} * [(Tap_{P+1} - Ton_{P+1}) - (Tap_P - Ton_P)] \right|$$

und gibt Auskunft über die relative Veränderung der Asynchronie während der Perturbation (P) und dem der Perturbation unmittelbar nachfolgenden Tap (P+1) (Repp 2005; Repp und Su 2013). Eine PCR tritt sowohl nach supraliminalen, als auch nach subliminalen Perturbationen auf (Repp und Su 2013). Sie wird hauptsächlich automatisch ausgelöst, unterliegt aber auch willentlicher Kontrolle (Repp 2005). Entscheidend für die Auslösung einer PCR ist die Abweichung von den internen zeitlichen Erwartungen (Repp und Jendoubi 2009; Repp und Su 2013).

In einer Studie zeigte sich, dass Probandinnen und Probanden, die ein Paradigma mit Perturbationen zuvor geübt hatten, eine niedrigere PCR aufwiesen als naive Probandinnen und Probanden (Repp 2010). Es wurde postuliert, dass die PCR mit zunehmender Praxis auf die nachfolgenden Taps verteilt wird, die Tap-Ton-Asynchronie in diesen Fällen also schrittweise an das IOI nach der Perturbation angepasst wird (Repp und Su 2013). Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen Richtung der Perturbation und der PCR beschrieben: Nach positiven Perturbationen ist eine größere PCR messbar als nach negativen (Repp 2011; Repp und Su 2013). Diese Beobachtung steht mit der zuvor beschriebenen asymmetrischen Fehlerkorrektur im Einklang.

1.3 Neuronale Grundlagen

1.3.1 Sensomotorische Synchronisation (SMS)

SMS und Fehlerkorrektur sind Fertigkeiten, die ein komplexes Zusammenspiel von allgemeinen und speziellen Somatoafferenzen, motorischem System und Kognition voraussetzen. Für eine zeitlich präzise Synchronisation zu einem externen Stimulus wurden Beteiligungen der primären motorischen (M1) und somatosensiblen Kortizes (S1), der SMA, der prämotorischen (PMC) und inferioren parietalen Kortizes, der Basalganglien und des Zerebellums beschrieben (Witt et al. 2008; Wiener et al. 2010; Repp und Su 2013; Petter et al. 2016; Kotz et al. 2018; Turesky et al. 2018; Kasdan et al. 2022; von Schnehen et al.

2022). Außerdem wird der dorsolaterale präfrontale Kortex (dPFC) bei zunehmender Aufgabenkomplexität oder bei Tapping zu einem visuellen Stimulus aktiv (Witt et al. 2008). Bei akustischen Stimuli zeigte sich eine zusätzliche Aktivität im superioren temporalen Gyrus (STG) (Rivkin et al. 2003), bei visuellen Stimuli im Okzipitallappen (Turesky et al. 2018).

Unterschiedliche Aktivierungsmuster weisen zudem eine Abhängigkeit von der Intervalllänge auf: Tapping im Suprasekundenbereich wurde in vorhergehenden Studien assoziiert mit den parietalen Kortizes, den Basalganglien und dem dPFC, Tapping im Subsekundenbereich mit dem primären und sekundären motorischen Kortex sowie dem Zerebellum (Mangels et al. 1998; Rubia et al. 1998; Lewis und Miall 2003; Buhusi und Meck 2005; Repp und Su 2013). Die an der SMS beteiligten Areale zeigen zum Teil nicht nur bei der motorischen Ausführung, sondern bereits bei der Wahrnehmung des Rhythmus eine Aktivierung (Patel und Iversen 2014; Merchant et al. 2015; Iversen und Balasubramaniam 2016).

1.3.2 Fehlerkorrektur

Der Fehlerkorrektur liegen auf neuronaler Ebene vermutlich zwei verschiedene, miteinander verknüpfte Netzwerke zugrunde (Teki et al. 2012; Repp und Su 2013). Ein striato-thalamo-kortikales Netzwerk wird bei der Zeitwahrnehmung relativ zu den Ton-Onsets aktiviert. Bei der absoluten, vom Stimulus unabhängigen Zeitwahrnehmung hingegen kommt es zu Aktivierungen der Nuclei olivares inferiores und des Zerebellums (Teki et al. 2011). Es wurde ein zerebello-diencephalo-parietales Netzwerk beschrieben, das eine Aktivität bei antizipatorischen motorischen Antworten während des Tappens zu einem isochronen Rhythmus zeigt und ein parietales-zerebelläres Netzwerk, welches bei irregulären Rhythmen aktiv wurde und vermutlich an der Feedbackverarbeitung beteiligt ist. Beide Netzwerke sind über den posterioren parietalen Kortex (PPC) und das Zerebellum funktionell miteinander verbunden und stellen eine Voraussetzung für die präzise Synchronisation und die Korrektur zeitlicher Fehler dar (Pollok et al. 2008). Dem linken Zerebellum werden in vorausgehenden Arbeiten eine Beteiligung an der Korrektur supraliminaler, aber nicht subliminaler Fehler zugeschrieben (Thaut et al. 2009; Bijsterbosch et al. 2011b).

Auch der PMC könnte an der Korrektur von supraliminalen Fehlern beteiligt sein: Theta-Burst-Stimulation (TBS) über dem linken PMC beschleunigte die Fehlerkorrektur nach

supraliminal negativen Perturbationen (Bijsterbosch et al. 2011a). Außerdem zeigte sich eine erhöhte Aktivität im Bereich des PMC bei supraliminalen Perturbationen in einer bildgebenden Studie (Stephan et al. 2002). Weiterhin gibt es Hinweise auf eine Beteiligung des SMA an der Korrektur von liminalen bzw. supraliminalen Fehlern (Stephan et al. 2002; Praamstra et al. 2003).

Der M1 scheint in einer bildgebenden Arbeit insbesondere mit der Korrektur nach subliminalen Perturbationen assoziiert zu sein (Bijsterbosch et al. 2011b). Eine Studie mit transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) legte eine kausale Beteiligung von M1 an der Korrektur von subliminal negativen Perturbationen nahe (Pollok et al. 2022), eine andere Studie mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) über M1 zeigte jedoch keine Beeinflussung der Fehlerkorrektur (Doumas et al. 2005).

Es gibt Hinweise darauf, dass der dPFC insbesondere bei der Fehlerkorrektur nach supraliminalen Perturbationen relevant ist. In einer Studie von Stephan et al. (2002) wurde der zerebrale Blutfluss mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) während der Durchführung einer SMS-Aufgabe gemessen. Es zeigten sich unterschiedliche Aktivitätsmuster im Vergleich zu isochronem Tapping abhängig davon, ob die Perturbationen sub- oder supraliminaler Art waren. Subliminale Perturbationen führten zu einer gesteigerten Aktivität im ventralen präfrontalen Kortex (vPFC) und den lateralen zerebellären Hemisphären, wohingegen supraliminale Perturbationen mit einer Aktivitätszunahme im dPFC, dem Gyrus cinguli anterior, dem PMC und in den posterolateralen zerebellären Hemisphären einhergingen. Die Autoren der Studie nahmen an, dass der dPFC sowohl an der Aktualisierung der zeitlichen Erwartung in Bezug auf die wahrgenommenen Intervalle mithilfe des episodischen Gedächtnisses beteiligt ist, als auch daran, Verhalten an ein verändertes Muster anzupassen (Stephan et al. 2002). Eine andere Studie fand ähnliche Ergebnisse: Nur in der supraliminalen, nicht in der subliminalen Bedingung, zeigte sich eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses in den dPFCs beidseits und dem lateralen PFC rechts neben weiteren Arealen im Kleinhirn und Parietallappen (Thaut et al. 2009).

1.3.3 Dorsolateraler präfrontaler Kortex (dPFC)

In der vorliegenden Studie stimulierten wir ein Areal, das im Bereich des linken dPFC liegt (s. Abb. 1). Anatomisch umfasst der dPFC die Brodmann-Areale 9 und 46 des Frontallappens (Brodmann 1909; Cieslik et al. 2013).

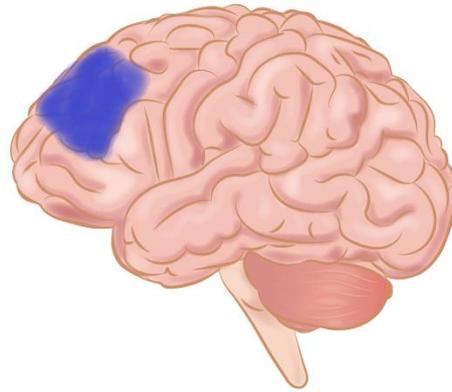


Abb. 1: Anatomische Lage des linken dPFC. Das Areal ist blau markiert. Quelle: Injurymap (2019), „Human Brain“, Lizenz: CC BY 4.0, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_Brain.png#globalusage. Modifikation des Originals.

Dem dPFC werden im Allgemeinen kognitive und exekutive Funktionen zugeschrieben (Koenigs und Grafman 2009). Dazu zählen das Erlernen von Regeln, die Fähigkeit zu planen, endogene und exogene Aufmerksamkeit, Motivation und eine Beteiligung am Arbeits- und deklarativen Gedächtnis (Kimberg und Farah 1993; Szczepanski und Knight 2014; Fuster 2015, S. 6; Pirau und Lui 2022). In Abgrenzung zu routinemäßigen Handlungen wurde der dPFC in bildgebenden Studien mit bewussten Handlungen in Verbindung gebracht (Deiber et al. 1991; Frith et al. 1991). Er ist außerdem an der Pathogenese verschiedener psychiatrischer Erkrankungen, wie z.B. Depressionen, beteiligt (Koenigs und Grafman 2009).

Eine entscheidende Rolle scheint der dPFC für die Zeitwahrnehmung, insbesondere von Intervallen im Suprasekundenbereich zu spielen (Mangels et al. 1998; Rubia et al. 1998; Rubia und Smith 2004; Yin et al. 2019). An der zeitlichen Wahrnehmung von Intervallen ist das Arbeitsgedächtnis beteiligt, in welchem die zeitlichen Vorstellungen eines Intervalls aufrechterhalten werden (Pan und Luo 2012; Woehrle und Magliano 2012). Im Zusammenspiel mit anderen kortikalen Regionen stellt der dPFC ein strukturelles Korrelat des Arbeitsgedächtnisses dar (Petrides et al. 1996; Manoach et al. 1997; Diwadkar et al. 2000; Curtis und D'Esposito 2003; Rubia und Smith 2004; Balconi 2013; Brunoni und Vanderhasselt 2014; Üstün et al. 2017). Tappingstudien mit Paradigmen, bei denen die Wiedergabe des akustischen Stimulus an einem bestimmten Zeitpunkt stoppt, das Tappen jedoch im gleichen Rhythmus aufrechterhalten werden soll, erfordern eine Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses und zeigten in der Bildgebung eine Aktivität im Bereich des dPFC (Jantzen et al. 2007; Witt et al. 2008).

Im Gegensatz zum Zerebellum, das einen internen Zeitgeber für die exakte zeitliche Steuerung im Subsekundenbereich darzustellen scheint (Wiener et al. 2010; Repp und Su 2013), wurde dem dPFC eine eher unterstützende Funktion beim Erwerb und der Aufrechterhaltung von Zeitvorstellungen zugeschrieben (Mangels et al. 1998). Er wurde – im Gegensatz zu absoluter – mit relativer Zeitwahrnehmung assoziiert (Teki et al. 2011), die synchrones rhythmisches Tapping zu einem externen Stimulus ermöglicht.

Als weitere Voraussetzung für die Zeitwahrnehmung von insbesondere langen Intervallen ist die Fähigkeit zur Aufmerksamkeit zu nennen (Rao et al. 2001; Macar et al. 2002; Rubia und Smith 2004). Eine Involvierung des dPFC in aufmerksamkeitsbezogene Prozesse ist bekannt (Knight et al. 1995; Mazoyer et al. 2002; Sylvester et al. 2003; Kondo et al. 2004; Rubia und Smith 2004; Johnson et al. 2007; Heeren et al. 2015). Durch beeinträchtigte Aufmerksamkeit sind auch Planungsprozesse eingeschränkt: Patientinnen und Patienten mit einer Schädigung des dPFC zeigen Defizite in der Antizipation und Vorbereitung von Handlungen (Funderud et al. 2013; Szczepanski und Knight 2014).

Für die supraliminale Fehlerkorrektur in Perturbationsstudien ist außerdem die Fähigkeit relevant, Veränderungen des äußeren Stimulus zu detektieren. Läsionsstudien legen nahe, dass das Erkennen von Veränderungen in einem Reizschema bei einer Schädigung im Bereich des dPFC erschwert ist und dies mit spezifischen Veränderungen in der Elektroenzephalografie (EEG) einhergeht (Szczepanski und Knight 2014). Möglicherweise wird die Detektion von Veränderungen durch die Beteiligung des dPFC an Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, Motivation und Gedächtnisfunktionen bewerkstelligt (Szczepanski und Knight 2014).

Der dPFC scheint überdies bei der Durchführung von komplexen Aufgaben (Barch et al. 1997; Bengtsson et al. 2009; Koch et al. 2009), wie beispielsweise der Synchronisation zu komplexen Rhythmen (Chen et al. 2009) relevant zu sein. Das Tapping zu einer Tonsequenz mit randomisierten Perturbationen wie im Paradigma der vorliegenden Studie kann als vergleichsweise komplexe Aufgabe im Vergleich zu Tapping ohne Perturbationen gewertet werden.

Zusammenfassend weisen zwei bildgebende Arbeiten auf eine Beteiligung des dPFC an der supraliminalen Fehlerkorrektur hin (Stephan et al. 2002; Thaut et al. 2009). Zahlreiche weitere Erkenntnisse zur Funktion des Areals, wie dessen Involvierung in kognitive Prozesse und dessen entscheidende Rolle für die relative Zeitwahrnehmung als Vorausset-

zung für die SMS stützen die Annahme einer Relevanz des dPFC für die supraliminale Fehlerkorrektur.

1.4 Neurostimulation

In der vorliegenden Studie kamen mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und der tDCS zwei verschiedene Neurostimulationsverfahren zum Einsatz. Diese Verfahren ermöglichen eine nichtinvasive Exzitabilitätsveränderung von kortikalen Arealen (Nitsche und Paulus 2001; Paulus 2014).

1.4.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die TMS ist ein neurophysiologisches Verfahren, durch das kortikale Exzitabilität verändert werden kann (Paulus 2014). Dazu wird eine Magnetspule auf die Kopfoberfläche aufgelegt und durch Aktivierung für die Zeit von < 1 ms ein Magnetfeld von 1 - 2 Tesla erzeugt. Dies induziert einen elektrischen Stromfluss im Gehirn, der die Erregbarkeit fokal und kurzzeitig verändert. Das Verfahren ist für die Probandinnen und Probanden weitgehend schmerzfrei und ungefährlich (Paulus 2003).

Man unterscheidet die rTMS von der Einzelpuls-TMS. Die rTMS führt zur Induktion von längerfristigen Exzitabilitätsveränderungen (Klomjai et al. 2015). Die Einzelpuls-TMS hingegen dient der kurzfristigen Exzitabilitätsveränderung und führt bei Applikation über M1 zur Kontraktion von kontralateralen Muskeln. Bei der vorliegenden Studie wurde das M1-Handareal durch Applikation von einzelnen TMS-Pulsen lokalisiert und so eine ausreichende Distanz zum dPFC und die Vermeidung einer M1-Ko-Stimulation sichergestellt.

1.4.2 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die tDCS ist eine schmerzfreie, nichtinvasive Neurostimulationsmethode. Sie kann durch Membrane- oder hyperpolarisation eine Modulation der Entladungsrate kortikaler Neuronen herbeiführen (Paulus 2014). Das Ruhemembranpotenzial wird hierbei unterschwellig verändert, wodurch die Wahrscheinlichkeit für die Auslösung von Aktionspotenzialen verändert wird (Siebner 2007, S. 535). Es konnte gezeigt werden, dass die anodale tDCS eine Erhöhung und die kathodale tDCS eine Abnahme der kortikalen Exzitabilität des M1 bewirkt (Nitsche und Paulus 2000). Auch wenn diese Effekte auf die kortikale Exzitabilität

allein bei einer Stimulation des M1 gezeigt worden sind, geht man davon aus, dass vergleichbare Effekte der tDCS auch bei anderen kortikalen Arealen induziert werden. In Studien konnten diese polaritätsabhängigen Effekte insbesondere für Gehirnnareale gezeigt werden, die mit motorischen Funktionen in Verbindung stehen (Jacobson et al. 2012).

Die Effektivität der Stimulation wird von der Stromdichte, der Stromflussrichtung und der Stimulationsdauer bestimmt. Bis zu einem gewissen Grad geht eine höhere Stromdichte (Stromstärke/Elektrodenfläche) unter der Elektrode mit stärkeren Effekten auf die Exzitabilität einher. Die Stromflussrichtung in Längsrichtung eines Neurons erhöht die Effektivität der Stimulation. Eine Stimulationsdauer im Sekundenbereich zeigt keine Wirkungen, die über den Stimulationszeitraum hinausgehen (Nitsche und Paulus 2000; Siebner 2007, S. 535). Bei einer Stimulationsdauer im Bereich von Minuten lassen sich hingegen auch länger andauernde Exzitabilitätsveränderungen beobachten (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche und Paulus 2001; Nitsche et al. 2003; Monte-Silva et al. 2013).

Die tDCS wurde in der Vergangenheit bereits bei einer Vielzahl unterschiedlicher Studien zur Induktion von Verhaltensänderungen eingesetzt. So konnten beispielsweise Effekte auf das motorische Lernen (Buch et al. 2017; Krakauer et al. 2019), auf das Arbeitsgedächtnis (Sandrini et al. 2012; Martin et al. 2013), das Erlernen neuer Objektbegriffe (Flöel et al. 2008; Meinzer et al. 2014) und nach Stimulation des dPFC auf *Dual-Task*-Aufgaben gezeigt werden (Filmer et al. 2014; Polanía et al. 2018; Zhou et al. 2021). Eine Metaanalyse von Dedoncker et al. (2016) belegte, dass die anodale tDCS über dem dPFC eine signifikante Abnahme von Reaktionszeiten und eine Zunahme an Genauigkeit bei kognitiven Aufgaben bewirken konnte. Durch die Kombination von tDCS über einem bestimmten Hirnareal und der Veränderung von Verhaltensdaten können Rückschlüsse auf die funktionelle Bedeutung des Hirnareals für die untersuchte Aufgabe gezogen werden (Filmer et al. 2014).

Außerdem wird die tDCS zu therapeutischen Zwecken erfolgreich eingesetzt, u.a. mit dem dPFC als Zielareal. In einer aktuellen evidenzbasierten Leitlinie zum therapeutischen Einsatz der tDCS sprechen die Autorinnen und Autoren Level-B-Empfehlungen aus (entsprechend einer wahrscheinlichen Wirksamkeit) für die Stimulation des dPFC bei schweren depressiven Episoden ohne Pharmakoresistenz sowie bei Suchterkrankungen und Cravingsymptomen (Lefaucheur et al. 2017).

Mögliche Nebenwirkungen der tDCS umfassen ein Kribbeln oder Brennen der Haut im Bereich des Stimulationsareals sowie Müdigkeit und Kopfschmerzen. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei Beachtung etablierter Sicherheitsrichtlinien nicht beschrieben (Bikson et al. 2016; Antal et al. 2017).

1.5 Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Effekt der tDCS über dem dPFC auf die Fehlerkorrektur zu untersuchen. Der Fokus liegt auf einem differenziellen Effekt der anodalen, kathodalen und Scheinstimulation hinsichtlich der Parameter Asynchronie, Variabilität der Asynchronie und Fehlerkorrektur. Als Maß für die Fehlerkorrektur wird die PCR herangezogen.

Bildgebende Arbeiten legen nahe, dass der dPFC an der supraliminalen Fehlerkorrektur beteiligt ist (Stephan et al. 2002; Thaut et al. 2009). Allerdings kann auf Grundlage dieser Daten keine Aussage über eine kausale Beteiligung des dPFC getroffen werden. Mittels tDCS kann die Exzitabilität eines Kortexareals über die Stimulation hinaus beeinflusst werden (Nitsche und Paulus 2000; Stagg und Nitsche 2011). Sollte die tDCS über dem dPFC mit signifikanten Verhaltenseffekten einhergehen, würde dies Rückschlüsse auf eine kausale Beteiligung des dPFC an der Fehlerkorrektur erlauben.

Die Hypothesen der vorliegenden Studie lauten:

1. Die tDCS führt zu einer polaritätsabhängigen Veränderung der PCR nach supraliminalen Perturbationen, wobei die anodale Stimulation des dPFC die PCR verstärkt und die kathodale Stimulation diese abschwächt.
2. Die tDCS führt zu keinem signifikanten Effekt auf die PCR bei subliminalen Perturbationen.
3. Die tDCS führt zu keinem signifikanten Effekt auf die Basis-Asynchronie und Basis-Variabilität.

2 Methoden

2.1 Teilnehmende

Für die Studie erfolgte die Akquise von 19 gesunden, rechtshändigen Probandinnen und Probanden. Es handelte sich dabei um insgesamt 12 Frauen und 7 Männer im Alter von 19 bis 26 Jahren ($23,26 \pm 0,37$; Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes (engl.: *standard error of the mean*; SEM)). Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren ein epileptisches Ereignis in der individuellen oder familiären Anamnese, das Tragen eines Herz- oder Hirnschrittmachers oder anderer nicht entfernbarer Metallimplantate, die regelmäßige Einnahme von zentralnervös wirksamen Substanzen, das Vorliegen schwerwiegender neurologischer (neben Epilepsie insbesondere Migräne) oder psychiatrischer Erkrankungen sowie eine Schwangerschaft. Außerdem waren Probandinnen und Probanden von der Studie ausgeschlossen, die in den letzten 5 Jahren musikalisch aktiv gewesen waren, da dies die Synchronisationsfähigkeit beeinflussen kann (Drake und Botte 1993; Repp 2005; Krause et al. 2010; Repp und Su 2013).

Mithilfe eines Informationsbogens erfolgte vor Beginn der ersten Messung die mündliche und schriftliche Aufklärung der Probandinnen und Probanden über den Ablauf der Studie und über die Möglichkeit, die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen zu können. Anschließend erteilten die Probandinnen und Probanden ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme sowie ihr Einverständnis zur Verwendung und Speicherung der Daten in pseudonymisierter Form.

2.2 Edinburgh Händigkeitinventar (EHI)

Vor Beginn des Experiments wurde die Handpräferenz der Probandinnen und Probanden für insgesamt zehn Alltagstätigkeiten mithilfe des Edinburgh Händigkeitinventars (EHI) (Oldfield 1971) bestimmt. Die Handpräferenz wird durch den Lateralisierungsquotienten (LQ) ausgedrückt. Der LQ berechnet sich aus der Differenz der Anzahl der Tätigkeiten, die mit der rechten und mit der linken Hand ausgeführt werden. Dieser Wert wird durch 10 dividiert und mit 100 multipliziert (Oldfield 1971). Der Cut-Off-Wert für Rechtshändigkeit und damit für die Teilnahme an der Studie betrug $LQ \geq 60$.

2.3 Studiendesign

Die durchgeführte Studie folgte einem randomisierten, kontrollierten *Cross-Over Design*. Jede Probandin und jeder Proband erhielt mit zeitlichem Abstand alle drei Stimulationsbedingungen in randomisierter Reihenfolge und konnte so als seine eigene Kontrolle eingesetzt werden (Schulgen/Kristiansen und Schumacher 2008, S. 305).

Um Überhangeffekte der vorherigen experimentellen Sitzung (Schulgen/Kristiansen und Schumacher 2008, S. 306) – insbesondere der Stimulation – zu vermeiden, lagen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messterminen mindestens sieben Tage. Es ist davon auszugehen, dass nach einer tDCS-Stimulation im Minutenbereich bereits nach Stunden keine Nacheffekte mehr festzustellen sind. In einer Studie konnten beispielsweise nach einer einmaligen Stimulation über dreizehn Minuten Nacheffekte über mehrere Stunden beobachtet werden. Erst eine zweite Stimulation von gleicher Dauer konnte Nacheffekte auslösen, die noch am nächsten Tag nachweisbar waren (Monte-Silva et al. 2013). In einer weiteren Studie konnten nach tDCS an fünf konsekutiven Tagen Nacheffekte gezeigt werden, nicht aber nach nur einer Stimulation pro Woche während vier aufeinanderfolgender Wochen (Boggio et al. 2007).

Bei der vorliegenden Studie waren sowohl die Probandinnen und Probanden als auch der Versuchsleiter hinsichtlich der Stimulationsbedingung verblindet. Zur Sicherstellung der Verblindung des Versuchsleiters wurde der Stimulator durch eine weitere Person bedient. Außerdem waren die Probandinnen und Probanden hinsichtlich der konkreten Fragestellung verblindet.

2.4 Neuronavigation

Das Zielareal für die Stimulation mit den *Montreal Neurological Institute* (MNI) - Koordinaten (X/Y/Z) -48, 33, 33 basierte auf den Daten einer vorausgehenden Studie, die auf einen vermehrten zerebralen Blutfluss in diesem Areal bei der Korrektur von supraliminalen Fehlern im Vergleich zu isochronem Tappen hinweist (Stephan et al. 2002).

Die Lokalisierung des Stimulationsareals erfolgte mittels Neuronavigation (Localite GmbH, Bonn, Deutschland). Das System bestand aus zwei optischen Trackern (einer Referenz und einem Pointer) und einer Infrarotkamera, die der Registrierung der Schädelmesspunkte diente.

Die Referenz wurde mithilfe von doppelseitig haftenden Klebepads (Localite GmbH, Bonn, Deutschland) an der Stirn der Probandinnen und Probanden fixiert. Mit dem Pointer wurden folgende anatomische Schädelpunkte lokalisiert: bilaterale präaurikuläre Punkte, linkes und rechtes Exokanthion, Nasion und Inion. Zudem wurden weitere Punkte der Schädeloberfläche erfasst und auf dieser Basis die am weitesten posterior und superior gelegenen Punkte bestimmt. Diese individuellen anatomischen Daten wurden auf eine standardisierte strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) - Aufnahme übertragen, welche die Lokalisation des Zielareals auf der Schädeloberfläche erlaubte (s. Abb. 2).

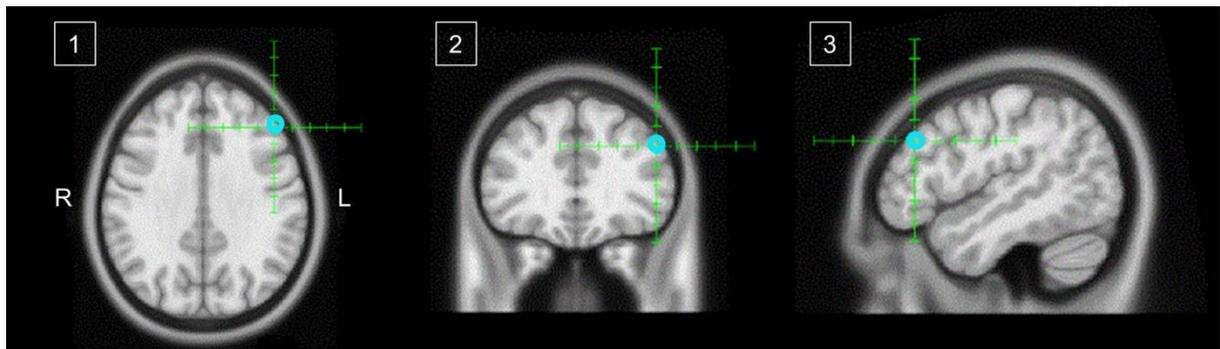


Abb. 2: Zielareal auf der Oberfläche eines Standardgehirns. Auf den MRT-Schnittbildern in (1) transversaler, (2) frontaler und (3) sagittaler Ebene ist das Zielareal jeweils als blauer Kreis dargestellt. Die Darstellung erfolgte mithilfe eines Neuronavigationssystems (Localite GmbH, Bonn, Deutschland).

2.5 Neurostimulation

2.5.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Um eine Ko-Stimulation von M1 zu vermeiden, wurde das motorische Handareal der linken Hemisphäre zu Beginn einer Messung mittels TMS lokalisiert. Zum Einsatz kam eine achtförmige Doppelspule (MC-B70, Mag Venture, Hückelhoven, Deutschland). In diese sind zwei Rundspulen integriert, deren erzeugte Magnetfelder sich in der Mitte überlagern und so eine höhere Fokalität als eine einzelne Rundspule gewährleisten (Klomjai et al. 2015). Die Spule wurde an einen Magnetstimulator (MagPro X100, Mag Venture, Hückelhoven, Deutschland) angeschlossen.

Die Probandinnen und Probanden wurden gebeten, mit dem rechten Daumen und Zeigefinger einen „Pinzettengriff“ zu formen, um so durch eine Voraktivierung der Handmuskulatur die Schwelle zur Auslösung motorisch evozierter Potenziale zu senken (Tinazzi et al.

2003). Die Spule wurde tangential im Winkel von 45 Grad in anteriorer-posteriorer Richtung an den Kopf der Probandinnen und Probanden angelegt. Es wurden einzelne Pulse appliziert und die Spule um jeweils ca. 5 mm nach rostral, okzipital, kranial und kaudal verschoben, bis das Areal der maximalen motorischen Antwort des Musculus interosseus dorsalis I lokalisiert war. Dieses Areal wurde mit einem Stift markiert und die Distanz zwischen dem Stimulationsareal und dem motorischen Areal der Handmuskulatur ausgemessen. Die Distanz zwischen M1 und dPFC sollte 5 cm nicht unterschreiten.

2.5.2 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die Stimulation des Zielareals erfolgte mittels High-Definition-tDCS (HD-tDCS) in einer 4x1-Konfiguration. Dafür kam ein Set zum Einsatz, das aus einem Gleichstromstimulator (DC-Stimulator Plus, NeuroConn, Ilmenau, Deutschland), einer Equalizer-Box und insgesamt fünf runden Gummi-Elektroden (Durchmesser: 20 mm, Dicke: 1 mm) besteht. Die Stimulationselektrode wird direkt über dem Stimulationsareal angebracht und die vier Referenzelektroden werden zirkulär um die zentrale Elektrode platziert (s. Abb. 3).



Abb. 3: Platzierung der fünf HD-tDCS-Elektroden über dem Stimulationsareal. Dargestellt ist die Polarität der Elektroden bei anodaler Stimulation. A: Anode, K: Kathode. Die Elektroden wurden mit Bandagen am Kopf der Probandinnen und Probanden fixiert und an den tDCS-Stimulator angeschlossen. Bei kathodaler Stimulation wurde die Polarität der Elektroden vertauscht. Die zentrale Elektrode stellte die Stimulationselektrode dar, die von vier Referenzelektroden umgeben war.

Die HD-tDCS ist eine Variante der konventionellen tDCS. Bei der konventionellen tDCS wird die Referenzelektrode beispielsweise über der kontralateralen Orbita angebracht. HD-tDCS ermöglicht eine höhere Fokalität der Stimulation im Vergleich zu konventioneller tDCS (Edwards et al. 2013) bei nachgewiesener Effektivität (Caparelli-Daquer et al. 2012; Kuo et al. 2013), guter Verträglichkeit (Borckardt et al. 2012; Gbadeyan et al. 2016) und intakter Verblindung der Stimulationsbedingungen (Garnett und den Ouden 2015; Gbadeyan et al. 2016; Reckow et al. 2018).

Zur Reduktion der Impedanz wurde die Haut im Bereich der Stimulationselektroden mit einem elektrolythaltigen abrasiven Gel (ABRALYT High-chloride Abrasive Electrolyte-Gel, EASYCAP, Herrsching, Deutschland) sowie mit Ethanol 80 % entfettet. Die Elektroden wurden mit einer dünnen Schicht einer Leitpaste bestrichen (Ten20 Conductive Paste, Weaver and Company, Aurora, USA) und mit selbstadhäsiven Bandagen (Coban Stütz- und Fixierverband, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) fixiert, um ein Verrutschen zu verhindern.

Die Probandinnen und Probanden wurden angewiesen, während der Stimulation ruhig zu sitzen, die Augen geöffnet zu halten und nicht zu sprechen. Sie wurden darauf hingewiesen, dass die Stimulation auf Wunsch jederzeit unterbrochen werden könne. Die Stimulation dauerte 10 Minuten und erfolgte mit einer Stromstärke von 1 mA. Die Intensität wurde über einen Zeitraum von jeweils 10 Sekunden zu Beginn der Stimulation sukzessive erhöht und am Ende reduziert, da ein abruptes An- und Abschalten der Stimulation Phosphene induzieren kann und somit die Verblindung der Probandinnen und Probanden im Hinblick auf die Stimulationsbedingung erschwert (Woods et al. 2016). Die Impedanz sollte unter 10 k Ω liegen. Der Stimulator wurde von einer dritten Person bedient und das Display während der Stimulation abgedeckt, um die Verblindung des Versuchsleiters sicherzustellen.

Für die Scheinstimulation wurde der Stimulator 30 Sekunden nach Beginn der Stimulation bis zum Ablauf der 10 Minuten ausgeschaltet. Die Intensität wurde analog zur Stimulation sukzessive erhöht und reduziert. Dadurch fand eine anfängliche Hautreizung wie bei einer regulären Stimulation statt. Eine über die Dauer der Stimulation hinausgehende Exzitabilitätsveränderung durch die kurz andauernde Stimulation von 30 Sekunden ist nicht zu erwarten (Nitsche und Paulus 2000). Bei der Hälfte der Probandinnen und Probanden erfolgte die Scheinstimulation mit kathodaler, bei der anderen Hälfte mit anodaler Polarität. Die Stimulationsbedingung (anodal, kathodal, Schein) wurde über die Messtermine und Probandinnen und Probanden randomisiert und ausbalanciert.

2.5.3 Stimulationsfragebogen

Nach Beendigung der Messung erhielten die Probandinnen und Probanden an jedem der drei Messtermine zwei Fragebogen. Im ersten Fragebogen sollten sie angeben, in welchen der insgesamt acht Blöcke sie eine Rhythmusveränderung bemerkt hatten. Damit sollte überprüft werden, ob die subliminalen Perturbationen erkannt wurden.

In einem weiteren Fragebogen wurden die Probandinnen und Probanden nach Missempfindungen und wahrgenommenen Veränderungen während und nach der Stimulation befragt. Außerdem sollten die Probandinnen und Probanden einschätzen, welche Stimulationsbedingung sie erhalten hatten. Damit sollte die Verblindung hinsichtlich der applizierten Stimulationsbedingung überprüft werden.

2.6 Paradigma

Zur Bestimmung der Synchronisationsgenauigkeit platzierten die Probandinnen und Probanden ein Tappingbrett auf ihrem Oberschenkel, auf dem sie ihre Hand ablegen sollten. Der rechte Zeigefinger wurde so platziert, dass er sich in einem Feld mit integrierter Lichtschranke befand. Die Lichtschranke registrierte die Tap-Onsets (s. Abb. 4). Die Aufgabe der Probandinnen und Probanden bestand darin, mit dem rechten Zeigefinger so synchron wie möglich zu Tönen mitzutappen, die via Lautsprecher rhythmisch präsentiert wurden. Die Dauer der präsentierten Töne betrug jeweils 100 ms. Die Probandinnen und Probanden wurden darüber informiert, dass sich der Rhythmus gelegentlich ändern kann und sie das Auftappen des Zeigefingers möglichst präzise an diese Änderung anpassen sollen.



Abb. 4: Tappingbrett zur Registrierung der Tap-Onsets. Der rechte Zeigefinger befand sich über einem Feld mit integrierter Lichtschranke, die beim Tappen durchbrochen wurde. Die Lichtschranke ist hier schematisch in roter Farbe dargestellt.

Ziel der Studie war es, die Fehlerkorrektur sowohl hinsichtlich der Wahrnehmbarkeit der Perturbationen (sub- oder supraliminal) als auch hinsichtlich der Richtung der Perturbation (negativ oder positiv) zu untersuchen. Insgesamt gab es vier verschiedene Blöcke, in denen die integrierten Perturbationen entweder supraliminal negativ oder positiv, oder subliminal negativ oder positiv waren. Jeder Block dauerte etwa drei Minuten. Die Blöcke wurden den Probandinnen und Probanden in randomisierter und ausbalancierter Reihenfolge bei jedem Messtermin einmal vor und einmal nach der Stimulation präsentiert, wobei die Reihenfolge innerhalb eines Messtermins konstant war.

Jeder Block bestand aus einer Serie von 20 Tonsequenzen. Jede Tonsequenz bestand aus 10 Tönen. Das IOI der Basistonsequenz betrug 900 ms. Damit liegt die Länge des Basis-IOI innerhalb des Intervalls, in dem die Probandinnen und Probanden einerseits ohne biomechanische Einschränkung mit dem Finger tappen können (unterhalb eines IOI von 150-200 ms eingeschränkt) und andererseits mit einer antizipatorischen Antwort auf den Stimulus zu rechnen ist, während es oberhalb eines IOI von 1800 ms zu einer Reaktion auf den Reiz kommt (Aschersleben 2002; Miyake et al. 2004; Repp 2005; Repp 2006). Aufgrund von Ungenauigkeiten der verwendeten Software das Timing betreffend wichen die IOIs teilweise um wenige Millisekunden vom vorgegebenen Wert (900 ms) ab. Diese individuellen Schwankungen wurden bei der Berechnung der PCR jedoch berücksichtigt.

Jede Tonsequenz bestand aus Tönen, die zunächst mit einem isochronen Rhythmus präsentiert wurden. An fünfter, sechster oder siebter Stelle erfolgte eine Perturbation (P) im Sinne einer Schrittveränderung und der veränderte Rhythmus wurde bis zum Ende der Tonfolge aufrechterhalten. Nach Ablauf einer Tonsequenz wechselte der Rhythmus in das Basis-IOI von 900 ms. Die Position der Perturbationen erfolgte randomisiert (s. Abb. 5).

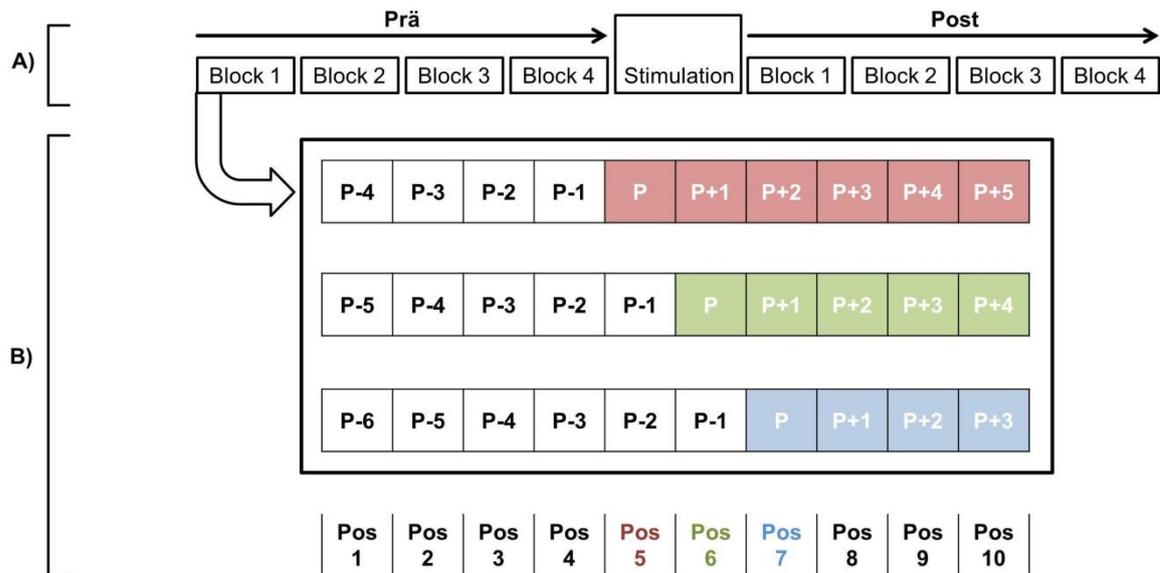


Abb. 5: Design und Paradigma. A) Zu Beginn des Experiments wurden die Daten in vier experimentellen Blöcken erhoben. Unmittelbar im Anschluss erfolgte die tDCS und anschließend daran wurden die Daten erneut erhoben. Die Reihenfolge der Blöcke war randomisiert und über die Probandinnen und Probanden und die Stimulationsbedingungen ausbalanciert. Die vier Blöcke wurden vor und nach der Stimulation in gleicher Reihenfolge abgespielt. B) Ein Block beinhaltete entweder supraliminale oder subliminale Perturbationen mit entweder positiven oder negativen Abweichungen. Er bestand aus insgesamt 20 Tonsequenzen mit jeweils 10 Tönen, die ohne Unterbrechung präsentiert wurden. Die Perturbationen (P) erfolgten entweder an Position 5 (rot), 6 (grün) oder 7 (blau). Die Tonsequenzen wurden in randomisierter Reihenfolge abgespielt.

Die IOIs der negativen Perturbationen betragen in der supraliminalen Bedingung 633 ms (Abweichung -29,7 % vom Basis-IOI) und in der subliminalen Bedingung 850 ms (Abweichung -5,6 % vom Basis-IOI). Die IOIs der positiven Perturbationen betragen in der supraliminalen Bedingung 1183 ms (Abweichung +31,4 % vom Basis-IOI) und in der subliminalen Bedingung 950 ms (Abweichung +5,6 % vom Basis-IOI). Die jeweiligen Abweichungen orientierten sich an nichtpublizierten Daten einer Pilotstudie, die im Vorfeld dieser Arbeit am Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt wurde. Diese Daten zeigten, dass bei einem

IOI im Subsekundenbereich positive Abweichungen vom Basisintervall von mindestens 13 % und negative Abweichungen vom Basis-IOI von mindestens 20 % erforderlich waren, um sicher erkannt zu werden. In vorherigen Studien waren für subliminale Perturbationen Abweichungen von 3 % vom Basis-IOI verwendet worden (Stephan et al. 2002; Praamstra et al. 2003; Thaut et al. 2009; Bijsterbosch et al. 2011b), für liminale Perturbationen Abweichungen von 7 % (Stephan et al. 2002; Thaut et al. 2009).

Die Präsentation der Töne sowie die Aufzeichnung der Tap-Onsets erfolgte mithilfe der Software E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools, Inc., Pittsburgh, USA).

2.7 Durchführung

Vor dem Experiment erfolgten die Aufklärung der Probandinnen und Probanden sowie die schriftliche Einholung ihres Einverständnisses. Im Anschluss wurde die Händigkeit der Probandinnen und Probanden gemäß EHI ermittelt. Der Lateralisierungsquotient lag im Mittel bei $90,53 \pm 2,35$ (SEM). Alle Probandinnen und Probanden waren als Rechtshänderinnen bzw. Rechtshänder einzustufen, da der Cut-Off-Wert des LQ von 60 in keinem Fall unterschritten wurde.

Nach der Lokalisation des Stimulationsareals mithilfe der Neuronavigation erfolgte die Lokalisation des M1 durch die TMS. Die Distanz zwischen dem Stimulationsareal und dem Punkt der maximalen motorischen Antwort wurde abgemessen und im Versuchsprotokoll vermerkt. Im Anschluss erfolgten die Vorbereitung des Stimulationsareals und die Anbringung der Stimulationselektroden.

Vor Beginn der Messung erfolgte ein Übungsdurchgang, bei dem für eine Dauer von circa einer Minute alternierend regelmäßige und unregelmäßige Rhythmen in einer randomisierten Reihenfolge präsentiert wurden. Die IOIs der Rhythmen konnten länger, kürzer oder von gleicher Länge sein wie jene, die nachfolgend während der Messungen angewendet wurden. Die Probandinnen und Probanden sollten zu diesen Rhythmen auf dem Tappingbrett mittappen. Die Tap-Onsets wurden jedoch nicht registriert; der Übungsdurchgang diente lediglich der Demonstration der Aufgabe.

Anschließend führten die Probandinnen und Probanden die Aufgabe, bestehend aus vier Blöcken mit einer Dauer von insgesamt ca. 12 Minuten durch. Zwischen den einzelnen Blöcken fand eine Unterbrechung der Tonwiedergabe von wenigen Sekunden statt, bis

die Datei für den nachfolgenden Block vom Versuchsleiter manuell gestartet wurde und die Tonwiedergabe erneut begann. Unmittelbar im Anschluss erfolgte die tDCS, die vom Poststimulations-Durchgang der Aufgabe gefolgt wurde. Während der gesamten Messung befand sich die Versuchsleitung im selben Raum wie die Probandinnen und Probanden, hielt sich aber im Hintergrund. Nach Ende des Experiments wurden die Bandagen und Elektroden entfernt und die Protokoll- und Stimulationsfragebogen gemeinsam mit den Probandinnen und Probanden ausgefüllt.

Nach dem dritten Messtermin wurden den Probandinnen und Probanden der Hintergrund und die Hypothesen der Studie erläutert und die Stimulationsbedingungen in den drei Sitzungen benannt. Jede Sitzung dauerte etwa 60 Minuten. Die Studie wurde gemäß der aktuellen Deklaration von Helsinki durchgeführt und im Vorfeld von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studiennummer 3347). Außerdem wurden alle Hygienemaßnahmen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Rahmen der COVID-19-Pandemie berücksichtigt.

2.8 Datenanalyse

Die Analyse der Daten erfolgte im Hinblick auf die Basissynchronisationsleistung vor der Perturbation und die Fehlerkorrektur. Die Basissynchronisationsleistung wurde mithilfe der Tap-Ton-Asynchronie der drei der Perturbation vorausgehenden Taps (P-3, P-2, P-1) und deren Variabilität charakterisiert. Zu diesem Zweck wurde der zeitliche Abstand zwischen Tap- und Ton-Onset ($\text{Tap}_n - \text{Ton}_n$) und die entsprechende Variabilität bestimmt. Zur Beschreibung der Fehlerkorrektur wurde die *Phase Correction Response*

$$\text{PCR} = \left| \frac{100}{|\text{IOI}_{\text{Basis}}|} * [(\text{Tap}_{\text{P}+1} - \text{Ton}_{\text{P}+1}) - (\text{Tap}_{\text{P}} - \text{Ton}_{\text{P}})] \right|$$

bestimmt. Weitere aufgezeichnete Werte an vorhergehenden oder nachfolgenden Positionen wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

Die individuellen Daten wurden für die Positionen P-3, P-2 und P-1, bzw. P und P+1 gemittelt, unabhängig davon, ob in den jeweiligen Tonsequenzen die Perturbation an Position 5, 6 oder 7 stattfand. Auf der Ebene der individuellen Daten wurden Werte außerhalb von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert als Ausreißer definiert und durch den jeweiligen Mittelwert dieser Position ersetzt. Auf Gruppenebene wurden Werte außerhalb von zwei Standardabweichungen des Mittelwertes durch den jeweiligen Gruppenmittelwert ersetzt.

Gelegentlich kam es vor, dass durch die Software Taps der Probandinnen und Probanden nicht aufgezeichnet wurden. Dies betraf insbesondere die für die Berechnung der PCR relevanten Positionen P und P+1. Sofern auf individueller Ebene in einem Block $\geq 50\%$ der Werte einer Position nicht aufgezeichnet wurden, wurde der Wert nicht für die weitere Analyse berücksichtigt. Dies war lediglich bei supraliminalen Perturbationen zu beobachten und trat in 11 von insgesamt 456 Blöcken auf (entsprechend 2,41 %; Anzahl nach Blöcken s. Tabelle 1). Negative Perturbationen mit einer Größe von < -200 ms können bekanntermaßen mit einem Auslassen des nachfolgenden Taps einhergehen (Repp 2011). Die in unserer Studie verwendeten supraliminal negativen Perturbationen lagen mit einer Größe von -276 ms unter dieser Grenze von -200 ms.

Stimulationsbedingung	Prä	Post	Prä	Post
	supraliminal negativ	supraliminal negativ	supraliminal positiv	supraliminal positiv
Anodal	2	1	0	0
Kathodal	3	2	0	1
Schein	1	1	0	0

Tabelle 1: Anzahl der Blöcke aller Messungen, bei denen weniger als 50 % der Werte einer Position (P oder P+1) aufgezeichnet wurden. Blöcke mit subliminalen Perturbationen waren davon nicht betroffen.

Nach der Ausreißerbereinigung der Daten wurde für jeden Datensatz die Normalverteilung mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests geprüft. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe einer Varianzanalyse für Messwiederholungen (engl.: *analysis of variance*; ANOVA) mit einem Alphaniveau von $\alpha = 0,05$ durch die Statistiksoftware SPSS (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 28.0, Armonk, NY IBM Corp., USA). In die Analyse der Basisasynchronie und der Basisvariabilität gingen die Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Schein), *Zeit* (Prästimulation vs. Poststimulation), *Perturbationsrichtung* (positiv vs. negativ), *Perturbationskondition* (supra- vs. subliminal) und *Tap-Position* (P-3 vs. P-2 vs. P-1) ein. Bei der Analyse der PCR wurden die Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Schein), *Zeit* (Prästimulation vs. Poststimulation), *Perturbationsrichtung* (positiv vs. negativ) und *Perturbationskondition* (supra- vs. subliminal) berücksichtigt. Im Fall einer Verletzung der Sphärizitätsannahme wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet. Bei signifikanten Haupteffekten oder Interaktionen erfolg-

ten Post-Hoc-Tests. Die Alphafehlerkorrektur erfolgte mithilfe der sequentiellen Bonferroni-Korrektur nach Holm (Holm 1979).

3 Ergebnisse

Sofern nicht anders angegeben, werden im Folgenden nur signifikante Haupteffekte und Interaktionen wiedergegeben. Da die vorliegende Arbeit die Identifikation von Stimulationseffekten zum Ziel hat, werden Haupteffekte und Interaktionen der Faktoren *Zeit* (Prästimulation vs. Poststimulation) und *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Schein) berichtet, auch wenn diese nicht signifikant sind.

3.1 Stimulationsparameter

Der Abstand zwischen M1 und dem Zielareal im Bereich des dPFC betrug bei der anodalen Stimulation im Mittel $6,40 \pm 0,23$ cm, bei der kathodalen Stimulationen $6,38 \pm 0,22$ cm und bei der Scheinstimulation $6,59 \pm 0,20$ cm ($F(2,36) = 0,734$, $p = 0,487$, $\eta^2 = 0,039$). Bei zwei aufeinanderfolgenden Sitzungen eines Probanden wurde der Cut-Off-Wert von 5 cm Abstand mit 4,8 cm (kathodale Stimulation) und 4,6 cm (Scheinstimulation) knapp unterschritten.

Der Median der während der Neuronavigation ermittelten Entry-Koordinaten über dem Stimulationsareal (X/Y/Z) lag bei anodaler Stimulation bei -58, 45, 33, bei kathodaler Stimulation bei -58, 44,5, 33 und bei Scheinstimulation bei -58, 45, 33 ($p > 0,622$). Die mittlere Impedanz betrug bei anodaler Stimulation $6,64 \pm 0,90$ k Ω , bei kathodaler Stimulation $6,06 \pm 0,72$ k Ω und bei Scheinstimulation $5,04 \pm 0,55$ k Ω ($F(2,36) = 1,291$, $p = 0,287$, $\eta^2 = 0,067$). Bei vier Sitzungen, entsprechend 7,02 % aller Messtermine und bei jeweils unterschiedlichen Probandinnen bzw. Probanden, wurde die Impedanz von 10 k Ω überschritten. In zwei Fällen betraf dies die anodale und in zwei Fällen die kathodale Stimulation. Die höchste gemessene Impedanz betrug 15,5 k Ω .

Die im Stimulationsfragebogen berichteten stimulationsbezogenen aversiven Wahrnehmungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Diese umfassten neben einem Kribbeln im Bereich der Elektroden ein leichtes Kribbeln in den Fingern, ein Gefühl der Ermüdung, die Empfindung eines metallischen Geschmacks, leichte Kopfschmerzen, ein gering ausgeprägtes Bewegungsbedürfnis, ein vorübergehendes Hören eines hohen Tons während der Stimulation und ein lokalisiertes Jucken und Brennen bzw. Wärmegefühl.

Wahrgenommene Empfindungen während der Stimulation	Intensität der Wahrnehmung	n (absolut)	n (prozentual)
Kribbeln im Bereich der Elektrode	Mild	5	8,77 %
	Moderat	1	1,75 %
Gefühl der Ermüdung	Mild	3	5,26 %
	Moderat	2	3,51 %
Jucken/Brennen/Wärmegefühl nahe der Elektrode	Moderat	2	3,51 %
Metallischer Geschmack	Keine Angabe	2	3,51 %
Kopfschmerzen nach der Stimulation	Mild	1	1,75 %
Bewegungsdrang	Mild	1	1,75 %
Hören eines hohen Tons	Keine Angabe	1	1,75 %
Kribbeln in den Fingern	Mild	1	1,75 %

Tabelle 2: Häufigkeiten von Empfindungen während der Stimulation. In der rechten Spalte ist der prozentuale Anteil an der Gesamtzahl der Messtermine angegeben.

Die anodale Stimulation wurde in 26,3 % der Sitzungen richtig erkannt, die kathodale Stimulation in 42,1 % der Sitzungen und die Scheinstimulation in 47,4 % der Sitzungen. Über alle Probandinnen und Probanden gemittelt ergibt sich eine Erkennungswahrscheinlichkeit, die mit 38,6 % geringfügig über der Ratewahrscheinlichkeit von 33 % liegt.

Am Ende einer Sitzung wurden die Probandinnen und Probanden auch danach befragt, ob sie Rhythmusänderungen in den jeweiligen Blöcken bemerkt hätten. Bei insgesamt vier Messterminen gaben Probandinnen und Probanden dabei für subliminal negative Blöcke an, eine Änderung des Rhythmus bemerkt zu haben (entspricht 7,02 % der Messtermine). Die subliminal positiven Perturbationen wurden bei einem Messtermin richtig erkannt (entspricht 1,75 % der Messtermine). Supraliminale Perturbationen wurden in allen Sitzungen erkannt.

3.2 Basis-Asynchronie

Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest mit Bonferroni-Korrektur ergab die Normalverteilung der Daten ($p \geq 0,2$).

Die ANOVA der Basis-Asynchronie ergab keinen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Stimulation* ($F(2,36) = 2,048, p = 0,144, \eta^2 = 0,102$) und keine signifikanten Interaktionen mit diesem Faktor ($p > 0,125, \eta^2 < 0,109$). Jedoch zeigten sich signifikante Haupteffekte der Faktoren *Zeit* ($F(1,18) = 8,622, p = 0,009, \eta^2 = 0,324$), *Position* ($F(2,36) = 18,349, p < 0,001, \eta^2 = 0,505$) und *Richtung* ($F(1,18) = 45,974, p < 0,001, \eta^2 = 0,719$).

Außerdem zeigten sich signifikante *Kondition x Zeit* ($F(1,18) = 10,890, p = 0,004, \eta^2 = 0,377$), *Kondition x Richtung* ($F(1,18) = 11,899, p = 0,003, \eta^2 = 0,398$) und *Kondition x Position* Interaktionen ($F(2,36) = 15,095, p < 0,001, \eta^2 = 0,456$). Zudem ergab die Analyse eine signifikante *Kondition x Richtung x Position* Interaktion ($F(1,229, 22,12) = 28,602, p < 0,001, \eta^2 = 0,614$).

Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren signifikanten Ergebnisse ($p > 0,125, \eta^2 < 0,109$).

Zur Auflösung der *Kondition x Zeit* Interaktion wurden t-Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. In der supraliminalen Bedingung zeigte sich eine signifikante Zunahme der Asynchronie nach der Stimulation ($-89,78 \pm 13,74$ (SEM)) im Vergleich zur Aufgabendurchführung vor der Stimulation ($-68,35 \pm 11,42$) ($t(18) = 3,894, p = 0,001, d = 0,893$). In der subliminalen Bedingung zeigte sich demgegenüber kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten ($t(18) = 0,718, p = 0,482, d = 0,165$) (s. Abb. 6).

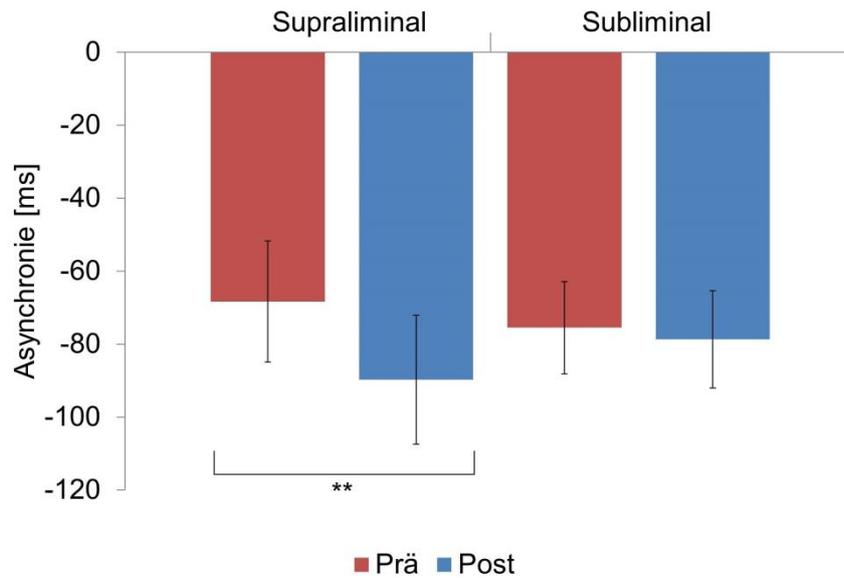


Abb. 6: Mittlere Basis-Asynchronie in Durchgängen mit supraliminalen und subliminalen Perturbationen. Bei Durchgängen mit supraliminalen Perturbationen zeigte sich eine Zunahme der Asynchronie nach der Stimulation (** = $p < 0,01$). Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Zur Auflösung der *Kondition x Richtung x Position* Interaktion wurden für die supraliminale und subliminale Bedingung separate ANOVAs und anschließende t-Tests berechnet.

Bei supraliminalen Perturbationen zeigte sich in Durchgängen mit negativen Perturbationen eine signifikante Zunahme der Basis-Asynchronie über die Positionen P-3 bis P-1 (P-3 vs. P-1 ($t(18) = 6,951$, $p < 0,001$, $d = 1,595$); P-3 vs. P-2 ($t(18) = 6,078$, $p < 0,001$, $d = 1,394$); P-2 vs. P-1 ($t(18) = 5,602$, $p < 0,001$, $d = 1,285$)). Im Gegensatz dazu zeigte sich in den Durchgängen mit positiven Perturbationen eine signifikante Abnahme der Basis-Asynchronie von P-2 zu P-1 ($t(18) = -3,216$, $p = 0,005$, $d = -0,738$) (s. Abb. 7).

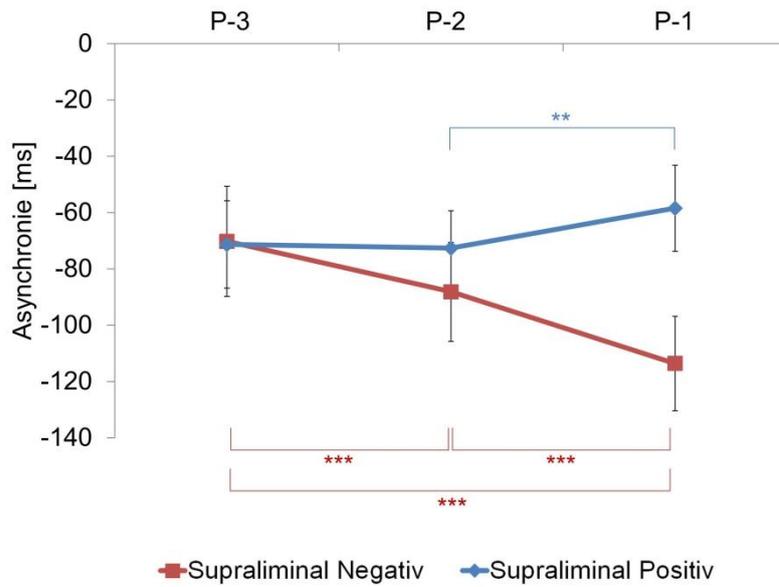


Abb. 7: Mittlere Basis-Asynchronie in Durchgängen mit supraliminalen Perturbationen. Vor negativen Perturbationen zeigte sich eine signifikante Zunahme der Asynchronie von P-3 nach P-1 und vor positiven Perturbationen eine Abnahme (** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$). Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

In den Durchgängen mit subliminalen Perturbationen zeigte sich bei negativen Perturbationen eine signifikante Abnahme der Basis-Asynchronie an Position P-1 im Vergleich zu Position P-3 ($t(18) = -3,74$, $p = 0,002$, $d = -0,104$) und Position P-2 ($t(18) = -2,81$, $p = 0,012$, $d = -0,645$). Bei positiven Perturbationen zeigte sich eine signifikante Zunahme der Basis-Asynchronie an Position P-1 im Vergleich zu P-3 ($t(18) = 4,204$, $p = 0,001$, $d = 0,965$) und P-2 ($t(18) = 5,254$, $p < 0,001$, $d = 1,205$) (s. Abb. 8).

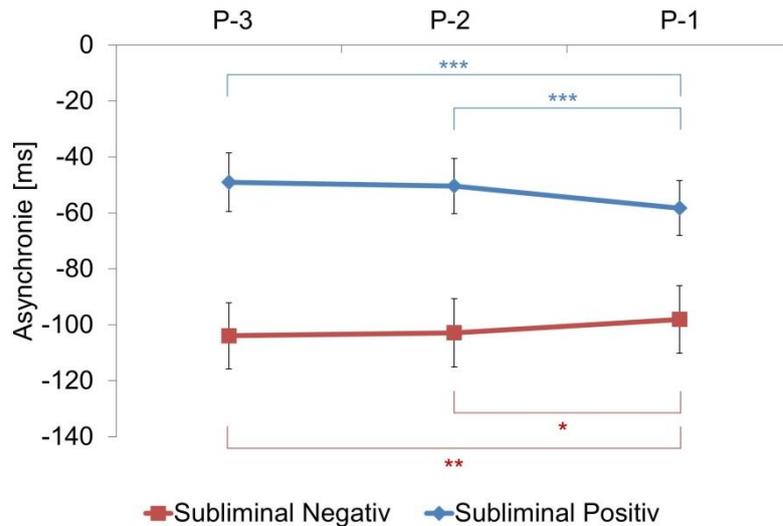


Abb. 8: Mittlere Basis-Asynchronie in Durchgängen mit subliminalen Perturbationen. Vor negativen Perturbationen zeigte sich eine Abnahme der Asynchronie von P-3 nach P-1 und vor positiven Perturbationen eine Zunahme (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$). Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

3.3 Basis-Variabilität

Gemäß Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest mit Bonferroni-Korrektur ist eine Normalverteilung der Daten gegeben ($p \geq 0,2$).

Die ANOVA der Basis-Variabilität ergab keine signifikanten Haupteffekte der Faktoren *Stimulation* ($F(2,36) = 0,292$, $p = 0,683$, $\eta^2 = 0,016$) und *Zeit* ($F(1,18) = 3,876$, $p = 0,065$, $\eta^2 = 0,177$) und keine Interaktionen, an denen diese Faktoren beteiligt waren ($p > 0,120$, $\eta^2 < 0,129$). Es zeigten sich signifikante Haupteffekte der Faktoren *Kondition* ($F(1,18) = 40,475$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,692$), *Richtung* ($F(1,18) = 7,095$, $p = 0,016$, $\eta^2 = 0,283$) und *Position* ($F(2,36) = 6,875$, $p = 0,003$, $\eta^2 = 0,276$).

Zudem ergab die ANOVA eine signifikante *Kondition x Position* Interaktion ($F(2,36) = 21,391$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,543$). Die *Kondition x Richtung* Interaktion verfehlte das Signifikanzniveau knapp ($F(1,18) = 4,408$, $p = 0,05$, $\eta^2 = 0,197$).

Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen ($p > 0,05$, $\eta^2 < 0,197$).

Zur Auflösung der *Kondition x Position* Interaktion wurden zwei separate ANOVAs für die supraliminale und subliminale Kondition berechnet.

Die ANOVA für die Durchgänge mit supraliminalen Perturbationen ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Position* ($F(2,36) = 16,256$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,475$). Ein t-Test für gepaarte Stichproben zeigte, dass die Basis-Variabilität an Position P-1 ($71,03 \pm 2,61$) im Vergleich zu P-2 ($62,38 \pm 2,60$) ($t(18) = -5,188$, $p < 0,001$, $d = -1,19$) und P-3 ($63,48 \pm 3,01$) ($t(18) = -3,868$, $p = 0,001$, $d = -0,887$) signifikant größer war. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Durchgängen mit subliminalen Perturbationen eine signifikante Abnahme an Position P-1 ($49,56 \pm 2,59$) im Vergleich zu P-2 ($51,64 \pm 2,65$) ($t(18) = 2,657$, $p = 0,016$, $d = 0,609$) und P-3 ($52,01 \pm 2,74$) ($t(18) = 2,565$, $p = 0,019$, $d = 0,589$) (s. Abb. 9).

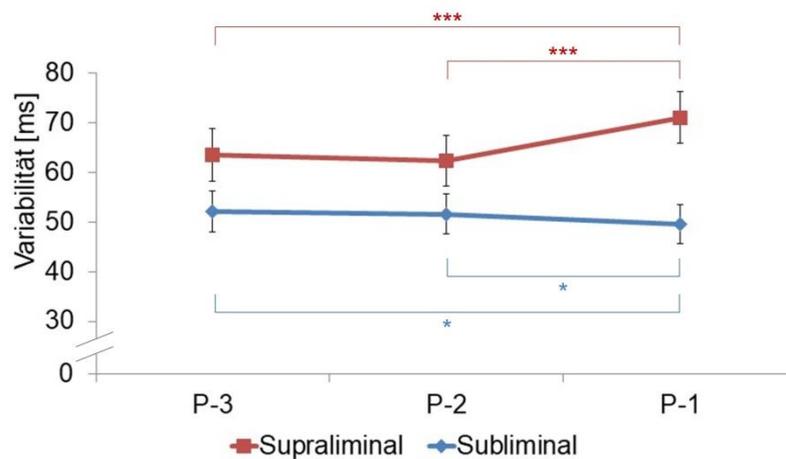


Abb. 9: Mittlere Variabilität der Basis-Asynchronie. Vor supraliminalen Perturbationen zeigte sich eine signifikante Zunahme und vor subliminalen Perturbationen eine signifikante Abnahme der Variabilität an P-1 im Vergleich zu P-2 und P-3 (* = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$). Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Bei grenzwertigem Signifikanzwert der *Kondition x Richtung* Interaktion wurden t-Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Richtungen zeigte sich allein bei der supraliminalen Kondition ($t(18) = 2,679$, $p = 0,015$, $d = 0,615$): Hier war das Tappen variabler nach negativen ($68,80 \pm 3,24$) im Vergleich zu positiven Perturbationen ($62,47 \pm 2,36$). Bei der subliminalen Kondition war kein Effekt der Richtung zu beobachten ($t(18) = 0,670$, $p = 0,512$, $d = 0,154$); die Variabilität unterschied sich bei negativen Perturbationen ($51,48 \pm 2,75$) nicht signifikant von positiven Perturbationen ($50,67 \pm 2,63$) (s. Abb. 10).

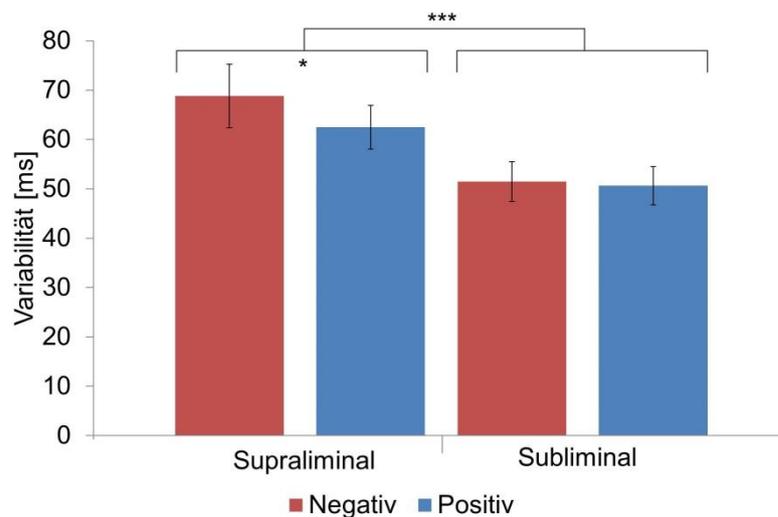


Abb. 10: Mittlere Variabilität der Basis-Asynchronie. Unabhängig von der Perturbationsrichtung zeigte sich ein Haupteffekt des Faktors *Kondition*, der auf eine niedrigere Variabilität vor subliminalen im Vergleich zu supraliminalen Perturbationen zurückzuführen ist. Außerdem zeigte sich eine *Kondition x Richtung* Interaktion, die durch eine niedrigere Variabilität vor supraliminal negativen Perturbationen im Vergleich zu supraliminal positiven Perturbationen erklärt werden kann (* = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$). Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

3.4 Phase Correction Response (PCR)

Gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test mit Bonferroni-Korrektur ist eine Normalverteilung der Daten gegeben ($p \geq 0,2$).

Die ANOVA der PCR ergab weder einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Stimulation* ($F(2,20) = 0,271$, $p = 0,766$, $\eta^2 = 0,026$) noch eine signifikante Interaktion mit diesem Faktor ($p > 0,158$, $\eta^2 < 0,169$). Da die vorliegende Arbeit ihren Fokus insbesondere auf die Überprüfung eines Stimulationseffekts richtete, wurden auch diese nicht signifikanten Ergebnisse zur Übersicht grafisch dargestellt (Abb. 11 und Abb. 12).

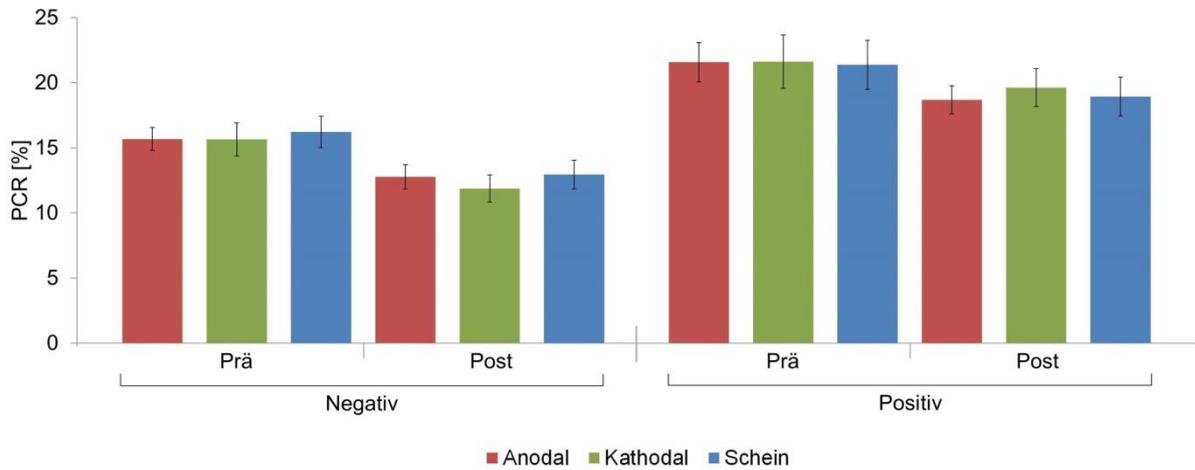


Abb. 11: Mittlere PCR in Durchgängen mit supra-thresholdalen Perturbationen. Es zeigten sich keine signifikanten Effekte mit Beteiligung des Faktors Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

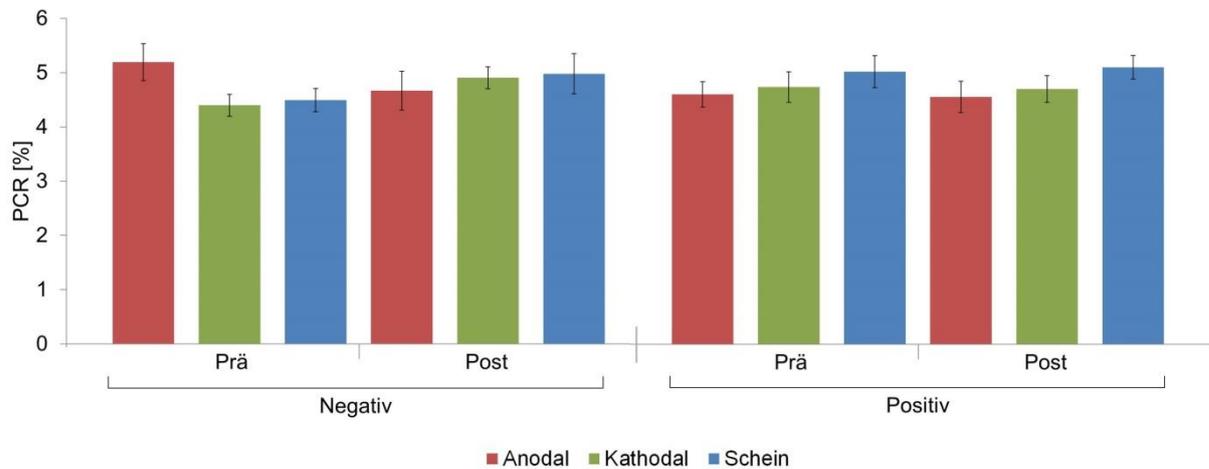


Abb. 12: Mittlere PCR in Durchgängen mit sub-thresholdalen Perturbationen. Es zeigten sich keine signifikanten Effekte mit Beteiligung des Faktors Stimulation. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Es zeigten sich signifikante Haupteffekte der Faktoren *Zeit* ($F(1,10) = 21,959, p < 0,001, \eta^2 = 0,687$), *Kondition* ($F(1,10) = 135,253, p < 0,001, \eta^2 = 0,931$) und *Richtung* ($F(1,10) = 36,268, p < 0,001, \eta^2 = 0,784$).

Zudem ergab die Analyse signifikante *Kondition x Richtung* ($F(1,10) = 36,905$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,787$) und *Kondition x Zeit* ($F(1,10) = 23,7$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,703$) Interaktionen.

Darüber hinaus waren keine weiteren Haupteffekte oder Interaktionen signifikant ($p > 0,001$, $\eta^2 = < 0,787$).

Die Post-Hoc-Analyse mithilfe gepaarter t-Tests ergab eine signifikant stärkere PCR nach supraliminalen ($17,25 \pm 0,98$) im Vergleich zu subliminalen Perturbationen ($4,78 \pm 0,18$) ($t(18) = -12,982$, $p < 0,001$, $d = -2,978$) als Erklärung des signifikanten Haupteffekts *Kondition*. Die *Kondition x Richtung* Interaktion ist durch signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Richtung alleine bei supraliminalen Perturbationen zu erklären: In dieser Bedingung zeigte sich eine signifikant größere PCR nach positiven im Vergleich zu negativen Perturbationen ($t(18) = -6,995$, $p < 0,001$, $d = -1,605$). Bei subliminalen Perturbationen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Richtungen ($t(18) = -0,137$, $p = 0,892$, $d = -0,031$) (s. Abb. 13).

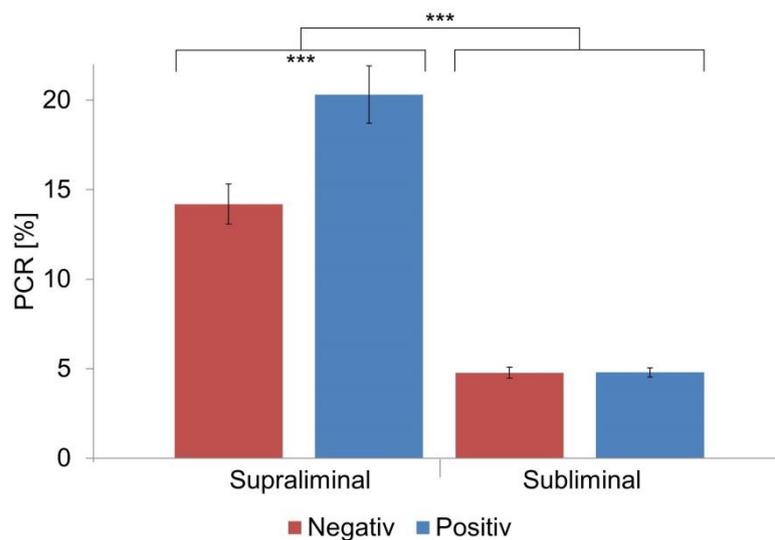


Abb. 13: Mittlere PCR. Unabhängig von der Perturbationsrichtung zeigte sich ein Haupteffekt des Faktors *Kondition*, der auf eine niedrigere PCR in Durchgängen mit subliminalen Perturbationen zurückzuführen ist. Außerdem zeigte sich eine *Kondition x Richtung* Interaktion, die durch eine niedrigere PCR bei supraliminal negativen Perturbationen im Vergleich zu supraliminal positiven Perturbationen erklärt werden kann (***) ($p < 0,001$). Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Die *Zeit x Kondition* Interaktion wurde ebenfalls mithilfe gepaarter t-Tests aufgelöst.

Bei supraliminalen Perturbationen zeigte sich nach der Stimulation ($15,95 \pm 0,94$) eine signifikante Abnahme der PCR ($t(18) = 4,969$, $p < 0,001$, $d = 1,14$) im Vergleich zu vor der Stimulation ($18,83 \pm 1,09$). Bei subliminalen Perturbationen hingegen wurde kein signifi-

kanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten festgestellt ($t(18) = -0,569$, $p = 0,576$, $d = -0,131$) (s. Abb. 14).

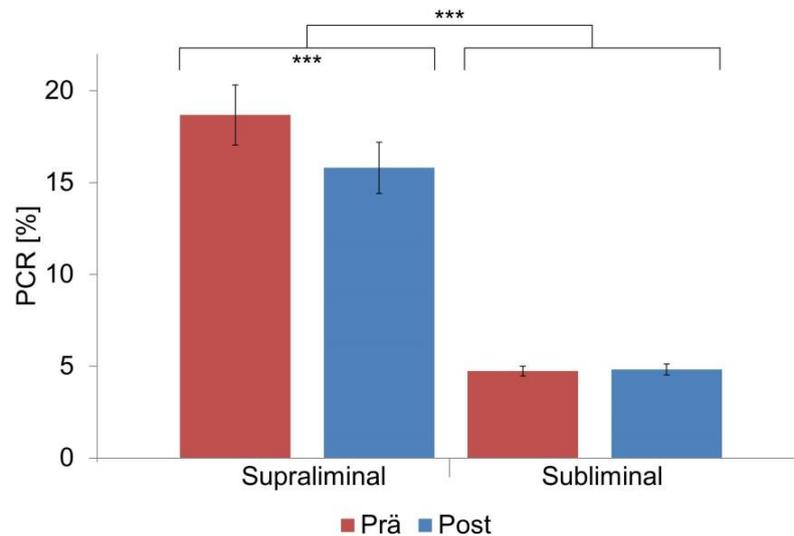


Abb. 14: Mittlere PCR. Unabhängig von der Perturbationsrichtung zeigte sich ein Haupteffekt des Faktors *Kondition*, der auf eine niedrigere PCR in Durchgängen mit subliminalen Perturbationen zurückzuführen ist. Außerdem zeigte sich eine *Kondition x Zeit* Interaktion, die durch eine Abnahme der PCR im Post-Durchgang bei supraliminalen Perturbationen erklärt werden kann (***) = $p < 0,001$). Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Vorausgehende Arbeiten (Repp 2005; Repp 2010; Bijsterbosch et al. 2011a) deuten darauf hin, dass die PCR bei wiederholten Messungen im Sinne eines Wiederholungseffekts abnehmen könnte. Um die Frage zu klären, ob ein solcher Effekt auch Einfluss auf die vorliegenden Daten genommen haben könnte, wurde eine ANOVA mit den Faktoren Sitzung (erste vs. dritte Sitzung), Kondition (sub- vs. supraliminal) und Richtung (positiv vs. negativ) durchgeführt. Hierbei wurden ausschließlich die Durchgänge vor der Stimulation berücksichtigt, um einen eventuellen Stimulationseffekt auszuschließen. Die ANOVA ergab einen Trend für den Faktor Sitzung ($F(1,13) = 3,399$, $p = 0,088$, $\eta^2 = 0,0207$), der auf eine Abnahme der PCR in der dritten im Vergleich zur ersten Sitzung hinweist (s. Tabelle 3).

Bedingung	Erste Sitzung (Mittelwert \pm SEM)	Dritte Sitzung (Mittelwert \pm SEM)
Supraliminal Negativ	16,78 \pm 1,43	15,42 \pm 1,07
Supraliminal Positiv	23,10 \pm 1,86	20,50 \pm 1,67
Subliminal Negativ	4,89 \pm 0,30	4,36 \pm 0,18
Subliminal Positiv	5,12 \pm 0,28	4,46 \pm 0,27

Tabelle 3: Mittlere PCR in den Durchgängen vor der Stimulation in Abhängigkeit vom Sitzungstermin.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt der tDCS über dem linken dPFC auf die zeitliche Fehlerkorrektur der rechten Hand untersucht. Der dPFC wird mit kognitiven und exekutiven Funktionen in Verbindung gebracht (Koenigs und Grafman 2009) und ist, vermutlich aufgrund seiner Beteiligung an Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, für die Zeitwahrnehmung von insbesondere längeren Intervallen maßgeblich (Mangels et al. 1998; Rubia et al. 1998; Lewis und Miall 2003; Rubia und Smith 2004; Buhusi und Meck 2005; Repp und Su 2013).

In der vorliegenden Studie führten gesunde junge Probandinnen und Probanden mit dem Zeigefinger der rechten Hand eine Synchronisationsaufgabe in Referenz zu rhythmischen Tonsequenzen aus. In diese Tonsequenzen waren Perturbationen eingestreut, die entweder oberhalb oder unterhalb der Wahrnehmungsschwelle lagen und das nachfolgende Intervall entweder verkürzten (negative Perturbationen) oder verlängerten (positive Perturbationen). Die Verhaltensdaten wurden in einem Messwiederholungsdesign vor und unmittelbar nach einer Stimulation des dPFC mittels tDCS erhoben.

Die Auswahl der Stimulationskoordinaten orientierte sich an einer vorausgehenden Studie, die nach supraliminalen Perturbationen im Vergleich zu einer Synchronisationsaufgabe in Referenz zu einem isochronen Rhythmus eine Aktivitätssteigerung im Bereich des dPFC fand (Stephan et al. 2002). Dies führte zu den Hypothesen der vorliegenden Arbeit, dass 1) die tDCS zu einer polaritätsabhängigen Veränderung der Fehlerkorrektur nach supraliminalen Perturbationen führt, wobei die anodale Stimulation die Fehlerkorrektur verstärkt und die kathodale Stimulation die Fehlerkorrektur herabsetzt und dass 2) die tDCS weder einen Effekt auf die subliminale Fehlerkorrektur noch auf 3) die Basis-Asynchronie und Basis-Variabilität zeigt.

Entgegen der Ausgangshypothese zeigte sich kein signifikanter Stimulationseffekt auf die supraliminale Fehlerkorrektur. In Einklang mit der Ausgangshypothese stehen fehlende Effekte der tDCS auf die subliminale Fehlerkorrektur und die Basis-Synchronisationsleistung.

4.1 Basis-Asynchronie

Die Tap-Ton-Differenzen der Positionen P-3 bis P-1 wurden in der vorliegenden Arbeit als Maß zur Beschreibung der Basis-Asynchronie genutzt. Sie gibt Auskunft über das Synchronisationsverhalten vor der Perturbation. Da Probandinnen und Probanden ihren Tap-Onset dem Ton-Onset bei gleichzeitigem Gefühl von Synchronie vorwegnehmen, ist die Asynchronie in der Regel negativ (MNA) (Aschersleben 2002). Es wurde erwartet, dass die Basis-Asynchronie durch die tDCS des dPFC nicht beeinflusst wird, da vorausgehende Arbeiten auf eine fehlende Beteiligung dieses Areals an einfachen Synchronisationsaufgaben im Subsekundenbereich hinweisen (Stephan et al. 2002; Witt et al. 2008; Thaut et al. 2009; Wiener et al. 2010; Bijsterbosch et al. 2011b; Repp und Su 2013). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein Stimulationseffekt der tDCS auf die Basis-Asynchronie. Die Daten stehen somit im Einklang mit der bestehenden Literatur.

Jedoch zeigte sich nach der Stimulation in den supraliminalen Durchgängen eine signifikant größere Basis-Asynchronie als in den Durchgängen vor der Stimulation. Dieser Effekt war unabhängig von der Stimulationsbedingung zu sehen. Große Abweichungen vom Basis-IOI, wie sie bei supraliminalen Perturbationen auftreten, beeinflussen die Genauigkeit der Synchronisation offenbar stärker als gering ausgeprägte Abweichungen.

Als Ursache für eine veränderte Synchronisationsleistung in der Post-Bedingung ist eine Abnahme der Aufmerksamkeit zu diskutieren. Die Tappingaufgaben aus jeweils vier Blöcken vor und vier Blöcken nach der Stimulation dauerten jeweils ca. 12 Minuten, getrennt von der Stimulation mit einer Dauer von 10 Minuten. Die Gleichförmigkeit der Aufgabe und das passive Abwarten während der Stimulation könnten die Aufmerksamkeit und parallel dazu die Synchronie der Probandinnen und Probanden innerhalb einer Sitzung herabgesetzt haben. Jedoch wurden lediglich in 8,77 % der Sitzungen Zeichen von Ermüdung angegeben.

Der dPFC ist an aufmerksamkeitsbezogenen Prozessen beteiligt (Knight et al. 1995; Mazoyer et al. 2002; Sylvester et al. 2003; Kondo et al. 2004; Rubia und Smith 2004; Johnson et al. 2007; Heeren et al. 2015), die auch für die Wahrnehmung von zeitlichen Intervallen relevant sind (Rao et al. 2001; Macar et al. 2002; Rubia und Smith 2004). Außerdem wird der dPFC mit der Korrektur von supraliminalen Perturbationen in Verbindung gebracht (Stephan et al. 2002; Thaut et al. 2009). Die Ermüdung zumindest einiger Probandinnen und Probanden könnte eine geringere Aktivität des dPFC und damit assoziiert einen Aufmerksamkeitsverlust reflektieren, der sich ausschließlich auf die Synchronisation zu supraliminalen Perturbationen auswirkt. Allerdings liefern die vorliegenden Daten keinen Hinweis auf einen Effekt der tDCS auf die Synchronisationsgenauigkeit. Sollte die

Zunahme der Basis-Asynchronie tatsächlich auf eine verminderte aufgabenbezogene Aufmerksamkeit zurückzuführen sein, würde man einen geringeren Effekt nach anodaler tDCS erwarten. Die vorliegenden Daten unterstützen diese Hypothese nicht. Damit ist entweder die Annahme einer Aufmerksamkeitsabnahme als Ursache für die Zunahme der Basis-Asynchronie oder die Annahme einer kausalen Rolle des dPFC für die Aufrechterhaltung aufgabenbezogener Aufmerksamkeit nicht zutreffend.

Weiterhin konnten bei Durchgängen mit supraliminalen Perturbationen signifikante Effekte der Tap-Position beobachtet werden. Bei negativen Perturbationen nahm die Asynchronie von Position P-3 hin zu P-1 zu, bei positiven Perturbationen nahm sie hingegen in Richtung der Perturbation von P-2 nach P-1 signifikant ab. Erklärbar wäre dies durch eine Antizipation der Perturbationen, die mit einer Größe von +31,4 % bzw. -29,7 % des IOI als deutlich wahrnehmbar einzustufen sind (Stephan et al. 2002; McAuley und Jones 2003; Thaut et al. 2009; Bijsterbosch et al. 2011b). Die vorliegenden Fragebogendaten belegen zudem, dass die supraliminalen Perturbationen ausnahmslos erkannt worden sind. In der vorliegenden Studie wurden die Perturbationen randomisiert entweder an Position 5, 6, oder 7 einer Tonsequenz eingestreut, um eine Antizipation zu erschweren. Offenbar konnten die Perturbationen dennoch zu einem gewissen Grad vorhergesehen werden, womöglich deshalb, weil sie sich ungefähr in der Mitte einer Tonsequenz befanden. Es ist nicht auszuschließen, dass die Probandinnen und Probanden in der Lage waren, das Schema zu durchschauen, nach welchem die Perturbationen in die Tonsequenzen eingestreut waren. Sie konnten ihren Synchronisationsfehler, der durch die Perturbation hervorgerufen wurde, möglicherweise verringern, indem sie bereits vor dem Auftreten der Perturbation die Synchronisation in Richtung der erwarteten Perturbation veränderten. Dieses Phänomen ist aus vorherigen Studien bekannt (Michon 1967; Repp 2002; Stephan et al. 2002). In der Studie von Stephan et al. (2002) war ein antizipierendes Verhalten ebenfalls nur bei supraliminalen Perturbationen zu sehen, wobei sich gleichzeitig eine Aktivitätssteigerung im dPFC feststellen ließ. Möglicherweise steht die Fähigkeit zur Antizipation auch im Zusammenhang mit den kognitiven Funktionen des dPFC, die eine Beteiligung am Erlernen von Regeln, Planung und Aufmerksamkeit umfassen (Kimberg und Farah 1993; Szczepanski und Knight 2014; Pirau und Lui 2022). Die Antizipation der Perturbation wurde allerdings nicht durch die tDCS moduliert. Die vorliegenden Daten liefern somit keinen Hinweis auf eine kausale Beteiligung des dPFC an der Antizipation von zeitlichen Veränderungen in einer ansonsten regelmäßigen Präsentation eines externen Reizes.

Interessanterweise zeigte die Datenauswertung einen möglichen Antizipationseffekt auch bei subliminalen Perturbationen. Die Größe der Perturbationen in der vorliegenden Studie

basierte auf Daten einer nicht veröffentlichten Pilotstudie, die im Vorfeld am Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt wurde. Die subliminalen Perturbationen sind dabei mit $\pm 5,6$ % Abweichung vom IOI etwas größer als Werte in der Vergleichsliteratur (Repp 2000; Bijsterbosch et al. 2011b) und liegen nahe dem Wert von 7 %, der in manchen dieser Studien als Wert für grenzwertig wahrnehmbare Perturbationen verwendet wurde (Stephan et al. 2002; Thaut et al. 2009). Nach einer jeden Sitzung der vorliegenden Studie sollten die Probandinnen und Probanden angeben, ob sie eine Rhythmusänderung bemerkt hatten und wenn ja, in welchen Blöcken. Bei insgesamt vier Sitzungen wurden die subliminal negativen Perturbationen erkannt, bei einer Sitzung die subliminal positiven. Dies ist insofern erstaunlich, als im Allgemeinen positive Perturbationen eher erkannt werden als negative (McAuley und Jones 2003; Bijsterbosch et al. 2011b; Bijsterbosch et al. 2011a).

Eine Antizipation der subliminalen Perturbationen im angewendeten Paradigma ist zum einen angesichts der geringen Erkennungsrate unwahrscheinlich, zum anderen auch deshalb, weil sich bei den Durchgängen mit subliminalen im Vergleich zu denen mit supraliminalen Perturbationen ein gegenläufiges Muster zeigte: Bei negativen Perturbationen war die Asynchronie an Position P-1 im Vergleich zu den Positionen P-3 und P-2 kleiner, während sie bei positiven Perturbationen größer war. In Abhängigkeit von der Kondition fand eine Anpassung des Tappings nicht wie in supraliminalen Blöcken in Richtung der Perturbation, sondern in die entgegengesetzte Richtung statt. Ein solcher Effekt vor subliminalen Perturbationen wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die Frage, warum sich die Asynchronie in die Gegenrichtung der erwarteten Perturbation verändert, kann auf der Basis der vorliegenden Daten nicht geklärt werden.

4.2 Basis-Variabilität

Die Basis-Variabilität beschreibt die Standardabweichung der Asynchronie für die Positionen P-3, P-2 und P-1. Erwartungsgemäß zeigte sich kein Stimulationseffekt der tDCS auf die Basis-Variabilität.

Die Basis-Variabilität war in Durchgängen mit supraliminalen Perturbationen unabhängig von der Position größer, als in Durchgängen mit subliminalen Perturbationen. Die Korrektur von größeren Schrittänderungen scheint zu einer instabileren, also variableren Synchronisation zu führen. In der Literatur ist beschrieben, dass subliminale Perturbationen von den Probandinnen und Probanden als isochron wahrgenommen werden (Repp 2011)

und die Variabilität bei subliminalen Perturbationen jener einer isochronen Synchronisationsaufgabe entspricht (Stephan et al. 2002).

Darüber hinaus war die Variabilität in supraliminalen Durchgängen an Position P-1 im Vergleich zu den Positionen P-3 und P-2 am größten. Möglicherweise steht dieses Phänomen in Zusammenhang mit der Beobachtung, dass supraliminale Perturbationen antizipiert werden können (s. 4.1 Basis-Asynchronie) (Michon 1967; Repp 2002; Stephan et al. 2002). Die Perturbationsposition in diesem Paradigma wurde randomisiert, wodurch eine Vorhersage des Zeitpunktes der Perturbation vermieden werden sollte. Es ist dennoch denkbar, dass die Perturbationen teilweise vorhersehbar waren, da sie sich ungefähr in der Mitte der Tonsequenz befanden. Die Zunahme der Variabilität an Position P-1 könnte als Ausdruck von Unsicherheit der Probandinnen und Probanden in Bezug darauf zu interpretieren sein, an welcher Position genau die Perturbation erfolgen würde. Aus der Literatur ist bekannt, dass sich die Variabilität durch den Prozess der Fehlerkorrektur erhöht (Madison 2001; Repp 2005; Drawing et al. 2006; Knelange und López-Moliner 2020).

Weiterhin zeigte sich, dass die Variabilität in den supraliminalen Durchgängen bei negativen im Vergleich zu positiven Perturbationen signifikant größer war. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass das IOI durch die anstehende Perturbation verkürzt wird. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Wahrnehmungsschwelle für supraliminal negative Perturbationen höher ist, als die für supraliminal positive (McAuley und Jones 2003; Bijsterbosch et al. 2011b; Bijsterbosch et al. 2011a). Es wurde beschrieben, dass supraliminal negative Perturbationen eine reaktive Korrektur bedingen, da sich das IOI unerwartet verkürzt, wohingegen die Vorbereitung auf positive Perturbationen von einem Mechanismus gesteuert wird, der auf zeitlichen Erwartungen basiert (Bijsterbosch et al. 2011b). Legt man diese Überlegungen zugrunde, ist in Durchgängen mit negativen Perturbationen eine Antizipation der Perturbationen nicht möglich, die Korrektur erfolgt als Reaktion auf die Perturbation, die mit einer verminderten Synchronisationsgenauigkeit einhergeht.

Nach subliminalen Perturbationen war im Gegensatz zu supraliminalen Perturbationen an Position P-1 eine signifikant geringere Variabilität im Vergleich zu Position P-3 und P-2 zu sehen. Dieses Ergebnis kann auf Basis der Datenlage nicht erklärt werden.

Zusammenfassend legen die vorliegenden Daten zur Basis-Synchronisationsleistung nahe, dass die Probandinnen und Probanden die randomisiert eingestreuten Perturbationen zumindest teilweise antizipiert haben. Diese Anpassung des Tappings in Richtung der Perturbation wurde für supraliminale Perturbationen in der Vergangenheit bereits mehrfach beobachtet (Michon 1967; Repp 2002; Stephan et al. 2002). Die in der vorliegenden

Studie aufgetretene gegenläufige Anpassung des Tappings vor subliminalen Perturbationen wurde jedoch noch nicht beschrieben.

In einer vorhergehenden Studie mit ähnlichem Paradigma erfolgten die Perturbationen ohne Randomisierung bei jedem Durchgang an der gleichen Position, wobei ein Antizipationseffekt nicht beobachtet wurde (Pollok et al. 2022). Entgegen der Erwartung scheint eine Randomisierung im Vergleich zu einer wiederkehrend gleichbleibenden Position der Perturbationen offenbar mit einer verstärkten Antizipation einherzugehen. Für nachfolgende Studien sollte eine Randomisierung der Perturbationen aus diesem Grund überdacht werden.

4.3 Phase Correction Response (PCR)

Die PCR dient als Maß für die Fehlerkorrektur nach einer Perturbation. Erwartungsgemäß wurde kein signifikanter Stimulationseffekt auf die subliminale Fehlerkorrektur gesehen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Stephan et al. (2002) und Thaut et al. (2009), die einen gesteigerten zerebralen Blutfluss im Bereich des dPFC nur bei supra- und nicht bei subliminalen Perturbationen im Vergleich zu einer Synchronisationsaufgabe in Referenz zu einem regelmäßigen Rhythmus fanden.

Entgegen der Hypothese der vorliegenden Arbeit zeigte sich jedoch auch kein signifikanter Stimulationseffekt der tDCS auf die supraliminale Fehlerkorrektur. Vorausgehende Arbeiten weisen auf eine Aktivitätssteigerung des dPFC während der Korrektur nach supraliminalen Perturbationen hin (Stephan et al. 2002; Thaut et al. 2009). Die Daten der vorliegenden Studie liefern keinen Hinweis auf eine kausale Beteiligung dieses Areals an der Korrektur supraliminaler Fehler.

Aus der Analyse der Daten ging hervor, dass die PCR nach supraliminalen Perturbationen im Vergleich zu subliminalen Perturbationen erhöht war. Diese Aussage deckt sich mit früheren Ergebnissen: In der Literatur wurde beschrieben, dass nach wahrnehmbaren Perturbationen eine schnellere Fehlerkorrektur mit begleitender Überkorrektur stattfindet im Vergleich zu solchen unterhalb der Wahrnehmungsschwelle (Thaut et al. 1998b; Thaut et al. 1998a; Praamstra et al. 2003). Übereinstimmend mit diesen Daten wurde in einer weiteren Studie eine Zunahme der PCR mit ansteigender Größe der Perturbationen beschrieben (Repp et al. 2012). Periodenkorrektur als kognitive Funktion setzt das Bemerkens von Perturbationen voraus (Repp und Keller 2004). Möglicherweise ist das Zusammenspiel von Phasenkorrektur und Periodenkorrektur dafür verantwortlich, dass Fehler nach supraliminalen Perturbationen schneller korrigiert werden als nach subliminalen

Perturbationen, bei denen hauptsächlich die Phasenkorrektur involviert zu sein scheint (Repp 2001; Praamstra et al. 2003).

Die PCR zeigte sich außerdem nach supraliminal positiven Perturbationen im Vergleich zu supraliminal negativen Perturbationen signifikant erhöht, was auf eine ausgeprägtere Fehlerkorrektur hinweist. Das Phänomen, dass die Fehler nach positiven Perturbationen schneller korrigiert werden als die Fehler nach negativen Perturbationen, ist aus vorhergehenden Arbeiten bekannt (Repp 2002; McAuley und Jones 2003; Bijsterbosch et al. 2011b; Bijsterbosch et al. 2011a; Repp 2011). Diese asymmetrische Fehlertoleranz (Aschersleben 2002) ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass negative Perturbationen eine reaktive Korrektur bewirken, während der Korrektur von positiven Perturbationen ein Mechanismus zugrunde liegt, der auf der zeitlichen Erwartung der Perturbation basiert (Bijsterbosch et al. 2011b).

Auf zentraler Ebene konnte abhängig von der Perturbationsrichtung in der Elektroenzephalografie (EEG) ein Potenzial gemessen werden, das als *error-related negativity* bezeichnet wird (Praamstra et al. 2003). In einer SMS-Studie wurde dieses Potenzial, das ein neurophysiologisches Korrelat von Verhaltenskontrolle und Fehlerkorrektur darstellt (Praamstra et al. 2003; Benyamini et al. 2021), nur bei supraliminal positiven Perturbationen und nicht bei supraliminal negativen oder subliminalen Perturbationen nachgewiesen (Praamstra et al. 2003). Dies könnte auf Unterschiede bei den Korrekturmechanismen in Abhängigkeit von der Richtung hindeuten, die sich auch auf neuronaler Ebene widerspiegeln (Bijsterbosch et al. 2011b).

Die Analyse ergab darüber hinaus eine signifikante Interaktion der Faktoren Zeit und Kondition. Im Durchgang nach der Stimulation wurde nach supraliminalen Perturbationen eine niedrigere PCR als im Durchgang vor der Stimulation gemessen.

Auch diese Ergebnisse stellen eine Replikation von bekannten Daten aus der Literatur dar: Probandinnen und Probanden, die bereits an vorherigen SMS-Aufgaben teilgenommen hatten, wiesen in einer Studie eine niedrigere PCR auf als jene, bei denen dies nicht der Fall gewesen war (Repp 2010). Es wird davon ausgegangen, dass mit zunehmender Anzahl an Wiederholungen solcher Aufgaben der Fehler graduell im Verlauf mehrerer Taps nach der Perturbation korrigiert wird, so die Variabilität gering gehalten und ein gleichmäßigeres Tappen erreicht wird (Repp 2010; Repp und Su 2013).

Ein Wiederholungseffekt auf die Fehlerkorrektur wurde auch in anderen Arbeiten beschrieben (Repp 2005; Bijsterbosch et al. 2011a). In der Studie von Bijsterbosch et al. (2011a) betraf dieser nur die Korrektur von positiven Perturbationen. Die Autorinnen und

Autoren vermuteten als Ursache eine verstärkte Aufmerksamkeit hinsichtlich des Auftretens der Perturbationen oder ein verbessertes Verständnis der Paradigmastruktur.

Um einen Effekt des Sitzungstermins (erster vs. dritter Termin) zu überprüfen, wurden die Daten der drei Sitzungstermine jeweils vor der Stimulation im Hinblick auf einen Wiederholungseffekt untersucht. Wenngleich diese Auswertung das Signifikanzniveau knapp verfehlte, zeigte sich auf deskriptiver Ebene eine Abnahme der PCR am dritten im Vergleich zum ersten Sitzungstermin. Dies betraf alle Durchgänge ungeachtet der Kondition oder der Richtung.

4.4 Limitationen

Entgegen der Hypothese wurde kein Effekt der tDCS auf die supraliminale Fehlerkorrektur gesehen. Neben einer fehlenden kausalen Beteiligung des dPFC an diesem Prozess könnten weitere Faktoren einen Einfluss auf dieses Ergebnis genommen haben. Diese werden nachfolgend diskutiert.

4.4.1 Stimulation

Effekte der tDCS auf das Verhalten wirken sich je nach Individuum unterschiedlich aus und können beispielsweise abhängig von dem Ausgangsniveau bei der Ausführung der untersuchten Aufgabe sein (Benwell et al. 2015; Learmonth et al. 2015; McConathey et al. 2017; Pollok et al. 2017), aber auch von Unterschieden auf anatomischer Ebene, Schlaf, Lebensalter, der Aktivität von Neurotransmittern, psychologischen, genetischen und weiteren Faktoren abhängen (Li et al. 2015).

Zu Beginn einer Sitzung wurde das Stimulationsareal einer jeden Probandin oder eines jeden Probanden mithilfe eines Neuronavigationssystems auf der Kopfoberfläche lokalisiert. Die Software basierte auf den MRT-Daten eines Standardgehirns; es lagen keine individuellen bildgebenden Daten vor. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass das tatsächliche Zielareal aufgrund interindividueller anatomischer Unterschiede in einigen Fällen verfehlt wurde und deshalb keine gewünschte Verhaltensänderung induziert werden konnte.

Bei der Vorbereitung der Stimulation konnte außerdem in zwei Fällen der Mindestabstand von 5 cm zwischen dPFC und M1 und in vier Fällen ein Impedanzmaximum von 10 k Ω nicht eingehalten werden.

Zu berücksichtigen ist auch die Tatsache, dass zwar von einer kortikalen Exzitabilitätsveränderung durch die tDCS auszugehen ist (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche und Paulus 2001; Nitsche et al. 2003; Monte-Silva et al. 2013), diese aber während oder nach der Stimulation nicht objektiv auf individueller Ebene nachgewiesen wurde (z.B. mittels simultaner Ableitung einer Elektroenzephalografie). HD-tDCS besitzt im Vergleich zu konventioneller tDCS zwar eine höhere Fokalität (Edwards et al. 2013), geht jedoch mit einer erhöhten interindividuellen Variabilität des elektrischen Feldes einher (Mikkonen et al. 2020). Auf der Basis der vorliegenden Daten kann keine Aussage zur Stärke des elektrischen Feldes im individuellen Gehirn getroffen werden. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass zumindest bei einzelnen Probandinnen und Probanden das induzierte elektrische Feld zu schwach war, um einen Verhaltenseffekt zu bewirken.

Beim Ausfüllen des Fragebogens am Ende der Sitzungen lag die Erkennungswahrscheinlichkeit der Stimulationsbedingung für die kathodale Stimulation bei 42,1 % und bei der Scheinstimulation bei 47,4 % der Sitzungen und somit über der Ratewahrscheinlichkeit von 33 %. Jedoch wurde auch bei anodaler tDCS, die in 26,3 % der Sitzungen erkannt wurde, kein Stimulationseffekt gesehen. Vor diesem Hintergrund erscheint eine unzureichende Verblindung als Erklärung der vorliegenden Ergebnisse unwahrscheinlich.

4.4.2 Paradigma und Studiendesign

Eine weitere Limitation stellt das verwendete Basis-IOI von 900 ms dar. Der dPFC ist eine strukturelle Komponente des Arbeitsgedächtnisses (Petrides et al. 1996; Manoach et al. 1997; Diwadkar et al. 2000; Curtis und D'Esposito 2003; Rubia und Smith 2004; Balconi 2013; Brunoni und Vanderhasselt 2014; Üstün et al. 2017). Vorhergehende Studien brachten ihn insbesondere mit der Erkennung und Bearbeitung von Intervallen im Suprasekundenbereich in Verbindung (Mangels et al. 1998; Rubia et al. 1998; Rubia und Smith 2004). Zwei bildgebende Studien, die eine Aktivierung des dPFC bei supraliminaler Fehlerkorrektur zeigten, verwendeten ein Basis-IOI von 1250 ms (Stephan et al. 2002; Thaut et al. 2009). Ein Basis-IOI von 900 ms in unserer Studie führte möglicherweise nicht zu einer ausreichenden Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses. Um das Timing im Suprasekundenbereich zusätzlich zu untersuchen, hätte das im verwendeten Studiendesign allerdings die doppelte Anzahl an Durchgängen erfordert und die Sitzungsdauer um jeweils 2 x 12 Minuten verlängert. Es wäre davon auszugehen gewesen, dass die Aufmerksamkeit der Probandinnen und Probanden im Verlauf einer Sitzung abgenommen hätte. Dieser Faktor hätte möglicherweise Einfluss auf die Messergebnisse gehabt.

Beim Tapping zu längeren IOIs im Suprasekundenbereich ist zu beachten, dass dies auf Verhaltensebene zu einer erhöhten Variabilität führt und die Probandinnen und Probanden oft kein erwünschtes antizipierendes, sondern ein reaktives Verhalten zeigen (Aschersleben 2002; Miyake et al. 2004; Repp 2006; Repp und Su 2013), an dem der dPFC wahrscheinlich nicht beteiligt ist.

Die Verhaltensdaten zeigten eine mögliche Veränderung der erhobenen Parameter in Abhängigkeit von der Zeit. Es kann vermutet werden, dass ein Wiederholungseffekt innerhalb einer Sitzung und auf nichtsignifikantem Niveau auch zwischen den Sitzungen auftrat. Um dies bei zukünftigen Studien zu verhindern, könnte das angewendete Messwiederholungsdesign durch ein Zwischensubjektdesign ersetzt werden, bei dem die Probandinnen und Probanden jeweils nur eine Stimulationsbedingung durchlaufen. Dies hätte den weiteren Vorteil einer Verkürzung der Sitzungsdauer, die einem Aufmerksamkeitsverlust während der Sitzung vorbeugen würde.

4.4.3 Rechter vs. linker dPFC

Der rechte und linke dPFC scheinen sich funktionell zu unterscheiden (Rubia und Smith 2004; Seikel 2018; Ngetich et al. 2020; Hertrich et al. 2021).

Die dem dPFC zugeschriebene Aktivität bei zeitlichen Vorstellungen trat beispielsweise in einigen Studien ausschließlich im Bereich des rechtsseitigen dPFC auf (Rao et al. 2001; Macar et al. 2002; Thaut 2003; Jones et al. 2004). Die Reproduktion von längeren Intervallen scheint bei Patientinnen und Patienten mit rechts- und nicht linksseitiger frontaler Schädigung eingeschränkt zu sein (Kagerer et al. 2002). Eine andere Studie wies einen seitenabhängigen Effekt auf die Zeitwahrnehmung nach: In einer Studie mit 26 Probandinnen und Probanden wurde nach anodaler tDCS des rechten dPFC eine Unterschätzung und nach anodaler tDCS des linken dPFC eine Überschätzung von Intervallen mit einer Länge von 4 Sekunden beobachtet (Oliveira et al. 2016).

Auch bei aufmerksamkeitsbezogenen Aufgaben zeigte sich eine unilaterale Aktivitätssteigerung nur im Bereich des rechten und nicht des linken dPFC (Pardo et al. 1991; Jahanshahi et al. 1995).

In bildgebenden Studien wurden bei rechtshändigem Tappen zu supraliminalen Perturbationen die dPFCs beidseits aktiv (Stephan et al. 2002; Thaut et al. 2009). Es ist also durchaus denkbar, dass supraliminale Fehlerkorrektur ein Zusammenspiel der beiden Hemisphären erfordert, bei dem jede Hemisphäre für die Fehlerkorrektur jeweils andere Aufgaben übernimmt. Der linke dPFC scheint an zielgerichteter Wahrnehmung, Aufmerk-

samkeit und Entscheidungsfindung beteiligt zu sein, der rechte dPFC eher auf übergeordneter Ebene für eine Art Wachsamkeit (Seikel 2018; Hertrich et al. 2021).

Da sich in der vorliegenden Arbeit kein Stimulationseffekt der tDCS über dem linken dPFC zeigte, könnte die Untersuchung eines vergleichenden Stimulationseffekts über dem rechten dPFC, ggf. auch eine simultane Stimulation beider dPFCs für Folgestudien erwogen werden.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Daten der vorliegenden Arbeit liefern keinen Hinweis auf einen signifikanten Effekt der tDCS auf die Korrektur von zeitlichen Fehlern der Bewegungsausführung in Referenz zu einem externen Metronom. Die Daten weisen nicht auf eine kausale Beteiligung des linken dPFC an diesem Prozess hin. Aufgrund der oben genannten Limitationen der Studie ist die Hypothese einer Beteiligung dieses Areals an der Fehlerkorrektur jedoch nicht grundlegend zu verwerfen.

Für künftige Forschung werden einige Veränderungen am Paradigma und ergänzende Untersuchungen vorgeschlagen. Es ist zu erwägen, die Position der Perturbationen nicht zu randomisieren, da dies zu einer Zunahme der Antizipation zu führen scheint. Zur Vermeidung eines Wiederholungseffekts könnte in Zukunft ein Zwischensubjektvergleich anstatt eines Messwiederholungsdesigns angewendet werden.

Weiterhin könnte, um eine Beteiligung des dPFC an der Aufgabe besser beurteilen zu können, eine analoge Studie mit Basis-IOIs im Suprasekundenbereich durchgeführt werden.

Da auch dem rechten dPFC Fähigkeiten zugeschrieben werden, die mit der Fehlerkorrektur assoziiert sein könnten, wäre eine Stimulation dieses Areals oder die simultane Stimulation beider dPFCs ein möglicher Ansatzpunkt, um die funktionale Bedeutung des dPFC für die Korrektur zeitlicher Fehler der Bewegungsausführung genauer zu untersuchen.

5 Literaturverzeichnis

- Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, Cohen LG, Douthwaite G, Ellrich J, Flöel A, et al. (2017): Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol* 128, 1774–1809
- Aschersleben G (2002): Temporal Control of Movements in Sensorimotor Synchronization. *Brain and Cognition* 48, 66–79
- Balconi M (2013): Dorsolateral prefrontal cortex, working memory and episodic memory processes: insight through transcranial magnetic stimulation techniques. *Neurosci Bull* 29, 381–389
- Barch DM, Braver TS, Nystrom LE, Forman SD, Noll DC, Cohen JD (1997): Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 35, 1373–1380
- Bengtsson SL, Ullén F, Henrik Ehrsson H, Hashimoto T, Kito T, Naito E, Forssberg H, Sadato N (2009): Listening to rhythms activates motor and premotor cortices. *Cortex* 45, 62–71
- Benwell CSY, Learmonth G, Miniussi C, Harvey M, Thut G (2015): Non-linear effects of transcranial direct current stimulation as a function of individual baseline performance: Evidence from biparietal tDCS influence on lateralized attention bias. *Cortex* 69, 152–165
- Benyamini M, Demchenko I, Zacksenhouse M (2021): Error related EEG potentials evoked by visuo-motor rotations. *Brain Res* 1769, 147606
- Bijsterbosch JD, Lee K-H, Dyson-Sutton W, Barker AT, Woodruff PWR (2011a): Continuous theta burst stimulation over the left pre-motor cortex affects sensorimotor timing accuracy and supraliminal error correction. *Brain Research* 1410, 101–111
- Bijsterbosch JD, Lee K-H, Hunter MD, Tsoi DT, Lankappa S, Wilkinson ID, Barker AT, Woodruff PWR (2011b): The Role of the Cerebellum in Sub- and Supraliminal Error Correction during Sensorimotor Synchronization: Evidence from fMRI and TMS. *Journal of Cognitive Neuroscience* 23, 1100–1112

- Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, Mourdoukoutas AP, Kronberg G, Truong D, Boggio P, et al. (2016): Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul* 9, 641–661
- Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F (2007): Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience* 25, 123–129
- Borckardt JJ, Bikson M, Frohman H, Reeves ST, Datta A, Bansal V, Madan A, Barth K, George MS (2012): A pilot study of the tolerability and effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on pain perception. *J Pain* 13, 112–120
- Brodman K: Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig : Barth 1909
- Brunoni AR, Vanderhasselt M-A (2014): Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition* 86, 1–9
- Buch ER, Santarnecchi E, Antal A, Born J, Celnik PA, Classen J, Gerloff C, Hallett M, Hummel FC, Nitsche MA, et al. (2017): Effects of tDCS on motor learning and memory formation: A consensus and critical position paper. *Clin Neurophysiol* 128, 589–603
- Buck J, Buck E (1968): Mechanism of Rhythmic Synchronous Flashing of Fireflies. *Science* 159, 1319–1327
- Buhusi CV, Meck WH (2005): What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci* 6, 755–765
- Caparelli-Daquer EM, Zimmermann TJ, Mooshagian E, Parra LC, Rice JK, Datta A, Bikson M, Wassermann EM (2012): A Pilot Study on Effects of 4×1 High-Definition tDCS on Motor Cortex Excitability. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012, 735–738
- Carrer LRJ, Pompéia S, Miranda MC (2022): Sensorimotor synchronization with music and metronome in school-aged children. *Psychology of Music* 03057356221100286

- Chen JL, Penhune VB, Zatorre RJ (2009): The Role of Auditory and Premotor Cortex in Sensorimotor Transformations. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1169, 15–34
- Cieslik EC, Zilles K, Caspers S, Roski C, Kellermann TS, Jakobs O, Langner R, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB (2013): Is There “One” DLPFC in Cognitive Action Control? Evidence for Heterogeneity From Co-Activation-Based Parcellation. *Cereb Cortex* 23, 2677–2689
- Curtis CE, D’Esposito M (2003): Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in Cognitive Sciences* 7, 415–423
- Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C, Vanderhasselt M-A (2016): A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain Stimul* 9, 501–517
- Deiber M-P, Passingham RE, Colebatch JG, Friston KJ, Nixon PD, Frackowiak RSJ (1991): Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res* 84, 393–402
- Diwadkar VA, Carpenter PA, Just MA (2000): Collaborative Activity between Parietal and Dorso-Lateral Prefrontal Cortex in Dynamic Spatial Working Memory Revealed by fMRI. *NeuroImage* 12, 85–99
- Doumas M, Praamstra P, Wing AM (2005): Low frequency rTMS effects on sensorimotor synchronization. *Exp Brain Res* 167, 238–245
- Drake C, Botte M-C (1993): Tempo sensitivity in auditory sequences: Evidence for a multiple-look model. *Perception & Psychophysics* 54, 277–286
- Drewing K, Aschersleben G, Li S-C (2006): Sensorimotor synchronization across the life span. *International Journal of Behavioral Development* 30, 280–287
- Dunlap K (1910): Reaction to rhythmic stimuli with attempt to synchronize. *Psychological Review* 17, 399–416
- Edwards D, Cortes M, Datta A, Minhas P, Wassermann EM, Bikson M (2013): Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. *Neuroimage* 74, 266–275

- Filmer HL, Dux PE, Mattingley JB (2014): Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in Neurosciences* 37, 742–753
- Flöel A, Rösser N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C (2008): Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci* 20, 1415–1422
- Friberg A, Sundberg J (1995): Time discrimination in a monotonic, isochronous sequence. *The Journal of the Acoustical Society of America* 98, 2524–2531
- Frith CD, Friston K, Liddle PF, Frackowiak RSJ (1991): Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proceedings of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences* 244, 241–246
- Funderud I, Løvstad M, Lindgren M, Endestad T, Due-Tønnessen P, Meling TR, Knight RT, Solbakk A-K (2013): Preparatory attention after lesions to the lateral or orbital prefrontal cortex – An event-related potentials study. *Brain Research* 1527, 174–188
- Fuster J: *The Prefrontal Cortex*. 5. Auflage; Academic Press, Cambridge 2015
- Garnett EO, den Ouden D-B (2015): Validating a Sham Condition for Use in High Definition Transcranial Direct Current Stimulation. *Brain Stimul* 8, 551–554
- Gbadeyan O, Steinhauser M, McMahon K, Meinzer M (2016): Safety, Tolerability, Blinding Efficacy and Behavioural Effects of a Novel MRI-Compatible, High-Definition tDCS Set-Up. *Brain Stimul* 9, 545–552
- Gérard C, Rosenfeld M (1995): Pratique musicale et régulations temporelles. *L'Année psychologique* 95, 571–591
- Hasegawa A, Okanoya K, Hasegawa T, Seki Y (2011): Rhythmic synchronization tapping to an audio–visual metronome in budgerigars. *Sci Rep* 1, 120
- Heeren A, Baeken C, Vanderhasselt M-A, Philippot P, Raedt R de (2015): Impact of Anodal and Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex during Attention Bias Modification: An Eye-Tracking Study. *PLOS ONE* 10, e0124182
- Hertrich I, Dietrich S, Blum C, Ackermann H (2021): The Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex for Speech and Language Processing. *Front Hum Neurosci* 15, 645209

- Holm S (1979): A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* 6, 65–70
- Hove MJ, Keller PE (2010): Spatiotemporal Relations and Movement Trajectories in Visuo-motor Synchronization. *Music Perception* 28, 15–26
- Injurymap: Human Brain, Lizenz: CC BY 4.0, 25. April 2019, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_Brain.png#globalusage, Modifikation des Originals. 2019
- Iversen JR, Balasubramaniam R (2016): Synchronization and temporal processing. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 8, 175–180
- Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M (2012): tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Exp Brain Res* 216, 1–10
- Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ (1995): Self-initiated versus externally triggered movements: I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* 118, 913–933
- Jantzen KJ, Oullier O, Marshall M, Steinberg FL, Kelso JAS (2007): A parametric fMRI investigation of context effects in sensorimotor timing and coordination. *Neuropsychologia* 45, 673–684
- Johnson JA, Strafella AP, Zatorre RJ (2007): The Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Bimodal Divided Attention: Two Transcranial Magnetic Stimulation Studies. *Journal of Cognitive Neuroscience* 19, 907–920
- Jones CRG, Rosenkranz K, Rothwell JC, Jahanshahi M (2004): The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in time reproduction: an investigation with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 158, 366–372
- Kagerer FA, Wittmann M, Szélag E, Steinbüchel N v. (2002): Cortical involvement in temporal reproduction: evidence for differential roles of the hemispheres. *Neuropsychologia* 40, 357–366
- Kasdan AV, Burgess AN, Pizzagalli F, Scartozzi A, Chern A, Kotz SA, Wilson SM, Gordon RL (2022): Identifying a brain network for musical rhythm: A functional neuroimaging meta-analysis and systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 136, 104588

- Kimberg DY, Farah MJ (1993): A unified account of cognitive impairments following frontal lobe damage: The role of working memory in complex, organized behavior. *Journal of Experimental Psychology: General* 122, 411–428
- Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A (2015): Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 58, 208–213
- Knelange EB, López-Moliner J (2020): Increased error-correction leads to both higher levels of variability and adaptation. *PLOS ONE* 15, e0227913
- Knight RT, Grabowecky MF, Scabini D (1995): Role of human prefrontal cortex in attention control. *Adv Neurol* 66, 21–34; discussion 34-36
- Koch G, Oliveri M, Caltagirone C (2009): Neural networks engaged in milliseconds and seconds time processing: evidence from transcranial magnetic stimulation and patients with cortical or subcortical dysfunction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 364, 1907–1918
- Koenigs M, Grafman J (2009): The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 201, 239–243
- Kondo H, Osaka N, Osaka M (2004): Cooperation of the anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for attention shifting. *NeuroImage* 23, 670–679
- Kotz SA, Ravnani A, Fitch WT (2018): The Evolution of Rhythm Processing. *Trends Cogn Sci* 22, 896–910
- Krakauer JW, Hadjiosif AM, Xu J, Wong AL, Haith AM (2019): Motor Learning. *Compr Physiol* 9, 613–663
- Krause V, Pollok B, Schnitzler A (2010): Perception in action: the impact of sensory information on sensorimotor synchronization in musicians and non-musicians. *Acta Psychol (Amst)* 133, 28–37
- Kuo H-I, Bikson M, Datta A, Minhas P, Paulus W, Kuo M-F, Nitsche MA (2013): Comparing Cortical Plasticity Induced by Conventional and High-Definition 4 × 1 Ring tDCS: A Neurophysiological Study. *Brain Stimulation* 6, 644–648

- Learmonth G, Thut G, Benwell CSY, Harvey M (2015): The implications of state-dependent tDCS effects in aging: Behavioural response is determined by baseline performance. *Neuropsychologia* 74, 108–119
- Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, et al. (2017): Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 128, 56–92
- Lewis PA, Miall RC (2003): Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology* 13, 250–255
- Li LM, Uehara K, Hanakawa T (2015): The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9
- Macar F, Lejeune H, Bonnet M, Ferrara A, Pouthas V, Vidal F, Maquet P (2002): Activation of the supplementary motor area and of attentional networks during temporal processing. *Exp Brain Res* 142, 475–485
- Madison G (2001): Variability in isochronous tapping: Higher order dependencies as a function of intertap interval. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 27, 411–422
- Mangels JA, Ivry RB, Shimizu N (1998): Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Cognitive Brain Research* 7, 15–39
- Manoach DS, Schlaug G, Siewert B, Darby DG, Bly BM, Benfield A, Edelman RR, Warach S (1997): Prefrontal cortex fMRI signal changes are correlated with working memory load. *NeuroReport* 8, 545–549
- Martin DM, Liu R, Alonzo A, Green M, Player MJ, Sachdev P, Loo CK (2013): Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 16, 1927–1936
- Mates J (1994): A model of synchronization of motor acts to a stimulus sequence. II. Stability analysis, error estimation and simulations. *Biol Cybern* 70, 475–484

- Mazoyer P, Wicker B, Fonlupt P (2002): A neural network elicited by parametric manipulation of the attention load. *NeuroReport* 13, 2331–2334
- McAuley JD, Jones MR (2003): Modeling Effects of Rhythmic Context on Perceived Duration: A Comparison of Interval and Entrainment Approaches to Short-Interval Timing. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 29, 1102–1125
- McAuley JD, Jones MR, Holub S, Johnston HM, Miller NS (2006): The time of our lives: life span development of timing and event tracking. *J Exp Psychol Gen* 135, 348–367
- McConathey EM, White NC, Gervits F, Ash S, Coslett HB, Grossman M, Hamilton RH (2017): Baseline Performance Predicts tDCS-Mediated Improvements in Language Symptoms in Primary Progressive Aphasia. *Frontiers in Human Neuroscience* 11
- Meinzer M, Jähnigen S, Copland DA, Darkow R, Grittner U, Avirame K, Rodriguez AD, Lindenberg R, Flöel A (2014): Transcranial direct current stimulation over multiple days improves learning and maintenance of a novel vocabulary. *Cortex* 50, 137–147
- Merchant H, Grahn J, Trainor L, Rohrmeier M, Fitch WT (2015): Finding the beat: a neural perspective across humans and non-human primates. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370, 20140093
- Michon JA: Timing in temporal tracking (Timing in temporal tracking). Van Gorcum/Inst. For Perception RVO-TNO, Assen, Netherlands 1967
- Mikkonen M, Laakso I, Tanaka S, Hirata A (2020): Cost of focality in TDCS: Interindividual variability in electric fields. *Brain Stimulation* 13, 117–124
- Miyake Y, Onishi Y, Pöppel E (2004): Two types of anticipation in synchronization tapping. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 64, 415–426
- Monier F, Droit-Volet S (2019): Development of sensorimotor synchronization abilities: Motor and cognitive components. *Child Neuropsychology* 25, 1043–1062

- Monte-Silva K, Kuo M-F, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA (2013): Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulation* 6, 424–432
- Ngetich R, Zhou J, Zhang J, Jin Z, Li L (2020): Assessing the Effects of Continuous Theta Burst Stimulation Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex on Human Cognition: A Systematic Review. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 14
- Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology* 527, 633–639
- Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57, 1899–1901
- Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W (2003): Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology* 114, 600–604
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113
- Oliveira F, Fernandes CRR, Miguel MA, Araujo JF (2016): Effect of Transcranial direct current stimulation (tDCS) on dorsolateral prefrontal cortex on reproduction of time. *Universitas Psychologica* 15
- Pan Y, Luo Q-Y (2012): Working memory modulates the perception of time. *Psychon Bull Rev* 19, 46–51
- Pardo JV, Fox PT, Raichle ME (1991): Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature* 349, 61–64
- Patel AD: *Music, Language, and the Brain*. Oxford University Press, USA 2010
- Patel AD, Iversen JR (2014): The evolutionary neuroscience of musical beat perception: the Action Simulation for Auditory Prediction (ASAP) hypothesis. *Front Syst Neurosci* 8, 57
- Patel AD, Iversen JR, Bregman MR, Schulz I (2009): Experimental Evidence for Synchronization to a Musical Beat in a Nonhuman Animal. *Current Biology* 19, 827–830

- Paulus W (2003): Transkranielle Magnet- und Gleichstromstimulation. Dtsch Arztebl International 100, A-2960
- Paulus W (2014): Transkranielle Hirnstimulation: Möglichkeiten und Grenzen. e-Neuroforum 20
- Petrides M, Baddeley AD, Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (1996): Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences 351, 1455–1462
- Petter EA, Lusk NA, Hesslow G, Meck WH (2016): Interactive roles of the cerebellum and striatum in sub-second and supra-second timing: Support for an initiation, continuation, adjustment, and termination (ICAT) model of temporal processing. Neurosci Biobehav Rev 71, 739–755
- Pirau L, Lui F: Frontal Lobe Syndrome. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2022
- Polanía R, Nitsche MA, Ruff CC (2018): Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. Nat Neurosci 21, 174–187
- Pollok B, Gross J, Kamp D, Schnitzler A (2008): Evidence for Anticipatory Motor Control within a Cerebello-Diencephalic-Parietal Network. Journal of Cognitive Neuroscience 20, 828–840
- Pollok B, Stephan K, Keitel A, Krause V, Schaal NK (2017): The Posterior Parietal Cortex Subserves Precise Motor Timing in Professional Drummers. Frontiers in Human Neuroscience 11
- Pollok B, Jurkiewicz M, Krause V (2022): Anodal Transcranial Direct Current Stimulation (atDCS) of the Primary Motor Cortex (M1) Facilitates Nonconscious Error Correction of Negative Phase Shifts. Neural Plast 2022, 9419154
- Praamstra P, Turgeon M, Hesse CW, Wing AM, Perryer L (2003): Neurophysiological correlates of error correction in sensorimotor-synchronization. Neuroimage 20, 1283–1297
- Pressing J (1999): The referential dynamics of cognition and action. Psychological Review 106, 714–747

- Pressing J, Jolley-Rogers G (1997): Spectral properties of human cognition and skill. *Biol Cybern* 76, 339–347
- Rao SM, Mayer AR, Harrington DL (2001): The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat Neurosci* 4, 317–323
- Reckow J, Rahman-Filipiak A, Garcia S, Schlaefflin S, Calhoun O, DaSilva AF, Bikson M, Hampstead BM (2018): Tolerability and blinding of 4×1 High-Definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) at two and three milliamps. *Brain Stimul* 11, 991–997
- Repp BH (1999): Control of Expressive and Metronomic Timing in Pianists. *Journal of Motor Behavior* 31, 145–164
- Repp BH (2000): Compensation for subliminal timing perturbations in perceptual-motor synchronization. *Psychological Research Psychologische Forschung* 63, 106–128
- Repp BH (2001): Processes underlying adaptation to tempo changes in sensorimotor synchronization. *Human Movement Science* 20, 277–312
- Repp BH (2002): Phase correction in sensorimotor synchronization: Nonlinearities in voluntary and involuntary responses to perturbations. *Human Movement Science* 21, 1–37
- Repp BH (2005): Sensorimotor synchronization: A review of the tapping literature. *Psychonomic Bulletin & Review* 12, 969–992
- Repp BH (2006): Rate Limits of Sensorimotor Synchronization. *Advances in Cognitive Psychology* 2, 163–181
- Repp BH (2010): Sensorimotor synchronization and perception of timing: effects of music training and task experience. *Hum Mov Sci* 29, 200–213
- Repp BH (2011): Tapping in Synchrony With a Perturbed Metronome: The Phase Correction Response to Small and Large Phase Shifts as a Function of Tempo. *Journal of Motor Behavior* 43, 213–227
- Repp BH, Keller PE (2004): Adaptation to tempo changes in sensorimotor synchronization: effects of intention, attention, and awareness. *Q J Exp Psychol A* 57, 499–521

- Repp BH, Doggett R (2007): Tapping to a Very Slow Beat: A Comparison of Musicians and Nonmusicians. *Music Perception* 24, 367–376
- Repp BH, Jendoubi H (2009): Flexibility of temporal expectations for triple subdivision of a beat. *Adv Cogn Psychol* 5, 27–41
- Repp BH, Su Y-H (2013): Sensorimotor synchronization: A review of recent research (2006–2012). *Psychon Bull Rev* 20, 403–452
- Repp BH, Keller PE, Jacoby N (2012): Quantifying phase correction in sensorimotor synchronization: Empirical comparison of three paradigms. *Acta Psychologica* 139, 281–290
- Rivkin MJ, Vajapeyam S, Hutton C, Weiler ML, Hall EK, Wolraich DA, Yoo SS, Mulkern RV, Forbes PW, Wolff PH, Waber DP (2003): A functional magnetic resonance imaging study of paced finger tapping in children. *Pediatr Neurol* 28, 89–95
- Rubia K, Smith A (2004): The neural correlates of cognitive time management: A review. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 64, 329–340
- Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams S, Simmons A, Andrew C, Bullmore E (1998): Prefrontal involvement in temporal bridging and timing movement. *Neuropsychologia* 36, 1283–1293
- Sandrini M, Fertonani A, Cohen LG, Miniussi C (2012): Double dissociation of working memory load effects induced by bilateral parietal modulation. *Neuropsychologia* 50, 396–402
- Schulgen/Kristiansen G, Schumacher M: Cross-Over Studien. In: *Methodik klinischer Studien*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2008, 305–317
- Schulze H-H: The Error Correction Model for the Tracking of a Random Metronome: Statistical Properties and an Empirical Test. In: Macar F, Pouthas V, Friedman WJ (Hrsg.): *Time, Action and Cognition: Towards Bridging the Gap (NATO ASI Series)*. Springer Netherlands, Dordrecht 1992, 275–286
- Seikel JA (Tony) (2018): An Attentional View of Right Hemisphere Dysfunction. *Clin Arch Commun Disord* 3, 76–88
- Siebner HR (Hrsg.): *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation ; mit 40 Tabellen*. Springer Medizin, Heidelberg 2007

- Stagg CJ, Nitsche MA (2011): Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *Neuroscientist* 17, 37–53
- Stephan KM, Thaut MH, Wunderlich G, Schicks W, Tian B, Tellmann L, Schmitz T, Herzog H, McIntosh GC, Seitz RJ, Hömberg V (2002): Conscious and subconscious sensorimotor synchronization--prefrontal cortex and the influence of awareness. *Neuroimage* 15, 345–352
- Stevens LT (1886): On The Time-Sense. *Mind* 11, 393–404
- Sylvester C-YC, Wager TD, Lacey SC, Hernandez L, Nichols TE, Smith EE, Jonides J (2003): Switching attention and resolving interference: fMRI measures of executive functions. *Neuropsychologia* 41, 357–370
- Szczepanski SM, Knight RT (2014): Insights into Human Behavior from Lesions to the Prefrontal Cortex. *Neuron* 83, 1002–1018
- Teki S, Grube M, Kumar S, Griffiths TD (2011): Distinct Neural Substrates of Duration-Based and Beat-Based Auditory Timing. *J Neurosci* 31, 3805–3812
- Teki S, Grube M, Griffiths T (2012): A Unified Model of Time Perception Accounts for Duration-Based and Beat-Based Timing Mechanisms. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 5
- Thaut MH (2003): Neural Basis of Rhythmic Timing Networks in the Human Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences* 999, 364–373
- Thaut MH, Miller RA, Schauer LM (1998a): Multiple synchronization strategies in rhythmic sensorimotor tasks: phase vs period correction. *Biological Cybernetics* 79, 241–250
- Thaut MH, Tian B, Azimi-Sadjadi MR (1998b): Rhythmic finger tapping to cosine-wave modulated metronome sequences: Evidence of subliminal entrainment. *Human Movement Science* 17, 839–863
- Thaut MH, Stephan KM, Wunderlich G, Schicks W, Tellmann L, Herzog H, McIntosh GC, Seitz RJ, Hömberg V (2009): Distinct cortico-cerebellar activations in rhythmic auditory motor synchronization. *Cortex* 45, 44–53

- Tinazzi M, Farina S, Tamburin S, Facchini S, Fiaschi A, Restivo D, Berardelli A (2003): Task-dependent modulation of excitatory and inhibitory functions within the human primary motor cortex. *Exp Brain Res* 150, 222–229
- Torre K, Balasubramaniam R, Delignières D (2010): Oscillating in Synchrony with a Metronome: Serial Dependence, Limit Cycle Dynamics, and Modeling. *Motor Control* 14, 323–343
- Turesky TK, Olulade OA, Luetje MM, Eden GF (2018): An fMRI study of finger tapping in children and adults. *Hum Brain Mapp* 39, 3203–3215
- Üstün S, Kale EH, Çiçek M (2017): Neural Networks for Time Perception and Working Memory. *Frontiers in Human Neuroscience* 11
- Voillaume C (1971): Modèles pour l'étude de la régulation des mouvements cadencés. *L'Année psychologique* 71, 347–358
- von Schnehen A, Hobeika L, Huvent-Grelle D, Samson S (2022): Sensorimotor Synchronization in Healthy Aging and Neurocognitive Disorders. *Frontiers in Psychology* 13
- Vorberg D, Wing A: Chapter 4 Modeling variability and dependence in timing. In: Heuer H, Keele SW (Hrsg.): *Handbook of Perception and Action (Motor skills)*. Band 2; Academic Press 1996, 181–262
- Wiener M, Turkeltaub P, Coslett HB (2010): The image of time: A voxel-wise meta-analysis. *NeuroImage* 49, 1728–1740
- Wing AM: 28 The Long and Short of Timing in Response Sequences. In: Stelmach GE, Requin J (Hrsg.): *Advances in Psychology (Tutorials in Motor Behavior)*. Band 1; North-Holland 1980, 469–486
- Wing AM, Kristofferson AB (1973): The timing of interresponse intervals. *Perception & Psychophysics* 13, 455–460
- Witt ST, Laird AR, Meyerand ME (2008): Functional neuroimaging correlates of finger-tapping task variations: An ALE meta-analysis. *NeuroImage* 42, 343–356
- Woehrle JL, Magliano JP (2012): Time flies faster if a person has a high working-memory capacity. *Acta Psychologica* 139, 314–319

Wohlschläger A, Koch R (2000): Synchronization error: An error in time perception. Rhythm perception and production 115–127

Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, Cohen LG, Fregni F, Herrmann CS, Kappenman ES, et al. (2016): A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. Clin Neurophysiol 127, 1031–1048

Yin HZ, Cheng M, Li D (2019): The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in seconds range timing, but not in milliseconds range timing: An investigation with transcranial direct current stimulation. Brain and Cognition 135, 103568

Zhou J, Manor B, Yu W, Lo O-Y, Gouskova N, Salvador R, Katz R, Cornejo Thumm P, Brozgol M, Ruffini G, et al. (2021): Targeted tDCS Mitigates Dual-Task Costs to Gait and Balance in Older Adults. Annals of Neurology 90, 428–439

6 Anhang

6.1 Informationsbogen



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 Gummielektroden, die mit Hilfe von elastischen Bändern über Ihrem vorderen Schädel im Bereich des Frontalkortex befestigt werden. Die Stimulation erfolgt über einen Zeitraum von 10 Minuten unter Ruhe. 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 drei Teilen:

- (1) Erhebung von Verhaltensdaten
- (2) tDCS
- (3) Erhebung von Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten werden im Rahmen einer Synchronisationsaufgabe mit der rechten Hand erhoben. Hierbei synchronisieren Sie das Auftappen Ihres rechten Zeigefingers so genau wie möglich mit einem sich zeitweise im Rhythmus ändernden dargebotenen Ton. Anschließend erfolgt die tDCS. Es ist möglich, dass Sie zu Beginn der Stimulation ein leichtes Kribbeln am Kopf wahrnehmen, das nach kurzer Zeit nachlässt. Bitte bleiben Sie während der Stimulation ruhig und entspannt sitzen. Unmittelbar nach dem Ende der Stimulation erheben wir die Verhaltensdaten erneut.

Für jeden Studientermin sollten Sie insgesamt circa 60 Minuten Zeit einplanen. Die Studie besteht aus insgesamt drei Messterminen.

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

Die TMS und die 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 oder ein Familienmitglied hat in der Vergangenheit einen epileptischen Anfall erlitten.
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?

Für die Teilnahme an der Studie wurde eine Wegeunfallversicherung abgeschlossen. Im Falle eines Wegeunfalls wenden Sie sich bitte unmittelbar an die Versuchsleiterin. Eine gesonderte Probandenversicherung ist nicht erforderlich.

6. Werden mir die Ergebnisse der Studie mitgeteilt?

Wir informieren Sie gerne über das Ergebnis der Studie.

7. Was geschieht mit meinen Daten?

Während dieser Studie werden persönliche Informationen von Ihnen erhoben und sowohl in Papierform als auch elektronisch gespeichert. Die Speicherung und Auswertung erfolgt in pseudonymisierter Form. Pseudonymisierung bedeutet, dass Ihr Name oder andere Identifikationsmerkmale durch einen Code ersetzt werden, um die Feststellung Ihrer Identität auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. Dieser „Schlüssel“ (Verbindung zwischen Ihrem Namen bzw. Ihren Identifikationsmerkmalen und dem Code) wird getrennt von den Forschungsdaten aufbewahrt. Zugang zu dem Schlüssel haben ausschließlich Professor Bettina Pollok und Herr Maximilian Köster. Alle datenschutzrechtlichen Bestimmungen werden eingehalten.

Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Ihrer Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur zum Zweck der Datenlöschung, wenn Sie sich dazu entschließen, von der Studienteilnahme zurückzutreten. Die während der Studie erhobenen Daten werden nach Studienabschluss über einen Zeitraum von 10 Jahre aufbewahrt und anschließend vernichtet. Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser Studie verwendet.

Verantwortlich für die studienbedingte Erhebung personenbezogener Daten ist die Studienleiterin Frau Prof. Dr. Bettina Pollok. Sie haben das Recht, von der Studienleiterin Auskunft über die von Ihnen gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie die Löschung der Daten oder die Einschränkung deren Verarbeitung verlangen.

Bei Anliegen, Fragen oder Beschwerden zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen wenden Sie sich bitte zunächst an die Studienleiterin (Kontaktdaten siehe unten) oder an den Datenschutzkoordinator des Instituts, Herr Dr. Holger Krause (Institut für Klinische Neurowissenschaften und Me-

dizinische Psychologie Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 40204 Düsseldorf, holger.krause@med.uni-duesseldorf.de, Tel.: 0211-81190319,).

Für weiterführende Fragen oder bei Problemen bzgl. des Datenschutzes können Sie sich an folgende Stellen wenden:

Datenschutzbeauftragte/r der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf | Email: datenschutzbeauftragter@hhu.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen

Postfach 20 04 44, 40102 Düsseldorf | E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

8. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Prof. Dr. Bettina Pollok Tel.: 0211-81-10767 | Email: bettina.pollok@hhu.de

6.2 Einverständniserklärung



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.

Ich willige ein, dass im Falle einer Infektion von Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des *Instituts für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie* mit dem Coronavirus in einem Zeitraum von bis zu 10 Tagen nach meiner Teilnahme an der Studie, meine Kontaktdaten an die Klinikleitung weitergegeben werden können, um Infektionswege nachverfolgen zu können. Sofern ich in diesem Zeitraum selbst positiv auf das Coronavirus getestet werden sollte, informiere ich die Versuchsleitung umgehend.

Düsseldorf, den _____

Name des aufklärenden Versuchsleiters (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Name des Teilnehmers (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

6.3 Edinburgh Händigkeitinventar (EHI)

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

6.4 Protokollbogen

Effekt der tDCS auf die Fehlerkorrektur Stimulation über dem linken dPFC

Protokollbogen

VPN-ID: _____

Datum: _____

Nr. Messung: _____

Geschlecht: _____

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

Perturbation bemerkt?

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

tDCS

Typ: _____

Impedanz: _____

Koordinaten (Target):

X _____

Y _____

Z _____

Abstand M1 – PFC: _____

Koordinaten (Stimulationsareal):

X _____

Y _____

Z _____

Perturbation bemerkt?

Messung 1 _____

Bemerkungen:

6.5 Stimulationsfragebogen

Fragebogen zur Erfassung von Empfindungen nach Transkranieller elektrischer Stimulation (TES)

(vorzugsweise vom Teilnehmer und Untersucher gemeinsam auszufüllen)

Untersucher:

Teilnehmer Name/Code: _____ Datum: ____/____/____

Experiment/Behandlung: _____

Bereits Stimulationserfahrung: Nein Ja an bereits absolvierten Stimulationssitzungen:

Art der hier verwendeten Stimulation _____ Intensität _____ mA (wenn bekannt)

Elektrodengröße: Anode (wenn bekannt) ____*____ Kathode (wenn bekannt) ____*____ (Form _____)
andere _____

Teilnehmer:

Haben Sie während der elektrischen Stimulation irgendwelche Nebenwirkungen/Beschwerden verspürt? Bitte geben Sie die Intensität der Beschwerde entsprechend der folgenden Skala an:

- Keine = Ich habe die Empfindung nicht wahrgenommen
- Mild = Ich habe die Empfindung leichtgradig wahrgenommen
- Moderat = Ich habe die Empfindung deutlich wahrgenommen
- Stark = Ich habe die Empfindung als unangenehm wahrgenommen

Im Stimulationsblock habe ich folgendes wahrgenommen (Vom Teilnehmer auszufüllen, falls möglich, bitte Empfindungen separat auf zweitem Bogen für die jeweilige Elektrodenposition angeben):

	<i>Keine</i>	<i>Mild</i>	<i>Moderat</i>	<i>Stark</i>
Jucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wärme/Hitze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metallischer/Eisen- geschmack	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ermüdung/verringerte Aufmerksamkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Im Falle einer wahrgenommenen Empfindung, wann hat sie begonnen? (dieser Teil kann vervielfacht und für jede Empfindung ausgefüllt werden, z.B. jeweils für Schmerz, für Jucken etc. und kann/sollte modifiziert werden in Abhängigkeit von der Art des Experiments)

Am Anfang; Etwa in der Mitte; Gegen Ende der Stimulation

Dauer (mehrere Optionen erlaubt)

- Nur anfänglich Es hat in der Mitte des Blocks aufgehört Es hat am Ende des Blocks aufgehört

Wie stark haben diese Empfindungen Ihren allgemeinen Zustand beeinflusst?

- gar nicht geringfügig deutlich stark (?) sehr stark

Ort der Empfindungen:

- diffus lokal begrenzt nahe an der Elektrode, (welche?) _____; Anderer _____

Nach jeder Sitzung oder am Ende des gesamten Experiments erheben

Glauben Sie, dass Sie eine echte oder eine Scheinstimulation erhalten haben?

- echt Placebo Ich weiß es nicht

Im Falle einer echten Stimulation:

Anodal:

Kathodal:

Untersucher:

Bitte berichten Sie jede Art von unerwünschtem Ereignis oder eines Problems, die aufgetreten sind und bewerten Sie das Ereignis/Problem auf einer Skala von 0 bis 3 wie oben beschrieben (typischerweise Hautirritationen und Rötungen – separat für die Elektroden – Kopfschmerzen, schmerzende Kopfhaut, Schwindel, andere, bitte spezifizieren)

Zusätzliche Kommentare:

Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich Frau Prof. Dr. phil. Bettina Pollok aussprechen. Ihre Leidenschaft für die neurowissenschaftliche Forschung hat mich von Beginn an angesteckt und bis zuletzt motiviert. Das große Engagement für die Betreuung ihrer Doktorantinnen und Doktoranden und ihre Präsenz während des gesamten Arbeitsprozesses ist außergewöhnlich. Sehr zu schätzen wusste ich den konstruktiven Austausch in kollegialer Atmosphäre, wie man ihn sich nur wünschen kann. Von der Datenerhebung, über die statistische Auswertung bis hin zur Niederschrift der Arbeit konnte ich mich stets auf ihr offenes Ohr, ihre Hilfestellung und inhaltlichen Anregungen verlassen.

Herzlich bedanke ich mich ebenfalls bei allen Probandinnen und Probanden, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen und zuverlässig an jeweils drei Messterminen erschienen. Sie bildeten das Fundament dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich meinen Dank dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie und dessen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aussprechen für die gute Zusammenarbeit und für die Möglichkeit, die Messungen in ihren Räumlichkeiten durchzuführen.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie, meinen Eltern und meinen beiden Geschwistern Charlotte und Jonathan, außerdem meiner Freundin Marie sowie meinen Freunden, die mich während des Studiums entweder vor Ort in Düsseldorf oder aus der Distanz begleiteten und mich auch zuletzt während der Arbeit an der Dissertation moralisch unterstützten. Einige von ihnen waren an der Akquise von Probandinnen und Probanden beteiligt, wofür ich ihnen an dieser Stelle danken möchte.