

Aus der Universitätsklinik für Neurologie in der Arbeitsgruppe für  
Neurokybernetik und Rehabilitation der Medizinischen Fakultät der  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Die Modulierung des impliziten motorischen  
Sequenzlernens mittels transkranieller  
Gleichstromstimulation des Kleinhirns mit geringer  
Stromdichte**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Clara Terlutter

aus Coesfeld

Magdeburg 2021

## Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Terlutter, Clara:

Die Modulierung des impliziten motorischen Sequenzlernens mittels transkranieller Gleichstromstimulation des Kleinhirns mit geringer Stromdichte - 2021.

52 Seiten, 8 Abbildungen, 2 Tabellen, 127 Quellen

**Kurzreferat:** Klavier oder Computer spielen sind Beispiele motorischer Fertigkeiten, die ohne das implizite Sequenzlernen nicht möglich wären. Bei dieser Lernform werden motorische Abläufe teils unbewusst gelernt und automatisch ausgeführt. Das Kleinhirn spielt dabei eine wichtige Rolle. Die nicht-invasive transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) stellt eine Methode dar, die das Potential hat, das Kleinhirn zu beeinflussen. Bedingt durch den methodischen Aufbau zeigten Studien, die bisher den Einfluss der tDCS des Kleinhirns auf das implizite Sequenzlernen untersucht haben uneinheitliche Ergebnisse. Mit dem Seriellen Reaktionszeittest wurde in dieser Studie das implizite motorische Sequenzlernen gemessen. Die Sequenzlänge, die alternierende Anordnung der Sequenzarten (repetiert und randomisiert) mit balancierten Zahlen der Sequenzarten, sowie die Darbietung eines räumlichen Stimulus ermöglichten, in Abgrenzung zu einigen bereits erfolgten Studien, das Untersuchen des Sequenzlernens. Durch eine signifikante Interaktion zwischen Sequenzart und Stimulation konnte gezeigt werden, dass die tDCS des Kleinhirns spezifisch das implizite motorische Sequenzlernen, aber nicht das allgemeine motorische Lernen beeinflusst. Die Befunde unterstützen die Hypothese, dass das Kleinhirn inhibitorisch auf das Sequenzlernen wirkt, und dass dies durch extern applizierte geringe Stromdichte beeinflusst werden kann.

**Schlüsselwörter:**

Prozedurales Lernen,

implizites motorisches Sequenzlernen,

Kleinhirn,

transkranielle Gleichstromstimulation,

Serieller Reaktionszeit-Test,

# Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	1
1.1	Lernen und Gedächtnis .....	1
1.1.1	Das prozedurale Lernen .....	2
1.1.2	Die Rolle des Kleinhirns beim prozeduralen Lernen.....	4
1.1.3	Messen des impliziten Sequenzlernens.....	5
1.2	Methoden zur nicht-invasiven Gehirn Stimulation .....	7
1.2.1	Funktionsweise von tDCS.....	8
1.2.2	tDCS des Cerebellums .....	11
1.3	ctDCS beim prozeduralen Lernen.....	12
1.4	Klinische Bedeutung der Kleinhirnstimulation.....	16
1.5	Ziele und Hypothesen.....	17
2	Material und Methoden .....	20
2.1	Versuchsdesign und unabhängige Variable .....	20
2.1.1	Stimulationsprotokoll.....	20
2.2	Abhängige Variable: Serieller Reaktionszeit-Test .....	22
2.3	Moderierende Variablen .....	24
2.3.1	Soziodemographische und medizinische Merkmale.....	24
2.3.2	Intelligenzquotient .....	25
2.3.3	Nebenwirkungen .....	25
2.4	Ablauf der Studie .....	26
2.5	Stichprobe .....	27
2.6	Biomathematische Methodik .....	28
3	Ergebnisse .....	30
3.1	Störeffekt der alternierenden Reihenfolge im SRT .....	30
3.2	Motorisches Lernen im SRT und Gruppenunterschied vor der Stimulation .....	32
3.3	Einfluss des Motorischen Lernens durch Kleinhirnstimulation .....	34
3.4	Nebenwirkungen durch tDCS.....	38
4	Diskussion.....	40
4.1	Sequenzlernen im Seriellen Reaktionszeit-Test.....	40

---

4.2	Der Einfluss der Kleinhirnstimulation auf das implizite motorische Sequenzlernen.....	42
4.3	Methodenkritik.....	46
4.3.1	Einfluss der Parameter der tDCS .....	48
4.4	Auftreten der Nebenwirkungen.....	49
4.5	Ausblick und Schlussfolgerung .....	50
5	Zusammenfassung .....	52
6	Literaturverzeichnis.....	53
7	Danksagung.....	64
8	Ehrenerklärung.....	65
9	Darstellung des Bildungsweges .....	66
10	Anlage .....	VIII
10.1	Tabellarischer Vergleich .....	IX
10.2	Informationsblatt für Probanden und Probandinnen.....	X
10.3	Einwilligungserklärung.....	XIV
10.4	Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung .....	XVI
10.5	Anamnesebogen.....	XVII
10.6	Nebenwirkungsfragebogen.....	XVIII

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema tDCS des Kleinhirns .....	22
Abbildung 3: Schema des Seriellen Reaktionszeit-Test.....	23
Abbildung 4: Jeweils ein Abschnitt (mit drei Blöcken) für die Messung des Ausgangsniveaus, sowie on- und offline Stimulation .....	24
Abbildung 5: Interaktion zwischen repetierter und randomisierter Sequenz zu den Sequenznummern 1 bis 4 vor der Intervention.....	32
Abbildung 6: Die repetierte und die randomisierte Sequenz im Vergleich in beiden Gruppen vor der Intervention A) mit den Reaktionszeiten B) mit der Genauigkeit.....	34
Abbildung 7: Die Reaktionszeiten der Sequenzarten für die Stimulationstypen A) während der Intervention B) nach der Intervention	36
Abbildung 8: Die Reaktionszeiten der Sequenzarten während und nach der Intervention A) für die Gruppe mit Kleinhirnstimulation B) für die Gruppe mit Scheinstimulation.....	38

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Stichprobe.....	28
Tabelle 2: Verteilung der Nebenwirkungen.....	39

---

## Abkürzungsverzeichnis

SRT	Serieller Reaktionszeit-Test
REP	Repetierte Sequenz
RAN	Randomisierte Sequenz
tDCS	englisch: transcranial direct current stimulation; deutsch: transkranielle Gleichstromstimulation
ctDCS	englisch: cerebellar transcranial direct current stimulation deutsch: cerebelläre transkranielle Gleichstromstimulation
HD-tDCS	High Definition tDCS
TMS	Transkranielle Magnetische Stimulation
CBI	englisch: Cerebellar Brain Inhibition deutsch: Kleinhirn-Hirn-Inhibition
ET	Essentieller Tremor
VIM	Ventraler Intermediärer Thalamuskern
fMRT	funktionseller Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
KAI	Kurztest für allgemeine informationspsychologische Basisgrößen
K <sub>k</sub>	Kurzspeicherkapazität
IQ	Intelligenzquotient
MEG	Magnetenzephalographie

# 1 Einführung

Wie man Computerspielen oder Fahrradfahren erlernt, kann man häufig nicht erklären. Die Abläufe dahinter entziehen sich unserem Bewusstsein. Dahinter verbirgt sich das implizite motorische Sequenzlernen. Ob diese Art von Lernen durch die nicht-invasive Stimulation des Kleinhirns moduliert werden kann, wurde in dieser Doktorarbeit untersucht. In den folgenden Abschnitten werden die allgemeinen Begriffe Lernen und Gedächtnis erklärt. Das prozedurale und das implizite motorische Sequenzlernen werden näher erläutert und die Beteiligung des Kleinhirns geklärt. Außerdem wird eine geeignete Methode vorgestellt, um das Sequenzlernen zu messen. Anschließend werden Verfahren der Gehirnstimulation erläutert und besonders die cerebelläre transkranielle Gleichstromstimulation (kurz: ctDCS) näher betrachtet. Danach werden aktuelle Studien, die das Sequenzlernen mittels ctDCS untersucht haben, vorgestellt. Abschließend wird ein Überblick der klinischen Nutzung der Kleinhirnstimulation gegeben, um einen Anwendungsbezug herzustellen.

## 1.1 Lernen und Gedächtnis

Unter dem Begriff Lernen wird der Prozess verstanden, neue Fähigkeiten, Wissen oder Verhalten zu erlangen (Clark & Martin 2018). Das Erlernte kann dann im Gedächtnis gespeichert und reproduziert werden (Clark & Martin 2018).

Auf mikroskopischer Ebene werden dabei Neuronen beziehungsweise neuronale Netzwerke je nach ihrer Aktivität reorganisiert (Hawkins et al. 1993). Dies wird als kortikale Plastizität bezeichnet, beschränkt sich aber nicht auf den Kortex, sondern ist im gesamten Gehirn zu finden. Auf zellulärer Ebene spricht man von synaptischer Plastizität: bei gesteigerter Aktivität des präsynaptischen Neurons kommt es zum prä- und postsynaptischen Umbau, um die Weiterleitung von Informationen zu fördern (Hawkins et al. 1993). Man bezeichnet es auch als Kurz- oder Langzeitpotenzierung, je nachdem wie lang die Veränderung anhält (Alger & Teyler 1976; Bliss & Lømo 1973). Kommt es zu einer Verminderung der Aktivität, wird auch die Stärke der synaptischen

Verbindung herabgesetzt. Dies bezeichnet man als Kurz- oder Langzeitdepression (Czternasty & Bruner 1975; Montarolo et al. 1988; Ito 1989). Plastizität kann also unmittelbar das Kurzzeitgedächtnis erzeugen oder durch strukturelle Veränderungen ein Langzeitgedächtnis generieren.

Inhaltlich kann das Langzeitgedächtnis in das deklarative beziehungsweise explizite und das nicht-deklarativen beziehungsweise impliziten Gedächtnis eingeteilt werden (Winograd 1975; Cohen & Squire 1980; Reber 2008). Im deklarativen Gedächtnis werden Fakten und Ereignisse gespeichert, während im nicht-deklarativen Gedächtnis Inhalte abgespeichert werden, die sich außerhalb des Bewusstseins befinden (Squire 1992; Reber 2008). Während das deklarative oder bewusste Wissen vor allem durch den medialen Temporallappen gespeichert wird, sind beim nicht-deklarativen Lernen verschiedene andere Netzwerke im Gehirn aktiv (Squire 1992; Gruber 2018; Reber 2008). In einigen bekannten Läsionsstudien wurde der Patient H.M. untersucht (Scoville & Milner 1957; Squire & Zola-Morgan 2011). Aufgrund einer schweren Epilepsie wurde bei ihm eine bilaterale Resektion des medialen Temporallappens durchgeführt, was zu einem Verlust der Bildung neuer deklarativer Gedächtnisinhalte führte (Scoville & Milner 1957; Squire & Zola-Morgan 2011). Unbeeinträchtigt blieben bei H.M. aber unter anderem die Fähigkeit des motorischen Lernens. Aus den Erkenntnissen dieser Studien konnten so andere Formen des Gedächtnisses, die unabhängig vom medialen Temporallappen agieren abgeleitet und als nicht-deklaratives Gedächtnis zusammengefasst werden (Squire & Zola-Morgan 2011). Diese Gruppe besteht daher aus heterogenen Lernformen, denen zum Beispiel das prozedurale Lernen zugerechnet wird (Squire 1992).

### 1.1.1 Das prozedurale Lernen

Prozedural Lernen bedeutet Handlungswissen zu erlangen (Squire 1992; Bak 2019). Das prozedurale Gedächtnis ist dabei ein Speicher für automatisch, beziehungsweise implizit abrufbare Fertigkeiten und Verhaltensroutinen (Willingham et al. 1989; Gruber 2018). Als Beispiele werden oft sportliche Fähigkeiten, wie Golfspielen (Gruber 2018), Fahrradfahren oder Klavierspielen genannt (Koziol & Budding 2012). Dabei macht der Mensch häufiger Fehler, wenn er/sie während der motorischen Leistung über den

Bewegungsablauf nachdenkt, statt diesen intuitiv auszuführen (Masters 1992). Das prozedurale Lernen erfordert meist Wiederholungen und zeigt sich dann in der Verbesserung der Ausführung einer Aufgabe (Koziol & Budding 2012; Korman et al. 2003; Willingham et al. 1989). Es wird zwischen der frühen Phase des Lernens unterschieden, die sich schon während die Aufgabe ausgeführt wird durch eine Verbesserung des Erlernten zeigt und einer späten Phase, die sich erst einige Tage nach dem Lernen darstellt (Korman et al. 2003). In dieser Studie wird die frühe Phase des prozeduralen Lernens untersucht. Das motorische Sequenzlernen wird von einigen Autoren als eine Form des prozeduralen Lernens verstanden (Gruber 2018), aber auch unabhängig davon definiert (Bak 2019; Janacsek et al. 2020). Beispiele des alltäglichen Lebens in denen Sequenzlernen benötigt wird sind Tanzen, Computerspielen oder das Smartphone benutzen (Janacsek et al. 2020). Eine Möglichkeit diese Lernform zu messen bietet der Serielle Reaktionszeit-Test (kurz: SRT), der auch in dieser Studie angewandt wurde (s. Abschnitt 1.1.3 und Abschnitt 2.2) (Nissen & Bullemer 1987). Um zu untersuchen, welche Areale des Gehirns beim Sequenzlernen beteiligt sind wurden einige Bildgebungsstudien durchgeführt, die den SRT genutzt haben (Janacsek et al. 2020; Hardwick et al. 2013). Dabei wurde während des Sequenzlernens vor allem eine Beteiligung des prämotorischen, des primären somatosensorischen, des primären motorischen Kortex, sowie des Kleinhirns festgestellt (Hardwick et al. 2013). In einer aktuellen Metaanalyse wurde die Aktivität der Basalganglien (Nucleus caudatus, Globus pallidus, Putamen) beim Sequenzlernen hervorgehoben (Janacsek et al. 2020). Darüber hinaus hat man in dieser Analyse auch eine erhöhte Aktivität im prämotorischen Kortex, sowie im Kleinhirn gesehen (Janacsek et al. 2020), wobei die Rolle des Kleinhirns hier kontrovers diskutiert wurde (Janacsek et al. 2020; Baetens et al. 2020). Das Netzwerk zwischen Kleinhirn, Basalganglien und Arealen des motorischen Kortex ist vor allem in der frühen Lernphase beim Sequenzlernen beteiligt, während in der späteren Phase die Aktivität des Kleinhirns ab- und die des motorischen Kortex zunimmt (Steele & Penhune 2010).

## 1.1.2 Die Rolle des Kleinhirns beim prozeduralen Lernen

Im 20. Jahrhundert wurden Koordination, Balance und motorische Sprachregulation als die Hauptfunktionen des Kleinhirns angesehen (Vercher & Gauthier 1988; Ackermann et al. 1992; Baillieux et al. 2008). Es folgten seitdem Studien, die weitere Funktionen des Kleinhirns belegten, z.B. in kognitiven und linguistischen Bereichen (Leiner et al. 1986; Baillieux et al. 2008).

Dass das Kleinhirn auch am motorischen Lernen beteiligt ist, gilt mittlerweile als wissenschaftlich bewiesen (De Zeeuw & Ten Brinke 2015; Torriero et al. 2007; Marr 1969). Ende des 20. Jahrhunderts wurden Läsionsstudien an Patienten mit Kleinhirnschädigungen, zum Beispiel mit ischämischen oder hämorrhagischen Infarkten, durchgeführt bei denen das implizite Sequenzlernen mit Hilfe des SRT gemessen wurde (Molinari 1997; Gómez-Beldarrain et al. 1998). Es zeigte sich eine Beeinträchtigung des prozeduralen Lernens durch die Kleinhirnläsion (Molinari 1997; Gómez-Beldarrain et al. 1998). In einer weiteren Läsionsstudie konnte auch gezeigt werden, dass eine Schädigung des Kleinhirns zwar das prozedurale Lernen (gemessen mit dem SRT), nicht aber das deklarative Lernen (gemessen mit dem „California learning verbal test“) beeinträchtigt (Quintero-Gallego et al. 2006). In neuronalen Bildgebungsstudien konnte diese Auffassung bestätigt werden (Matsumura et al. 2004).

Beim Motorischen Lernen spielt ein Netzwerk zwischen Kleinhirn, dem ventralen intermediären Thalamuskern (kurz: VIM) und Arealen des Motorkortex eine wichtige Rolle (Fang et al. 2016; Tani et al. 2014; Bostan et al. 2013; Middleton & Strick 2001). Der vorherrschende Mechanismus im Kleinhirn für motorisches Lernen besteht dabei in der Modulierung der neuronalen Feuerungsrate (De Zeeuw & Ten Brinke 2015). Dabei werden über efferente Fasern die Kleinhirnkerngehemmt und so die Aktivität der, von den Kernen ausgehenden, exzitatorischen Fasern, die in die kontralaterale Hirnregion führen moduliert (Itō 1984). Ein wichtiger Mechanismus bei diesem Vorgang ist die so genannte „Cerebellar Brain Inhibition“ (kurz: CBI) (Fernandez et al. 2018; Galea et al. 2009). CBI beschreibt, dass das Kleinhirn im Ruhezustand vermutlich durch die Purkinje Zellen eine inhibitorische

Wirkung auf den primären Motorkortex hat, wodurch motorische Funktionen moduliert werden (Fernandez et al. 2018; Galea et al. 2009; Ugawa et al. 1991).

### 1.1.3 Messen des impliziten Sequenzlernens

Der SRT, erstmals vorgestellt von Nissen und Bullemer 1987 (Nissen & Bullemer 1987), ist zu einer etablierten Methode geworden, um das motorische Sequenzlernen zu messen (Robertson 2007; Kiesel & Koch 2012). In dem Test wird eine repetierte Sequenz (kurz: REP) auf einem Bildschirm in Form von aufleuchtenden Kästchen präsentiert (Robertson 2007). Der/die Studienteilnehmer/in muss möglichst schnell eine passende Taste entsprechend des aufleuchtenden Kästchens drücken (Robertson 2007). Als Kontrast wird dem/der Proband/in ein- oder mehrmalig eine randomisierte Sequenz (kurz: RAN) präsentiert (Robertson 2007).

Das motorische Lernen ist im SRT implizit (Willingham et al. 1989). Es zeigt sich durch eine Abnahme der Reaktionszeiten während der REP, ohne dass die Probanden und Probandinnen sich über das Erlernen einer Sequenz bewusst sind (Willingham et al. 1989).

Zu beachten ist, dass bei dem Test zwischen generellem motorischen Lernen und motorischem Sequenzlernen unterschieden werden muss (Janacsek et al. 2015; Meier & Cock 2014). Wobei sich das erst Genannte in einer Verbesserung der Reaktionszeiten unabhängig von der REP oder der RAN zeigt. Das Sequenzlernen kann hingegen nur im Vergleich zwischen den Sequenzarten gemessen werden (Robertson 2007). Als Index für implizites motorisches Lernen können die kürzeren Reaktionszeiten während der REP im Vergleich zur RAN angegeben werden (Hoffmann & Koch 1997; Ferrucci et al. 2013; Jongkees et al. 2019). Ein weiterer Index ergibt sich durch die Interferenz der REP, nachdem eine RAN präsentiert wurde. Die RAN führt zu einer Verzögerung der Reaktionszeiten der REP, da diese automatisch ausgeführt wird (Ferrucci et al. 2013; Meissner et al. 2018).

Als Parameter, der das Lernen abbildet, wird in einem Großteil der Studien die Reaktionszeit angegeben (Ferrucci et al. 2013; Robertson 2007; Hoffmann & Koch 1997). Die Anzahl der Fehler während der Sequenz wird ebenfalls

gemessen und als Genauigkeit angegeben. Zur Auswahl eines geeigneten Paradigmas wurden in dieser Studie, die Parameter so gewählt, dass die Genauigkeit sehr hoch war, sodass die gemessenen Reaktionszeiten die Sequenz vollständig abbildeten und eine genauere Differenzierung zwischen der REP und der RAN ermöglichten.

Ein Vorteil des SRT gegenüber anderen Tests entsteht durch die relativ einfache Ausführung, sodass vor allem motorisches Sequenzlernen gemessen werden kann und Störfaktoren, wie die motorische Ausführung gering gehalten werden (Hardwick et al. 2013).

Um den SRT für diese Studie zu modifizieren, wurden verschiedene Varianten analysiert und die resultierenden Lernkurven verglichen (Ferrucci et al. 2013; Chrobak et al. 2015; Torriero et al. 2007; Gómez-Beldarrain et al. 1998). Ein Aspekt der zwischen den Studien variiert, ist die Anzahl der Items der REP, die zwischen fünf und 18 liegt (Hardwick et al. 2013). Um tatsächlich implizites Lernen zu messen, sollte die Sequenz länger als acht Items sein (Pollok et al. 2021). Einige vergleichbare Stimulationsstudien nutzten eine Sequenz bestehend aus zwölf Items (Jongkees et al. 2019; Ferrucci et al. 2013). Diese Anzahl wurde auch in dieser Studie verwendet.

Außerdem unterscheiden sich die verschiedenen SRT-Versionen bei der Anordnung der randomisierten Sequenz. So wurde in der Variante von Ferrucci und Kollegen (2013) nur einmalig eine RAN präsentiert. Dementgegen ordnete eine andere Studie die RAN und die REP in alternierender Reihenfolge an (Tzvi et al. 2014). In der Auswertung resultierten durch diese Anordnung zwei separate Lernkurven, die es ermöglichten, das motorische Sequenzlernen über die Zeit abzugrenzen. Durch die gleiche Anzahl an Blöcken mit RAN und REP, kann außerdem die statistische Aussagekraft gesteigert werden (Jongkees et al. 2019). Die alternierende Reihenfolge führt allerdings auch zu einer Erhöhung der bereits beschriebenen Störanfälligkeit.

Aus den genannten Gründen wurde in dieser Studie eine Abwandlung der Variante von Tzvi und Kollegen (2014) genutzt.

---

## 1.2 Methoden zur nicht-invasiven Gehirnstimulation

Es gibt verschiedene Arten der nicht-invasiven Gehirnstimulation (Rossini et al. 2015). Dazu gehören die transkranielle Gleichstromstimulation (kurz: tDCS) und die transkranielle magnetische Stimulation (kurz: TMS). Beide Methoden werden genutzt, um die Funktionen des Kleinhirns zu untersuchen (Ehsani et al. 2016; Priori et al. 2009; Fernandez et al. 2018; van Dun et al. 2017). Im Vergleich zu invasiver Stimulation müssen bei nicht-invasiver Stimulation die Strukturen unter der Elektrode, wie z.B. der Schädel, überwunden werden (Rossini et al. 2015).

Bei der TMS wird ein magnetisches Feld generiert, das zur Überschreitung eines Schwellenwerts führt und Aktionspotentiale in darunter liegenden Neuronen erzeugt (Sekino et al. 2006).

Bei tDCS wird der Schwellenwert zur Bildung von Aktionspotentialen nicht überschritten, da eine Depolarisation nicht schnell genug erzeugt wird (Nitsche et al. 2008). Stattdessen wird die Schwelle zur Entstehung herabgesetzt und damit die Wahrscheinlichkeit ein Aktionspotential zu generieren erhöht (Stagg et al. 2018; Nitsche & Paulus 2000). Man bezeichnet tDCS daher eher als Neuronen modulierende Methode (Nitsche et al. 2008). Bei der Kleinhirnstimulation findet tDCS vor allem in den Bereichen der motorischen, affektiven und kognitiven Funktionen Anwendung (van Dun et al. 2017)

Um motorische Funktionen zu untersuchen, eignen sich beide Varianten der nicht-invasiven Stimulation (Priori et al. 2009; van Dun et al. 2017). Für online Stimulationen, das heißt Stimulationen, die während eines Tests durchgeführt werden, wird auf Grund der einfacheren Handhabung aber tDCS als Methode bevorzugt (Priori et al. 2009).

Mit tDCS ist es außerdem einfacher eine Scheinstimulationsgruppe zu bilden, da bis auf leichtes Jucken oder Kribbeln der Haut, die Stimulation von dem/der Proband/in weniger wahrgenommen wird (Nitsche et al. 2008).

Sowohl TMS, als auch tDCS werden als relativ sichere Methoden der Hirnstimulation mit wenig Nebenwirkungen beschrieben (Bikson et al. 2016; Rossi et al. 2009). Jedoch wurden bei TMS einige schwere Nebenwirkungen, wie epileptische Anfälle registriert (Bikson et al. 2016; Rossi et al. 2009).

Aufgrund der aufgeführten Argumente wird in dieser Studie tDCS als Methode verwendet, um den Einfluss des Kleinhirns auf das motorische Lernen zu untersuchen.

### 1.2.1 Funktionsweise von tDCS

In den letzten 20 Jahren ist tDCS zu einem etablierten Werkzeug der neurowissenschaftlichen Forschung geworden, um die Erregbarkeit des Gehirns zu beeinflussen (Nitsche et al. 2011). Zwischen zwei Elektroden wird durch Stromfluss ein elektrisches Feld generiert. Eine Elektrode wird über einem definierten Gehirnareal platziert. Je nach Richtung des elektrischen Feldes, wird die Membran der darunter liegenden Neuronen depolarisiert oder hyperpolarisiert (Liebetanz 2002). Durch die Bildung eines negativen elektrischen Feldes zwischen Anode und Kathode wird der Schwellenwert zur Bildung eines Aktionspotentials herabgesetzt und die Wahrscheinlichkeit eines Neurons ein Aktionspotential zu generieren erhöht (Stagg et al. 2018; Nitsche & Paulus 2000). TDCS kann somit nur bereits aktive Neuronen modulieren (Woods et al. 2016). Dabei erhöht tDCS die spontane Feuerungsrate der Neuronen (Nitsche et al. 2008). Ein positives elektrisches Feld führt zur Verringerung der Bildung von Aktionspotentialen. Also führt anodale Stimulation zu einer Steigerung der Erregbarkeit von Neuronen und kathodale zu einer Senkung (Nitsche & Paulus 2000). Diese Veränderungen wurden auch in Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (kurz: fMRT) belegt: anodale Stimulation führte zu einer Steigerung der Aktivität des darunter liegenden Hirnareals (Jang et al. 2009), kathodale zu einer Abschwächung (Baudewig et al. 2001; Jang et al. 2009). Die Wirkung der Stimulation ist auch abhängig von der Ausrichtung der Neuronen zum elektrischen Feld: liegt die somato-dendritische Achse parallel zum elektrischen Feld wirkt es stärker exzitatorisch beeinflusst, bei einer antiparallelen Ausrichtung dagegen inhibitorisch (Kabakov et al. 2012). Steht der Vektor des elektrischen Feldes senkrecht zur somato-dendritische Achse,

induziert dies keine Polarisation des neuronalen Zellkörpers, sondern verändert die orthodrome Antwort, also die Reaktion in die Erregungsrichtung des Neurons, die dann einen Effekt auf die Afferenzen haben könnte (Bikson et al. 2004). So ist die Wirkung von tDCS auch von der Zellmorphologie abhängig (Chan & Nicholson 1986).

Die neurobiologischen Effekte die tDCS verursacht sind vielfältig. Dazu gehört die Beeinflussung verschiedener Neurotransmitter, wie Dopamin, Acetylcholin und Serotonin, von Ionenkanälen, wie Natrium- und Calcium-Kanälen oder neuronalen Rezeptoren (Medeiros et al. 2012). In einer Studie wurden Medikamente genutzt, um die jeweils zu untersuchenden Strukturen zu blockieren: mit Carbamazepin spannungsabhängige Natrium-Kanäle, Flunarizin blockiert Calcium Kanäle und Dextromethorphan wirkt als N-Methyl-D-Aspartat-(kurz: NMDA-)Rezeptorantagonist. Hier wurde festgestellt, dass bei kurzer anodaler tDCS (4 Sekunden) spannungsabhängige Natrium- und Calcium-Kanäle aktiviert werden, NMDA-Rezeptoren aber nicht beeinflusst werden (Nitsche, Fricke et al. 2003). Im Vergleich mehrerer Studien zur Wirkung von tDCS haben Stagg und Nitsche (2011) festgestellt, dass tDCS während der Stimulation das Membranpotential verändert, aber nicht die synaptische Plastizität. Nach der Stimulation (offline) tragen verschiedene Mechanismen zum Effekt von tDCS bei: Eine Stimulation von ca. 13 Minuten führt, bei Blockade von NMDA-Rezeptoren, zur Aufhebung des Effekts von anodaler tDCS (Liebetanz 2002; Nitsche, Fricke et al. 2003). Da durch NMDA-Rezeptoren Plastizität generiert wird, die wiederum den Mechanismus des Lernens darstellt, deuten die Studien bei längerer Stimulation auf eine Beeinflussung des Lernens durch tDCS hin. Außerdem wurde festgestellt, dass die Aktivität von Gamma-Amino-Buttersäure-(kurz: GABA-)Interneurone bei anodaler Stimulation gesteigert ist (Nitsche et al. 2005). Blockiert man die Rezeptoren von Dopamin D2 wird die Wirkung von anodaler tDCS aufgehoben. Blockiert man aber beide Dopamin Rezeptoren D1 und D2 ist keine Änderung des Effekts messbar, so dass vermutet wird, dass das Verhältnis von D1 zu D2 die Stimulation beeinflussen kann (Monte-Silva et al. 2009). Erhöht man die Wirkung von Acetylcholin (durch Rivastigmin) wird die Wirkung von anodaler tDCS verringert (Kuo et al. 2007). Die Entstehung von Plastizität wird von glutamatergen und GABAergen Synapsen, sowie den

Katecholaminen Acetylcholin und Serotonin beeinflusst (Stagg & Nitsche 2011). Die langfristige Wirkung von kathodaler tDCS ist abhängig von glutamatergen Synapsen und Interneuronen, und der Effekt wird moduliert durch Dopamin, Acetylcholin und Serotonin (Stagg & Nitsche 2011).

Studien, die tDCS als Werkzeug nutzten, variieren in ihren Ergebnissen teilweise sehr stark, sodass Faktoren, die die Stimulation beeinflussen könnten, berücksichtigt werden müssen (Li et al. 2015). Li und Kollegen (2015) diskutierten dabei unter anderem interindividuelle Unterschiede, wie den individuellen anatomischen Aufbau des Gehirns, dem psychologischen Status und auch den unterschiedlichen genetischen Variablen (Li, Uehara, & Hanakawa 2015). Dazu gehören auch interindividuelle Variablen die den Stromfluss beeinflussen, wie die Haardicke als Isolator, aber auch Schweiß als Stromleiter (Horvath et al. 2014). Ein weiterer Aspekt ist, dass der Einfluss von tDCS, je nach motorischer Grundvoraussetzung variiert: in einer Studie, die den Einfluss von tDCS auf die Koordination von Fingerbewegungen untersucht hat, ist eine Verbesserung bei musikalisch ungeübten Probanden oder Probandinnen festgestellt worden, während die Klavier spielende Gruppe sich sogar verschlechterte (Furuya et al. 2014). Horvath und Kollegen (2014) weisen in ihrem Review auf mehrere Studien hin, die nachgewiesen haben, dass durch kognitive oder motorische Aufgaben, die Wirkung der Stimulation auch negativ beeinflusst oder der Effekt sogar aufgehoben werden kann. Daher unterscheidet man Studien mit online und offline tDCS (van Dun et al. 2016). Online tDCS bedeutet, dass der Effekt der tDCS während der Stimulation gemessen wird (van Dun et al. 2016). Offline bedeutet, dass die tDCS vor oder zwischen den Messungen erfolgt. Der genaue Effekt ist dabei noch nicht geklärt (van Dun et al. 2016).

Auch die Parametereinstellungen des tDCS-Geräts könnten das Ergebnis beeinflussen. Dazu gehören die Stromstärke mit der resultierenden Stromdichte, die Platzierung der Elektroden und die Dauer der Stimulation (Bikson et al. 2016). Bei der Verwendung der tDCS variiert die genutzte Stromstärke bei den meisten Studien zwischen 1 und 2 mA (Nitsche & Paulus 2011; Ferrucci et al. 2015; Bikson et al. 2016). Bei Elektroden mit einer Fläche von 12 bis 35 cm<sup>2</sup> werden entsprechend der Stromstärke, Stromdichten

zwischen 0,029 und 0,08 mA/cm<sup>2</sup> generiert (Nitsche & Paulus 2011; Bikson et al. 2016). Die Stimulationsdauer liegt zwischen 10 und 40 Minuten (Nitsche & Paulus 2011; Bikson et al. 2016). Da diese bisher genutzten Parameter als sicher gelten (Bikson et al. 2016; Almousa et al. 2018) wurden sie auch in dieser Studie nicht überschritten.

## 1.2.2 tDCS des Cerebellums

Die nicht-invasive tDCS wurde bereits in vielen Studien genutzt, um die Funktionen des Kleinhirns zu untersuchen (Grimaldi, Argyropoulos et al. 2014; Oldrati & Schutter 2018; van Dun et al. 2016). Dabei wurde die funktionelle Konnektivität zum Motorkortex, motorisches und visumotorisches Lernen, kognitive Funktionen, wie das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit untersucht (van Dun et al. 2017). Es wurde gezeigt, dass motorische Fähigkeiten signifikant stärker beeinflusst werden, als kognitive (Oldrati & Schutter 2018).

Wie in Abschnitt 1.2.1 beschrieben, wird der Effekt von tDCS durch mehrere Faktoren beeinflusst. Aufgrund der anatomischen Unterschiede zwischen Kortex und Cerebellum müssen bei ctDCS weitere Faktoren berücksichtigt werden. Die Neuronen des Cerebellums sind morphologisch sehr divers, sodass die Reaktion auf die Polarisierung in unterschiedlichen Zelltypen variieren kann. Der Haupteffekt der Stimulation entsteht durch die Aktivierung von Purkinje Zellen (Galea et al. 2009). Das Soma von Purkinje Zellen wird durch einen Stromfluss, ausgehend von der Pia mater in Richtung der Ventrikel (gezeigt bei einem isolierten Kleinhirn einer Schildkröte) depolarisiert (Chan & Nicholson 1986). Bei demselben Versuchsaufbau reagieren Sternzellen in der Schicht distal zur Pia mater ähnlich wie Purkinje Zellen, während die Sternzellen in der Schicht proximal zur Pia weniger auf die Polarisierung reagieren (Chan & Nicholson 1986). Vermutet wird außerdem ein Einfluss auf die Glia-Zellen des Kleinhirns (Ruohonen & Karhu 2012). Durch die komplexe Faltung des Kleinhirns, variieren die Neuronen in ihrer Orientierung zur Schädeloberfläche, sodass unterschiedliche Polarisierungsprofile entstehen (Rahman et al. 2014). Je nach Winkel der somato-dendritischen Achse zum elektrischen Feld kann die Membranpolarisierung des Somas in Stärke und Polarität variieren, sodass ein

Teil der Neuronen depolarisiert, ein anderer hyperpolarisiert wird (Rahman et al. 2014). Dieser Effekt führt zur kontrovers diskutierten Überlegung, ob anodale und kathodale Stimulation des Cerebellums, wie bei der tDCS des Kortex, einen gegensätzlichen Effekt auf die Polarisation der Neuronen haben (Oldrati & Schutter 2018; Galea et al. 2009).

Die Stimulation über einer Hemisphäre des Cerebellums führt zur Inhibition von motorischen Potentialen des kontralateralen sensomotorischen Kortex (Ugawa et al. 1991), sodass in dieser Studie bei rechtshändiger Durchführung des Tests eine Stimulation über der rechten Kleinhirnhemisphäre erfolgte. Der Effekt entsteht durch die Aktivierung der Purkinje Zellen, die die tiefen Kleinhirnerne hemmen, die wiederum eine exzitatorische Verbindung über den ventralen Thalamus zum Motorkortex haben (Daskalakis et al. 2004; Pinto & Chen 2001). Dabei wird angenommen, dass CBI (s. Abschnitt 1.1.2) durch anodale Stimulation verstärkt und durch kathodale geschwächt wird (Galea et al. 2009). Diese Vermutung würde die These von Pope und Miall (2012) stützen, dass durch kathodale Stimulation die Purkinje Zellen gehemmt werden, deren negativer Einfluss auf die Kleinhirnerne aufgehoben wird und diese wiederum eine Verstärkung des cerebello-kortikalen Netzwerks erzeugen. Mit dieser Überlegung wurden in zwei Studien mit kathodaler Kleinhirnstimulation die positiven Verhaltenseffekten begründet (Pope & Miall 2012; Ballard et al. 2019). Auf der anderen Seite gibt es aber zahlreiche Studien, die durch anodale Stimulation des Kleinhirns positive Verhaltenseffekte gemessen haben (Ferrucci et al. 2013; Ehsani et al. 2016; Galea et al. 2011; Liebrand et al. 2020). Auch negative Effekte oder das Fehlen eines Effekts bei anodaler oder kathodaler ctDCS wurden beschrieben (Wessel et al. 2021; Rauscher et al. 2020; Jongkees et al. 2019; Verhage et al. 2017). Die unterschiedlichen Studienergebnisse zeigen, dass die genaue Wirkung der ctDCS noch nicht geklärt ist.

### 1.3 ctDCS beim prozeduralen Lernen

Dass tDCS zur Beeinflussung von neuronalen Transmittern und Rezeptoren führt wurde in Abschnitt 1.2.1 dargestellt. Dabei sind unter anderem der NMDA-Rezeptor aber auch das GABAerge System im zentralen

Nervensystem an der Bildung synaptischer Plastizität beteiligt, wodurch Lernen ermöglicht wird (s. Abschnitt 1.1). Es kann also geschlossen werden, dass tDCS zu Veränderungen beim Lernen beitragen könnte. Das Kleinhirn ist am prozeduralen Lernen beteiligt (s. Abschnitt 1.1.2), so dass sich bereits mehrere Studien mit der Fragestellung beschäftigt haben, inwieweit es durch tDCS beeinflussbar ist.

Galea und Kollegen haben 2011 eine der ersten Studien veröffentlicht, in der analysiert wurde, wie ctDCS das prozedurale Lernen beeinflusst (Galea et al. 2011). Dabei wurde das adaptive Lernen, eine Form des prozeduralen Lernens, untersucht (Galea et al. 2011). Anodale ctDCS wurde online mit 2 mA und einer Stromdichte von  $0,08 \text{ mA/cm}^2$  über der rechten Kleinhirnhemisphäre für 15 Minuten appliziert. Die Stimulation führte zu einer Reduktion der Fehleranzahl während des Tests, im Vergleich zur Scheinstimulation (Galea et al. 2011).

Die erste Studie, in der der SRT während der ctDCS verwendet wurde, um motorisches Sequenzlernen zu untersuchen, ist von Ferrucci und Kollegen 2013 veröffentlicht worden. Der SRT bestand aus zwölf Blöcken mit einer Sequenz aus zwölf Items, die zwei Mal wiederholt wurden (Ferrucci et al. 2013). Nur der zehnte Block bestand aus einer randomisierten Sequenz. Stimuliert wurde offline mit 2 mA anodaler ctDCS für 20 Minuten bei einer Elektrodenfläche von  $35 \text{ cm}^2$  und einer Stromdichte von  $0,057 \text{ mA/cm}^2$  (Ferrucci et al. 2013). Da der Test beidhändig durchgeführt wurde, hat man die Elektroden über der Mitte des Kleinhirns platziert. Alle Probanden und Probandinnen wurden in einem Abstand von einer Woche sowohl stimuliert, als auch scheinstimuliert (Ferrucci et al. 2013). Als Ergebnis wurden signifikant schnellere Reaktionszeiten von Block eins bis acht der ctDCS-Gruppe im Vergleich zur Scheinstimulationsgruppe gesehen (Ferrucci et al. 2013). Eine Verbesserung des impliziten motorischen Sequenzlernens durch ctDCS begründeten Ferrucci und Kollegen (2013) durch eine signifikant langsamere Reaktionszeit von Block zehn (randomisierte Sequenz) in der Stimulationsgruppe im Vergleich zur Scheinstimulationsgruppe, da die zuvor gelernte REP das Ausführen einer anderen, RAN stören würde.

Eine weitere Studie, die eine Variante des SRT genutzt hat, wurde von Ehsani und Kollegen (2016) durchgeführt. Hier wurde ein Farbübereinstimmungstest, der dem SRT nachempfunden war, verwendet. Als Stimulus erschien eine Farbe, die einer Taste auf der Tastatur entspricht. Der Test bestand aus zehn Blöcken von denen Block eins und zwei als Ausgangsniveau vor der Stimulation dienten (Ehsani et al. 2016). Außer in Block fünf und sechs, die eine randomisierte Sequenz enthielten, wurde eine aus acht Items bestehende Sequenz bei jedem Block zehn Mal wiederholt (Ehsani et al. 2016). Während Block drei bis zehn wurde mit 2 mA anodaler ctDCS für 20 Minuten stimuliert (Ehsani et al. 2016). Die Elektrode mit einer Oberfläche von 25 cm<sup>2</sup> befand sich, bei rechtshändiger Nutzung des Tests, über der rechten Kleinhirnhemisphäre und generierte eine Stromdichte von 0,08 mA/cm<sup>2</sup> (Ehsani et al. 2016). Die Reaktionszeiten der Probanden und Probandinnen, die stimuliert wurden, unterschieden sich nicht signifikant von denen mit Scheinstimulation (Ehsani et al. 2016). Es wurde aber eine signifikante Reduktion der Fehlerrate durch tDCS festgestellt (Ehsani et al. 2016).

Ein Artikel aus dem Jahr 2019 beschreibt einen weiteren Versuch in dem der SRT genutzt wurde (Jongkees et al. 2019). Der Test bestand aus 13 Blöcken von denen Block zwei bis sechs und acht bis zwölf eine sich zehn Mal wiederholende Sequenz aus zwölf Items zeigte, während die anderen Blöcke eine zufällige Abfolge wiedergaben (Jongkees et al. 2019). Vor Beginn des Tests wurden 120 Items zufällig abgespielt, um ein Ausgangsniveau zu erzeugen (Jongkees et al. 2019). Während der 13 Blöcke wurde entweder mit anodaler oder kathodaler tDCS über der Mitte des Kleinhirns mit jeweils 1 mA oder mit Scheinstimulation für 20 Minuten stimuliert (Jongkees et al. 2019). Die Elektrodenoberfläche von 35 cm<sup>2</sup> führte zu einer Stromdichte von 0,029 mA/cm<sup>2</sup>. Jongkees und Kollegen (2019) haben insgesamt keinen signifikanten Unterschied in den Reaktionszeiten zwischen den Gruppen nachweisen können. In Block zwei zeigten sich aber bei anodaler ctDCS signifikant langsamere Reaktionszeiten im Vergleich zur Scheinstimulation, die allerdings nicht sequenzspezifisch waren (Jongkees et al. 2019). Dieser Unterschied wurde im Verlauf des Tests immer geringer (Jongkees et al. 2019). Ein 24 Stunden nach der Stimulation durchgeführter SRT zeigte aber erneut langsamere (wenn auch nicht signifikant langsamere) Reaktionszeiten

durch anodale ctDCS (Jongkees et al. 2019). Jongkees und Kollegen (2019) diskutierten in ihrer Veröffentlichung unter anderem das Design ihres Paradigmas und empfahlen in weiteren Studien eine gleiche Anzahl an REP und RAN für eine stärkere statistische Aussagekraft zu verwenden.

In einigen Studien wurde die Auswirkung von ctDCS auf den SRT bei explizitem motorischen Sequenzlernen untersucht. In der Studie von Ballards und Kollegen (2019) wurde offline mittels 2 mA anodaler oder kathodaler High Definition-tDCS (kurz: HD-tDCS) stimuliert und mit Scheinstimulation verglichen (Ballard et al. 2019). Bei HD-tDCS werden mehrere kleinere Elektroden genutzt, um eine lokalere Stimulation des Kleinhirns zu erreichen (Ballard et al. 2019). Der SRT enthielt sechs Blöcke mit RAN und neun mit REP (aus sechs Items) in wechselnder Abfolge. Bei den Reaktionszeiten zeigte sich zwischen den Gruppen kein Unterschied. Eine marginal signifikant höhere Reduktion der Fehler ergab sich für die Gruppe mit kathodaler ctDCS im Vergleich zu Scheinstimulation. Beim Vergleich von kathodaler und anodaler Stimulation wurden signifikant schnellere Reaktionszeiten bei der kathodalen Stimulation berechnet (Ballard et al. 2019). Ballards und Kollegen (2019) beschrieben also einen polarisationsabhängigen Effekt auf das Kleinhirn.

Eine weitere kürzlich veröffentlichte Studie hat die Auswirkung von anodaler online ctDCS, tDCS des Motorkortex und von Scheinstimulation auf das Sequenzlernen im SRT geprüft (Liebrand et al. 2020). Stimuliert wurde mit 2 mA und Elektroden von 3x3 cm (Stromdichte 0,11 mA/cm<sup>2</sup>) für 20 Minuten während des SRT. Die Sequenzarten im SRT waren in alternierender Reihenfolge angeordnet (REP: 120 Items; RAN: 80 Items). Die REP bestand aus acht Items. Nach dem SRT wurde ein Test durchgeführt, bei dem der/die Proband/in die einzelnen Items der Sequenz vorhersagen sollte. In der Mitte des SRT wurde eine Verbesserung der Reaktionszeiten durch anodale ctDCS registriert. Auch bei dem Vorhersage-Test zeigte die Gruppe mit Kleinhirnstimulation eine bessere Leistung. Während des Tests wurde eine fMRT aufgenommen. Hier zeigte sich, dass bei der Scheinstimulation, durch eine disynaptische Verbindung, das Kleinhirn durch das Putamen während des SRT gehemmt wurde. Dieser Effekt war bei der Kleinhirnstimulation

abgeschwächt. Liebrand und Kollegen (2020) diskutierten, dass durch die Abschwächung der Inhibition des Kleinhirnes motorisches Lernen gestärkt wird.

Zur besseren Übersicht wurde in der Anlage, durch eine Tabelle, die methodischen Daten und Ergebnisse der Studien, die die Auswirkungen von anodaler ctDCS auf das implizite motorische Sequenzlernen untersucht haben, vergleichend dargestellt (s. Abschnitt 10.1).

## 1.4 Klinische Bedeutung der Kleinhirnstimulation

Eine Motivation der Untersuchung der tDCS des Cerebellums stellt die potentielle klinische Nutzbarkeit dar. Das Kleinhirn ist an zahlreichen Erkrankungen beteiligt. Zu den bekannten Beispielen gehören Ataxie, Dystonie, der Essentielle Tremor (kurz: ET), Parkinson und Epilepsie (Miterko et al. 2019). Sowohl bei Patienten und Patientinnen mit Tremor (ET oder durch Parkinson verursacht), als auch mit Dystonien ist die tiefe Hirnstimulation eine etablierte Therapieoption geworden (Miterko et al. 2019). Eine Struktur, die bei therapierefraktärem Tremor angesteuert wird, ist der VIM (Anderson et al. 2011; Akram et al. 2018). Das Kleinhirn ist mit dem VIM direkt über ein cerebello-thalamo-kortikales Netzwerk verbunden. Außerdem bestätigten nachgewiesene Pathologien der Purkinje Zellen des Kleinhirns bei Patienten und Patientinnen mit ET eine Beteiligung an der Erkrankung (Louis 2018; Lai et al. 2019; Akram et al. 2018). Ob eine tiefe Hirnstimulation des Kleinhirns ähnliche Effekte hat, ist unter Berücksichtigung aktueller Forschungsergebnisse nicht bekannt (Miterko et al. 2019). Untersuchungen von Patienten und Patientinnen mit ET, bei denen das Kleinhirn mittels tDCS stimuliert wurde, zeigten kontroverse Ergebnisse (Gironell et al. 2014; Grimaldi, Oulad Ben Taib et al. 2014). So kam es aber bei einer Studie nach tDCS von Kleinhirn und motorischem Kortex zu einer Reduktion der Tremoramplitude (Grimaldi, Oulad Ben Taib et al. 2014). Bei Patienten und Patientinnen mit ET ist auch das motorische Lernen beeinträchtigt (Shill et al. 2009), sodass die Wirkung von ctDCS auf das prozedurale Lernen auch Bedeutung für die klinischen Forschung hat.

Eine Anwendung von ctDCS wurde auch bei anderen Erkrankungen getestet (Miterko et al. 2019). Bei cerebellärer Ataxie konnte durch anodale ctDCS die Amplitude von Dehnungsreflexen mit langer Latenz verringert werden (Grimaldi & Manto et al. 2013). In einer Studie von Ferrucci und Kollegen (2016) wurde eine Verbesserung der Levodopa-provozierten Dyskinesie bei Parkinson durch tDCS erreicht. Eine Studie, in der untersucht wurde, ob anodale ctDCS eine Verbesserung beim Sequenzlernen von Patienten und Patientinnen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom erreichen kann, zeigte hingegen keine Effekte durch die Stimulation (Deroost et al. 2018).

Die Gehirnstimulation als therapeutische Option in der Rehabilitation nach einem Schlaganfall wurde ebenfalls diskutiert (Miterko et al. 2019). Nach einem Kleinhirninfrakt zeigten Versuche mit tiefer Hirnstimulation am Mausmodell eine Verbesserung der Langzeitpotenzierung und mikrostrukturellen Plastizität im Bereich um die Läsion (Cooperrider et al. 2014). Mittels tDCS des motorischen Kortex konnte eine Verbesserung der motorischen Funktion erreicht werden (Schlaug et al. 2008). Die motorische Leistung nach einem Schlaganfall hängt auch mit dem Kleinhirn beziehungsweise der Verbindung über den cerebello-thalamo-kortikalen Signalweg zusammen (Schulz et al. 2017), sodass eine potentielle Modulierung der motorischen Leistung durch ctDCS geprüft werden müsste.

## 1.5 Ziele und Hypothesen

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass das Kleinhirn für das prozedurale Lernen entscheidend ist (s. Abschnitt 1.1.2). Ein bereits etablierter Test, um das prozedurale beziehungsweise das implizite Sequenzlernen zu messen, ist der SRT (s. Abschnitt 1.1.3). Um die Leistung beim motorischen Sequenzlernen zu beeinflussen, könnte die ctDCS eine geeignete, nicht-invasive und nebenwirkungsarme Methode darstellen (s. Abschnitt 1.2). In Abschnitt 1.3 wurde gezeigt, dass nur wenige Studien das implizite Sequenzlernen mittels ctDCS gemessen haben. Die Ergebnisse stellen sich sehr heterogen dar. Es wurden durch anodale ctDCS sowohl eine Verbesserung als auch Verschlechterung des Sequenzlernens gezeigt, sodass diese Studie zunächst der Frage nachgehen soll, ob das implizite

Sequenzlernen durch ctDCS tatsächlich beeinflusst werden kann. Bisher wurden Varianten des SRT genutzt, in denen die REP im Vergleich zur RAN deutlich überpräsentiert wurde (vgl. Abschnitt 1.3.). Eine gleiche Verteilung und Anordnung würde die statistische Aussagekraft verstärken (Jongkees et al. 2019). Daher wurde in dieser Studie eine Variante des SRT mit REP und RAN in gleicher Anzahl gewählt und in alternierender Reihenfolge angeordnet. Um tatsächlich implizites Lernen zu messen wird eine REP mit mehr als acht Items benötigt (Pollok et al. 2021). Einige der vergleichbaren Studien nutzten weniger (Ehsani et al. 2016; Liebrand et al. 2020) und können daher nicht sicher als Studien, die das implizit Sequenzlernen messen, bezeichnet werden. In dieser Studie wird daher eine REP aus zwölf Items präsentiert.

Die bereits erfolgten Studien versäumten außerdem zu untersuchen, ob sich eine Veränderung der Reaktionszeit beziehungsweise der Genauigkeit nur auf Grund des gegensätzlichen Verhaltens des jeweils anderen Parameters zeigte (Ferrucci et al. 2013; Ehsani et al. 2016; Ballard et al. 2019). In dieser Studie sollte daher ein eindeutiger Ausschluss einer Reaktionszeit-Genauigkeits-Verzerrung erfolgen.

Die Lokalisation der Stimulationselektroden wurde je nachdem, ob beide, oder nur eine Hand im SRT aktiv waren gewählt, sodass nur zwei der oben genannten Studien (ausgenommen HD-tDCS) das Kleinhirn ipsilateral stimuliert haben (Ehsani et al. 2016; Liebrand et al. 2020). Da so andere Bereiche des Kleinhirns stimuliert werden als bei der mittigen Platzierung der Elektroden sollte mit dieser Studie ein weiter Beitrag zur ipsilateralen Kleinhirnstimulation geliefert werden.

Aus der Analyse der aktuell vorhandenen Studien (s. Abschnitt 1.3) haben wir folgende Hypothese formuliert:

Die anodale transkranielle Gleichstromstimulation des Kleinhirns mit einer geringen Stromdichte moduliert das implizite Sequenzlernen, was durch eine Veränderung der Reaktionszeiten im Seriellen Reaktionszeit-Test wiedergespiegelt wird.

Daher ist das Ziel dieser Studie, die Reaktionszeiten und die Genauigkeit des SRT zu analysieren und daraus auf den Lernerfolg der Stimulationsgruppe im Vergleich zur Scheinstimulationsgruppe schließen zu können.

## 2 Material und Methoden

Um die in Abschnitt 1.5 aufgestellte Hypothese zu verifizieren, wurde in der vorliegenden Arbeit eine experimentelle Studie mit gesunden Probanden und Probandinnen durchgeführt. In diesem Kapitel werden die verwendeten Untersuchungsinstrumente, -materialien und der methodische Ablauf vorgestellt. Zunächst werden das Versuchsdesign und die unabhängigen Variablen beschrieben (Abschnitt 2.1). Im Folgenden (Abschnitt 2.2) wird die abhängige Variable dargestellt. Anschließend werden die moderierenden Variablen (Abschnitt 2.3) erklärt. Es folgt eine Erläuterung des Studienablaufs (Abschnitt 2.4) und abschließend eine Darstellung der Stichprobe (Abschnitt 2.5).

### 2.1 Versuchsdesign und unabhängige Variable

Das Studiendesign war eine randomisiert kontrollierte Studie, die einfach verblindet durchgeführt wurde, sodass die Gruppenzugehörigkeit zur Stimulations- oder Scheinstimulationsgruppe nur dem Testleiter bekannt war. Bei den unabhängigen Variablen wurden zwei Innersubjektfaktoren und ein Zwischensubjektfaktor unterschieden. Zu den Innersubjektfaktoren gehörten die *Sequenzart* (REP/RAN), die *Zeit* (Block 1 bis 9), die *Abschnitte* im SRT (während/nach) und die Sequenznummer (1 bis 4). Der Zwischensubjektfaktor war die *Stimulation* (ctDCS/Scheinstimulation).

#### 2.1.1 Stimulationsprotokoll

Zur Gleichstromstimulation des Kleinhirns wurde der neuroConn DC Plus Stimulator (neuroConn GmbH, Illmenau, Deutschland) verwendet. Mehrere Studien, die ctDCS durchgeführt haben wurden analysiert, um die optimalen Parameter-Einstellungen auszuwählen. Das Review von Ferrucci und Kollegen (2015) gab dazu einen Überblick: Für die Elektroden wurde am häufigsten eine Größe von 25 oder 35 cm<sup>2</sup> gewählt. Die Lokalisation der Anode erfolgte meist über der ipsilateralen Kleinhirnhemisphäre und die der Kathode über dem Buccinator oder der Schulter. Es wurde für 15 bis 25 Minuten mit 1 bis 2 mA stimuliert (Ferrucci et al. 2015). Um eine

Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Studie zu ermöglichen, wurde sich an den häufig verwendeten Parametern orientiert. Die Elektroden, wurden in der Größe 7x5 cm (35 cm<sup>2</sup>) gewählt und in die von 0,9 % NaCl Lösung getränkten Schwämme gesteckt. Die Anode wurde 1-2 cm unter dem Inion und 3-4 cm rechts davon über der rechten, ipsilateralen Kleinhirnhemisphäre platziert (s. Abbildung 1) (Ugawa et al. 1995; Galea et al. 2011; Herzfeld et al. 2014). Auf dem Musculus deltoideus der rechten Schulter wurde die Kathode befestigt (Ferrucci et al. 2013; Ferrucci et al. 2008; Pope & Miall 2012). Das Gerät wurde mit 2 mA eingestellt. Das entspricht einer Stromdichte von 0,057 mA/ cm<sup>2</sup>. Die gewählte Stromstärke war somit höher als in einigen vorangegangenen Studien (Röhner et al. 2018), um eine höhere Wirksamkeit bei dennoch geringen Nebenwirkungen zu erzielen (Nitsche, Liebetanz et al. 2003). Die Stromstärke wurde innerhalb von 15 Sekunden gesteigert, danach wurde für 15 Minuten stimuliert und dann innerhalb von 15 Sekunden wieder heruntergefahren (Ferrucci et al. 2015). Die langsame Steigerung der Stromstärke sollte dabei Nebeneffekte wie Juckreiz verringern (Nitsche et al. 2008). Bei der Scheinstimulation wurde das Gerät ebenfalls hochgefahren, es wurde für 30 Sekunden stimuliert und wieder runtergefahren. Dadurch konnte ein leichter Juckreiz unter der Elektrode entstehen, sodass eine Verblindung der Probanden und Probandinnen gewährleistet werden konnte (Nitsche et al. 2008).

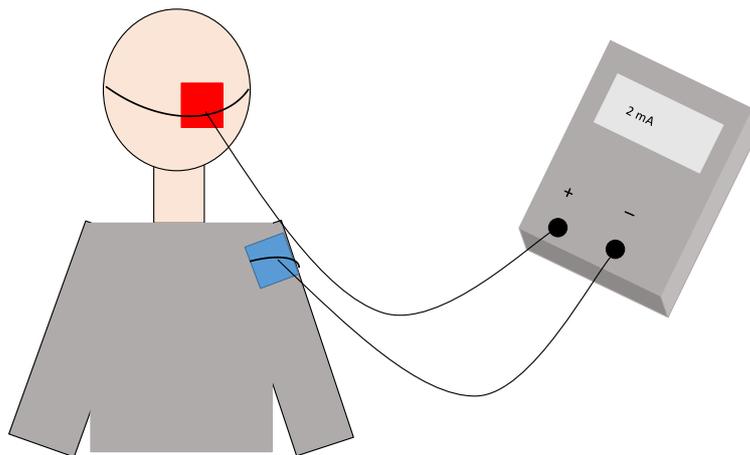


Abbildung 1: Schema tDCS des Kleinhirns

## 2.2 Abhängige Variable: Serieller Reaktionszeit-Test

Der SRT wurde als Methode zum Messen des impliziten Sequenzlernens genutzt. Die Aufgabe wurde mit Hilfe der Software Presentation (Neurobehavioral System, USA) visualisiert. Dem/der Proband/in wurden auf einem Bildschirm vier schwarz umrandete Kästchen dargeboten, die in unterschiedlicher Reihenfolge rot aufleuchteten (s. Abbildung 2). Die Aufgabe bestand darin, die entsprechende Taste auf einer Tastatur (z.B. 1,3,2,4,...) möglichst schnell und akkurat zu drücken. Dafür nutzte der/die Proband/in vier Finger der rechten Hand (den Daumen ausgenommen), die auf der Tastatur ruhen sollten. Der Test wurde nach einem Interstimulusintervall von 700 Millisekunden fortgesetzt, sobald eine Taste gedrückt wurde oder 1,2 Sekunden abgelaufen waren. Drückte der/die Proband/in in dieser Zeit keine Taste wurde es als verpasst registriert. Dabei wurden die richtigen, verpassten und falschen Tastendrucke registriert. Beim richtigen Tastendruck wurde die Reaktionszeit als abhängige Variable gespeichert. Als weitere abhängige Variable wurde die Genauigkeit registriert, also wie oft der Tastendruck richtig war.

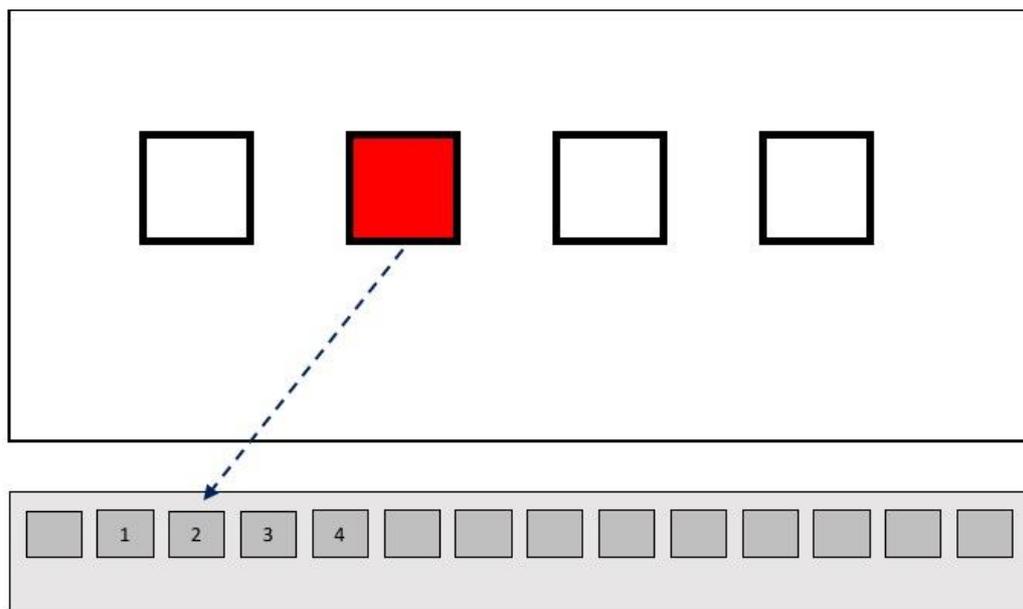


Abbildung 2: Schema des Seriellen Reaktionszeit-Test

In der genutzten Variante des SRT wurde zunächst ein Ausgangsniveau gemessen. Das Ausgangsniveau wurde in der Auswertung genutzt, um vor der Intervention festzustellen, ob motorisches Sequenzlernen stattgefunden hat und ob es einen Unterschied zwischen den Gruppen gab. Anschließend folgte ein online- (während der Stimulation) und ein offline- (nach der Stimulation) Abschnitt. Die Messung des Ausgangsniveaus, sowie die on- und offline Messungen bestanden jeweils aus drei Blöcken, zwischen denen eine Pause von einigen Sekunden gemacht wurde. Die Blöcke beinhalteten sechs Durchgänge, die abwechselnd eine REP und eine RAN dargeboten haben (s. Abbildung 3). Die REP bestand aus zwölf Items (1-3-2-1-4-1-2-3-1-3-2-4), die pro Durchgang vier Mal in derselben Reihenfolge wiederholt wurde (vier Sequenznummern). Bei der zufälligen Abfolge wurden 48 Items angezeigt (z.B. 4-3-1-3-4-3-2) Diese war so aufgebaut, dass keines der Kästchen zweimal hintereinander aufleuchtete, sodass die Abfolge als pseudorandomisiert bezeichnet wurde. Ein Block dauerte, je nach Reaktionsgeschwindigkeit des Probanden oder der Probandin, ca. fünf Minuten, so dass ein Abschnitt etwa 15 Minuten in Anspruch genommen hat. Dabei wurden dem Probanden beziehungsweise der Probandin pro Sitzung 864 Items dargeboten, also 2592 Items während des gesamten Versuchs.

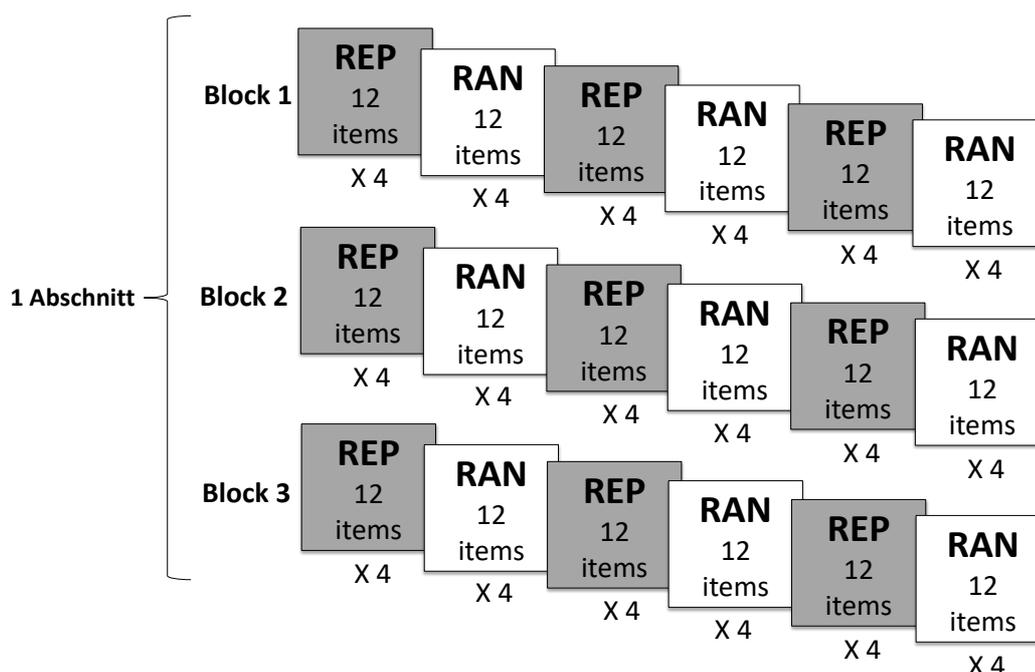


Abbildung 3: Jeweils ein Abschnitt (mit drei Blöcken) für die Messung des Ausgangsniveaus, sowie on- und offline Stimulation

## 2.3 Moderierende Variablen

Die folgenden moderierenden Variablen Alter, Geschlecht, der Intelligenzquotient (kurz: IQ) beziehungsweise die Kurzspeicherkapazität (kurz:  $K_k$ ) und die Nebenwirkungen der Stimulation könnte einen potentiellen Einfluss auf das Ergebnis des Tests gehabt haben. Um einen möglichen moderierenden Effekt auf die Gruppen ausschließen zu können, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben bei den metrischen Variablen Alter, Geschlecht und  $K_k$ /IQ angewandt und der parametrische Mann-Whitney-U-Test für die Nebenwirkungen.

### 2.3.1 Soziodemographische und medizinische Merkmale

Das Geschlecht, sowie das Alter der Probanden und Probandinnen wurden notiert. Außerdem wurde die dominante Hand erfragt, wobei Linkshändigkeit als Ausschlusskriterium gewertet wurde. Im Rahmen eines Fragebogens wurde nach Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme sowie Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum gefragt. Wobei psychische, neurologische und internistische Erkrankungen, Drogenkonsum, metallische Implantate oder die

vorherige Teilnahme an einer Stimulationsstudie Ausschlusskriterien darstellten. Außerdem wurden die Probanden und Probandinnen bezüglich ihrer Sehschärfe befragt. Solange ein Sehfehler korrigiert war, konnten die Probanden und Probandinnen teilnehmen, da eine optimale Bildschirmauflösung während des Versuchs für die Ergebnisse relevant sein könnte.

### 2.3.2 Intelligenzquotient

Der „Kurztest für allgemeine informationspsychologische Basisgrößen“ (kurz: KAI) ist ein Test zur Untersuchung der Kurzspeicherkapazität, der die aktuelle geistige Leistungsfähigkeit widerspiegelt (Lehrl et al. 1991). Da die Kurzspeicherkapazität ( $K_k$ ) mit dem Ergebnis anderer Intelligenztests korreliert, konnte der erreichte Wert einem Intelligenzquotienten (IQ) zugeordnet werden (Lehrl 1992). Der Test war in zwei Abschnitte geteilt. Die Probanden und Probandinnen wurden im ersten Teil angeleitet Buchstabenabfolgen möglichst schnell vorzulesen. Daraus wurde die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ermittelt. Im zweiten Abschnitt sollten Buchstaben und Zahlen nachgesprochen werden. Die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Buchstaben/Ziffern wurde notiert. Aus einem korrigierten Wert des ersten Teils und dem erreichten Wert im zweiten Teil wurde ein Mittelwert gebildet, der die Gegenwartsdauer in Sekunden wiedergab. Die Gegenwartsdauer wurde mit der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit multipliziert und ergab die Kurzspeicherkapazität  $K_k$  in bit. Von einer entsprechenden Tabelle konnte der, dem  $K_k$  entsprechende IQ-Wert abgelesen werden.

Durch den KAI ist es möglich zeitsparend ein allgemeines Intelligenzniveau zu ermitteln, sodass Probanden und Probandinnen mit einem sehr niedrigen Wert ( $\text{IQ} < 90$ ) aus der Studie ausgeschlossen werden können.

### 2.3.3 Nebenwirkungen

Zur Dokumentation der Nebenwirkungen wurde ein Fragebogen in Anlehnung an eine Vorlage von Brunoni und Kollegen (2011) erstellt. Als Kategorien wurden Müdigkeit, Kribbeln, Juckreiz, Kopfschmerzen und Übelkeit gewählt,

die zu den häufigsten potentiellen Nebenwirkungen von tDCS zählen (Brunoni et al. 2011; Poreisz et al. 2007). Auf dem Fragebogen sollte jede dieser Kategorien mit „Ja“ oder „Nein“ angekreuzt werden. Wurde eine der Nebenwirkungen registriert, war anzugeben, ob diese sehr leicht (1), leicht (2), mittel (3), stark (4) oder sehr stark (5) aufgetreten war. Der/die Proband/in wurde auf dem Fragebogen außerdem nach weiteren Nebenwirkungen, die nicht aufgeführt waren, befragt.

## 2.4 Ablauf der Studie

Das Laborexperiment wurde im Zeitraum zwischen dem 19. Februar 2018 und dem 18. Oktober 2018 in den Laborräumen der Medizinischen Fakultät in der Klinik für Neurologie durchgeführt. Die Studie war Teil eines Projektes, das die Auswirkung der elektrischen Hirnstimulation auf die verschiedenen Knotenpunkte eines neuronalen Netzwerkes, das dem motorischen Lernen zu Grunde liegt untersucht hat. Daher fanden Teile der hier präsentierten Experimente in einer Magnetenzephalographie-(kurz: MEG-)Kammer statt. Das Studienprotokoll stimmt mit den Anforderungen der Deklaration von Helsinki überein. Ein entsprechender Studienantrag wurde von der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität genehmigt. Die Teilnahme wurde mit 8 € pro Stunde im Rahmen einer Aufwandsentschädigung vergütet. Die Studienteilnehmer/innen wurden über soziale Medien akquiriert. Zu Beginn des Versuchs wurden die Probanden und Probandinnen zunächst schriftlich und mündlich über den Ablauf und die Risiken der ctDCS aufgeklärt. Es wurde eine Einverständniserklärung unterschrieben, sowie ein Anamnesebogen ausgefüllt. Anschließend wurde der KAI durchgeführt und die MEG-Messung mit dem Typ Elektra Neuromag® TRIUX vorbereitet.

Danach setzte sich der/die Proband/in in die Kammer, in der sich das MEG befand. Bevor der eigentliche Test begann, wurde den Probanden und Probandinnen eine zufällige Abfolge des SRT zur Übung präsentiert, um sicherzustellen, dass der Umgang mit dem Test verstanden wurde.

Das Licht in der MEG-Kammer wurde während des SRT ausgemacht. Der/die Proband/in war vor Außeneinflüssen, wie Geräuschen völlig abgeschirmt. Dann begann der erste Teil des Versuchs zur Messung des Ausgangsniveaus

vor der Stimulation, der als Baseline diente. Nach den 15 Minuten wurde der/die Proband/in aus der Kammer geführt und setzte sich vor einen Bildschirm im Vorraum des MEG-Labors. Das Licht im Raum wurde ebenfalls ausgemacht und die Jalousien geschlossen. Es wurde dieselbe Tastatur verwendet wie im MEG-Raum. Bevor der online Abschnitt begann, wurden die Elektroden zur Kleinhirnstimulation beziehungsweise Scheinstimulation befestigt. Der Stimulationsmodus wurde eingeschaltet. Wenn die maximale Stromstärke erreicht war, wurde der SRT gestartet. Die Stimulationsdauer betrug genau 15 Minuten, was der Dauer des Versuchs, der währenddessen lief in etwa entsprechen hat. Nach der Stimulation wurden die Elektroden entfernt und der offline Abschnitt des Tests folgte, den der/die Proband/in erneut im MEG-Raum absolvierte.

Im Anschluss an den Versuch füllte der/die Proband/in einen Nebenwirkungsfragebogen aus und wurde befragt, ob ihm beim SRT etwas aufgefallen wäre, um zu erfahren, ob eine Reihenfolge erkannt wurde. Außerdem wurden die Probanden und Probandinnen ausführlich über das Ziel der Studie und ihre Gruppenzugehörigkeit informiert.

## 2.5 Stichprobe

Die Studie umfasste 40 Probanden und Probandinnen. Das Alter lag zwischen 19 und 32 Jahren. Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen gleich: jeweils zwölf weibliche und acht männliche Studienteilnehmer/innen. Für die Alters- und IQ-Verteilung wurde jeweils ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Im Boxplot konnte das Auftreten von Ausreißer ausgeschlossen werden. Eine Normalverteilung wurde durch den Shapiro-Wilk-Test für beide Variablen gezeigt. Mit dem Levene-Test wurde eine Gleichheit der Varianz für den IQ-Wert und das Alter festgestellt. Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied des Alters ( $t(38) = 0,66$ ;  $p = 0,51$ ).

Der t-Test für unabhängige Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied des IQ-Wertes zwischen den Gruppen ( $t(38) = 1,66$ ;  $p = 0,105$ ). Bei den Probanden und Probandinnen dieser Studie war der niedrigste IQ bei 102, sodass kein/e Proband/in aus der Studie ausgeschlossen werden musste

(Ausschluss ab  $IQ < 90$ ). Die genaue Verteilung der Studienteilnehmer/innen auf die beiden Gruppen kann Tabelle 1 entnommen werden

Tabelle 1: Verteilung der Stichprobe mit Anzahl der Teilnehmer/innen ( $N$ ), der Anzahl der weiblichen Teilnehmerinnen ( $N_{weibl.}$ ), dem Mittelwert des Alters ( $M_{Alter}$ ), der Kurzspeicherkapazität ( $M_{KSK}$ ) und des IQ-Werts ( $M_{IQ}$ ) und den entsprechenden Standardabweichung ( $SE_{Alter}$ ,  $SE_{KSK}$ ,  $SE_{IQ}$ )

Gruppe	$N$	$N_{weibl.}$	$M_{Alter}$	$SE_{Alter}$	$M_{KSK}$	$SE_{KSK}$	$M_{IQ}$	$SE_{IQ}$
Stimulation	20	12	24,50	3,41	137,03	32,94	125,7	10,74
Scheinstimulation	20	12	25,20	3,32	119,66	21,97	120,29	9,88

## 2.6 Biomathematische Methodik

Die Analyse der Daten erfolgte mit der IBM SPSS Statistics Software. Zur Auswertung wurden zunächst, je nach Fragestellung, 2-, 3- oder 4-Wege ANOVAs genutzt. Zu den Innersubjektfaktoren zählten die *Sequenzart* (REP/RAN), die *Zeit* und die *Abschnitte* (online/offline). Der *Stimulationstyp* (Kleinhirnstimulation/Scheinstimulation) stellte den Zwischensubjektfaktor dar. Als abhängige Variable wurde die Reaktionszeit oder die Genauigkeit getestet.

Es wurden jeweils die Interaktionen der Faktoren berichtet. Bei einer signifikanten Interaktion wurden 2-Wege ANOVAs, 1-Weg ANOVAs oder t-Tests berechnet. Die Haupteffekte wurden unabhängig vom Vorhandensein einer Interaktion dargestellt. Bei einer Interaktion kann die Interpretierbarkeit der Haupteffekte zwar eingeschränkt sein, sie liefern jedoch zusätzliche Informationen zu diesem Experiment.

Die Voraussetzungen für die ANOVA wurden für jeden Datensatz geprüft. Die Ausreißer wurden mittels Boxplot ermittelt und ein Ausschluss bei extremen

Ausreißern (mittlere Reaktionszeit mehr als das Dreifache des Interquartilsbereichs über dem dritten oder unter dem ersten Quartil) geprüft. Eine Normalverteilung wurde durch den Shapiro-Wilk-Test ermittelt. Mit dem Levene-Test für Varianzgleichheit wurde die Homogenität der Varianzen geprüft. Ob die Voraussetzung der Sphärizität erfüllt war, wurde mit dem Mauchly-Test ermittelt. Konnte die Bedingung der Sphärizität nicht erfüllt werden, wurde bei einem Epsilon  $< 0,75$  die Greenhouse-Geisser-Korrektur, und  $> 0,75$  die Huynh-Feldt-Korrektur angegeben.

Bei der Auswertung der Genauigkeit konnten nur Zahlen zwischen null und zwölf erreicht werden, wobei ein Wert von zwölf bedeutete, dass der/die Proband/in, bei allen zwölf Items richtig reagiert hatte. Da so ein Deckeneffekt gegeben war, konnte eine Normalverteilung hier nicht erreicht werden. Eine ANOVA wurde dennoch angewandt, da hier im Vordergrund der direkte Vergleich zu den jeweiligen Reaktionszeiten stand, um eine Reaktionszeit-Genauigkeits-Verzerrung ausschließen zu können.

Ein signifikanter Wert wurde bei  $p < 0,05$  angenommen.

## 3 Ergebnisse

Die folgenden Abschnitte zeigen die Ergebnisse der Verhaltensdaten des SRT der Stimulations- im Vergleich zur Scheinstimulationsgruppe.

Zunächst wurden die Reaktionszeiten vor der Intervention ausgewertet. Eine 3-Wege ANOVA wurde angewandt, um zu prüfen, ob die alternierende Reihenfolge der Sequenzart einen Störfaktor für das Messen des motorischen Lernens darstellte. Anschließend wurde analysiert, ob motorisches Lernen im SRT stattgefunden hat und ob ein Gruppenunterschied vor der Intervention ausschließbar war. Es folgte dieselbe Analyse für die Genauigkeit der Probanden und Probandinnen, um zu prüfen, ob eine Verbesserung der Reaktionszeiten nur durch eine Verschlechterung der Genauigkeit erreicht wurde.

Danach wurde ausgewertet, ob die Kleinhirnstimulation das motorische Lernen während (online) oder nach (offline) der Stimulation moduliert hat, und ob diese Modulation zeitabhängig war.

Die Wiedergabe der Reihenfolge der REP im Anschluss an den Test gelang keinem/keiner der Probanden oder Probandinnen mit mehr als vier Items.

### 3.1 Störeffekt der alternierenden Reihenfolge im SRT

Um zu prüfen, inwieweit die alternierende Reihenfolge einen Störfaktor darstellt, wurde eine 2-Wege ANOVA mit den Innersubjektfaktoren *Sequenzart* (REP/RAN) und *Sequenznummer* (1 bis 4) für den Abschnitt vor der Stimulation berechnet. Die Ausreißer wurden begutachtet. Ein/eine Proband/in der Stimulationsgruppe zeigte zwei extreme Abweichungen vom Mittelwert. Da das Verhalten der Reaktionszeiten während dem Wechsel von REP und RAN im Vergleich zu den anderen Probanden und Probandinnen gleich war, ergab sich kein Grund für einen Ausschluss der Werte. Die Normalverteilung nach Shapiro-Wilk wurde bei zwei Sequenznummern der REP nicht erreicht. Auch mittels Quadrattransformation oder einer logarithmischen Transformation konnte keine Normalverteilung erreicht

werden. Die ANOVA wurde dennoch berechnet, da sie als robust gilt (Blanca et al. 2017). Im Levene-Test ergab sich eine Homogenität der Varianzen.

Einen signifikanten Haupteffekt zeigte sich für die *Sequenzart* ( $F(1; 38) = 203,73; p < 0,001; \eta^2 = 0,84$ ) und für die *Sequenznummer* ( $F(3; 114) = 28,76; p < 0,001; \eta^2 = 0,43$ ). Die REP war signifikant schneller als die RAN. Die Sequenznummer 1 ( $M = 351,99 \text{ ms}; SE = 7,80 \text{ ms}$ ) war jeweils signifikant langsamer als Sequenznummern 2, 3 und 4 ( $p < 0,001$ ). Die schnellste Reaktionszeit wurde erst bei Sequenznummer 4 erreicht:  $M = 337,92 \text{ ms}; SE = 7,55 \text{ ms}$ .

Zwischen *Sequenzart* und *Sequenznummer* ergab sich eine signifikante 2-Wege Interaktion:  $F(2,84; 107,72) = 43,60; p < 0,001; \eta^2 = 0,53$ . Zur weiteren Analyse dieser Interaktion wurden gepaarte t-Tests bei jeder *Sequenznummer* berechnet. Es ergab sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen der REP und der RAN ( $p < 0,001$ ). Die *Sequenznummern* wurden separat für die *Sequenzarten* mit einem gepaarten t-Test verglichen. Für die REP ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Sequenznummer 1 und 2 bis 4 (jeweils  $p < 0,001$ ). Bei der RAN zeigte sich ein signifikanter Unterschied nur zwischen Sequenznummer 2 und 3:  $t(39) = 2,10; p = 0,04$ . Diese Interaktion wird auch in der graphischen Darstellung deutlich: Bei der REP ist nach der Sequenznummer 1 ein deutlicher Abfall des Graphen mit schnelleren Reaktionszeiten für die folgenden Sequenzen zu sehen (Abbildung 4). Der Kontrast zur RAN, bei der dieser Effekt nicht vorhanden ist, wird sichtbar.

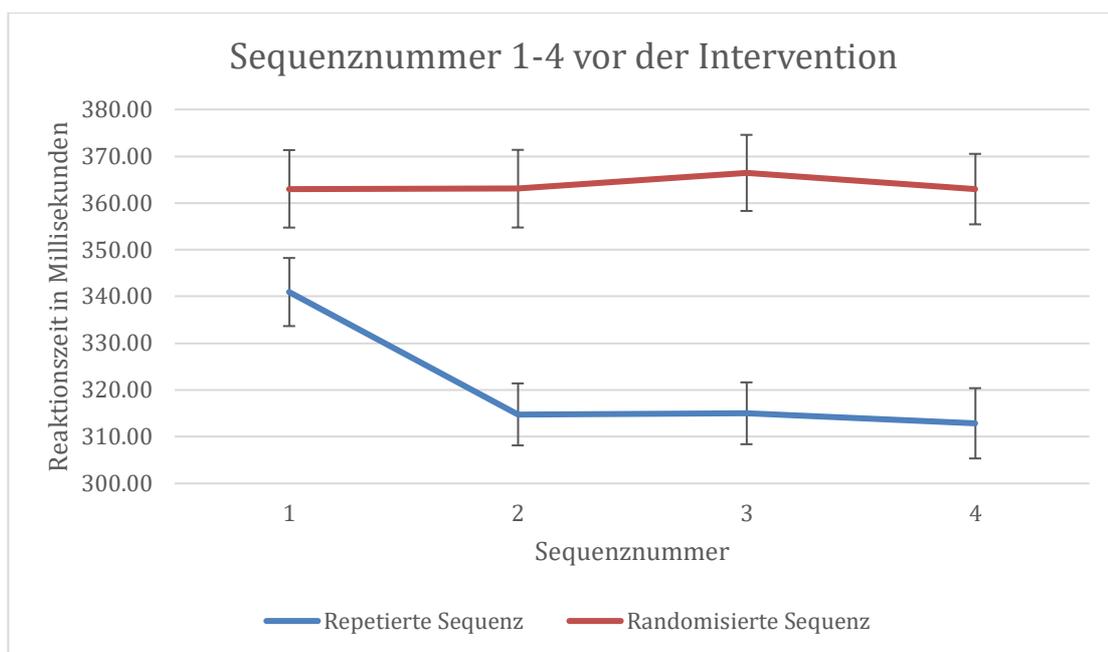


Abbildung 4: Interaktion zwischen repetierter und randomisierter Sequenz zu den Sequenznummern 1 bis 4 vor der Intervention

Da zwischen Sequenznummer 2 bis 4 noch eine Dynamik der Reaktionszeiten zu sehen ist und das motorische Lernen so bei der letzten und schnellsten Sequenznummer am deutlichsten war, wurde für die folgenden Berechnungen ausschließlich die jeweils 4. Sequenz genutzt.

### 3.2 Motorisches Lernen im SRT und Gruppenunterschied vor der Stimulation

Zu Beginn der Auswertung wurde untersucht, ob motorisches Lernen stattgefunden hat, und ob es einen Gruppenunterschied vor der Intervention gab. Eine 2-Wege ANOVA wurde für den Abschnitt vor der Simulation, also dem Ausgangsniveau, mit dem Innersubjektfaktor *Sequenzart* (REP/RAN) und dem Zwischensubjektfaktor *Stimulationsgruppe* (Kleinhirnstimulation/Scheinstimulation) berechnet. Als abhängige Variable wurde zunächst die durchschnittliche Reaktionszeit genutzt.

Die explorative Analyse der Daten ergab bei drei Probanden beziehungsweise Probandinnen extreme Ausreißer. Bei individueller Begutachtung der Daten zeigte sich, dass das Verhalten der Reaktionszeiten mit den anderen

Probanden und Probandinnen übereinstimmte, sodass sie in der weiteren Berechnung belassen wurden. Zur Untersuchung der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test genutzt. Hier zeigten sich nicht alle Reaktionszeiten normalverteilt. Mittels Quadrat-Transformation konnte eine Normalverteilung erzielt werden. Da bei der folgenden 2-Wege ANOVA keine unterschiedlichen Ergebnisse entstanden wurden die Werte, der nicht transformierten Daten berichtet. Durch den Levene-Test konnte berechnet werden, dass die Varianzen homogen sind.

Für die *Sequenzart* ergab sich ein signifikanter Haupteffekt:  $F(1; 38) = 270,44$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,88$ . Ein post-Hoc-Test zeigte signifikant schneller Reaktionszeiten ( $p < 0,001$ ) für die REP im Vergleich zur RAN, mit einer Mittleren Differenz von  $M = 50,10$  ms;  $SE = 3,05$  ms. Die *Stimulationsgruppe* wies keinen signifikanten Haupteffekt auf: die Gruppen unterschieden sich vor der Intervention nicht ( $F(1; 38) = 0,27$ ;  $p = 0,61$ ).

Eine 2-Wege Interaktion wurde nicht nachgewiesen  $F(1; 38) = 0,07$ ;  $p = 0,79$ .

Die ANOVA zeigte, dass vor der Stimulation kein signifikanter Unterschied der Reaktionszeiten zwischen den Gruppen bestand. Dass motorisches Lernen hier stattfand, ergab sich aus den signifikant schnelleren Reaktionszeiten für die REP im Vergleich zur RAN (s. Abbildung 5 A).

Die 2-Wege ANOVA wurde erneut durchgeführt mit der durchschnittlichen Genauigkeit als abhängige Variable. Die Ausreißer wurden belassen, da eine Verbesserung der Reaktionszeiten zu Lasten der Genauigkeit ausgeschlossen werden sollte. Es zeigte sich erneut ein Haupteffekt für die *Sequenzart*:  $F(1; 38) = 11,78$ ;  $p < 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,24$ . Bei der REP ergab sich eine signifikant bessere Genauigkeit ( $M = 11,0$   $SE = 0,12$ ) im Vergleich zur RAN ( $M = 10,74$ ;  $SE = 0,14$ ). Die schnelleren Reaktionszeiten der REP entstanden daher nicht durch ein Nachlassen der Genauigkeit, sodass eine Geschwindigkeits-Genauigkeits-Verzerrung ausgeschlossen werden konnte. Für die Gruppe ergab sich kein signifikanter Haupteffekt. Die 2-Wege Interaktion war nicht signifikant  $F(1; 38) = 0,17$ ;  $p = 0,69$ . So wurde bei der Genauigkeit vor der Intervention ebenfalls kein Gruppenunterschied nachgewiesen. Diese Ergebnisse sind auch in der graphischen Darstellung

sichtbar: die Genauigkeit war bei der RAN in beiden Gruppen schlechter als die REP (Abbildung 5 B).

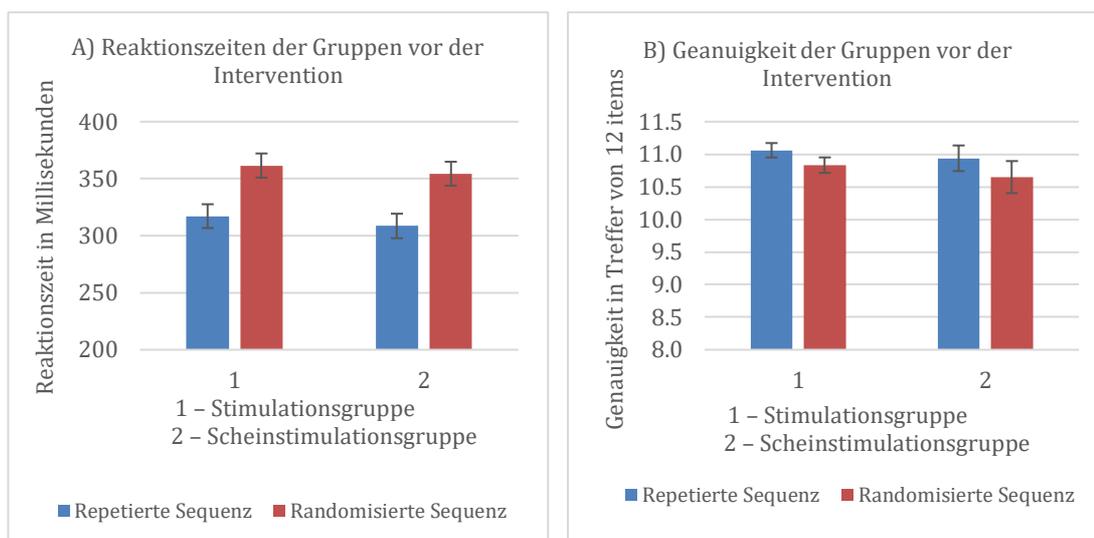


Abbildung 5: Die repetierte und die randomisierte Sequenz im Vergleich in beiden Gruppen vor der Intervention A) mit den Reaktionszeiten B) mit der Genauigkeit

### 3.3 Einfluss des Motorischen Lernens durch Kleinhirnstimulation

Um zu prüfen, wie die Stimulation des Kleinhirns das motorische Lernen im online (während der Stimulation) und im offline (nach der Stimulation) Modus beeinflusst hat, wurde eine 4-Wege ANOVA mit den Innersubjektfaktoren *Sequenzart*, *Abschnitt* (während/nach der Intervention) und *Zeit* (neun Zeitpunkte der 4. Sequenz) berechnet. Der Zwischensubjektfaktor war der *Stimulationstyp*. Die explorative Analyse zeigte bei vier Probanden beziehungsweise Probandinnen Ausreißer mit mindestens einer Variable mehr als drei Interquartilsabständen entfernt. Nach genauer Begutachtung der Daten wurden diese in der weiteren Analyse belassen, da die Reaktionszeiten der REP/RAN ein motorisches Lernen belegten. Die Normalverteilung im Shapiro-Wilk-Test wurde während der Stimulation bei einem von neun Werten bei der REP und bei zwei von neun Werten bei der RAN verletzt. Nach der Stimulation bei vier von neun während der REP und bei zwei von neun bei der RAN. Auch durch Log10- und Quadrat-Transformation konnte eine Normalverteilung nicht für alle Variablen erreicht werden. Da die ANOVA als

robust gegenüber Störung der Normalverteilung gilt (Blanca et al. 2017) und das Verhalten bei der Sequenzart konstant war, wurde eine ANOVA mit den nicht-transformierten Daten berechnet. Eine Homogenität der Varianzen konnte im Levene-Test gezeigt werden.

Die Haupteffekte der *Sequenzart* ( $F(1; 38) = 330,14; p < 0,01; \eta^2 = 0,90$ ), der *Abschnitte* ( $F(1; 38) = 22,33; p < 0,01; \eta^2 = 0,37$ ) und der *Zeit* ( $F(7,24; 275,19) = 10,57; p < 0,01; \eta^2 = 0,22$ ) waren signifikant. Der Haupteffekt des *Stimulationstyps* war nicht signifikant.

Post-Hoc zeigte sich erneut, dass die REP schnellere Reaktionszeiten aufwies als die RAN (Mittlere Differenz:  $M = 61,03; SE = 3,36$ ). Die Reaktionszeiten im Abschnitt während der Stimulation waren schneller als im Abschnitt nach der Stimulation (Mittlere Differenz  $M = 13,79; SE = 2,92$ ). Bei dem Faktor *Zeit* wurden die Reaktionszeiten im Verlauf langsamer. Die schnellsten Reaktionszeiten ergaben sich für Zeitpunkt 1 ( $M = 303,59; SE = 6,57$ ) und die Langsamsten für Zeitpunkt 9 ( $M = 329,31; SE = 8,56$ ).

Die 4-Wege Interaktion war nicht signifikant:  $F(8; 304) = 545,96; p = 0,81$ . Eine signifikante 3-Wege Interaktion ergab sich zwischen den Faktoren *Sequenzart*, *Abschnitt* und *Stimulationstyp*:  $F(1; 38) = 6,77; p = 0,013; \eta^2 = 0,15$ . Zur weiteren Analyse dieser signifikanten Interaktion wurden 2-Wege ANOVAs berechnet. Die Reaktionszeiten zu den einzelnen Zeitpunkten wurden für die Abschnitte und die Sequenzart jeweils gemittelt, da die Zeit nicht an dieser Interaktion beteiligt war.

Für die online und offline Stimulation wurde jeweils eine 2-Wege ANOVA mit dem Innersubjektfaktor *Sequenzart* und dem Zwischensubjektfaktor *Stimulationstyp* berechnet. Während der Stimulation war die 2-Wege Interaktion signifikant:  $F(1; 38) = 5,38; p = 0,026; \eta^2 = 0,12$ . In der graphischen Darstellung zeigt sich, dass bei der REP eine größere Differenz zwischen den Gruppen bestand als bei der RAN, wobei die Gruppe mit Kleinhirnstimulation jeweils langsamere Reaktionszeiten hatte (Abbildung 6 A). Um die einfachen Haupteffekte zu berichten wurde ein gepaarter t-Test für jeden Stimulationstyp durchgeführt. Die REP war in beiden Gruppen

signifikant schneller als die RAN (Kleinhirnstimulation:  $t(19) = -10,12$ ;  $p < 0,01$ ; Scheinstimulation:  $t(19) = -11,60$ ;  $p < 0,01$ ). Eine 1-Weg ANOVA für die Sequenzart ergab, dass sich der Stimulationstyp weder bei der REP noch bei der RAN signifikant unterschied. Während der REP zeigte sich allerdings ein Trend zu langsameren Reaktionszeiten während der Kleinhirnstimulation  $F(1; 38) = 2,71$ ;  $p = 0,11$ . Die Mittlere Differenz betrug  $M = 21,31$ ;  $SE = 12,96$ . Dieser Trend ergab sich nicht für die RAN ( $F(1; 38) = 0,65$ ;  $p = 0,80$ ) mit einer mittleren Differenz von  $M = 3,76$ ;  $SE = 14,78$ . Für den Abschnitt nach der Stimulation ergab sich die 2-Wege Interaktion zwischen *Stimulationstyp* und *Sequenzart* nicht:  $F(1; 38) = 0,03$ ;  $p = 0,87$ . Man sieht, dass die Graphen hier fast parallel verlaufen (Abbildung 6 B). Der Haupteffekt der Sequenzart war wieder signifikant ( $F(1; 38) = 257,88$ ;  $p < 0,01$ ) mit schnelleren Reaktionszeiten bei der REP.

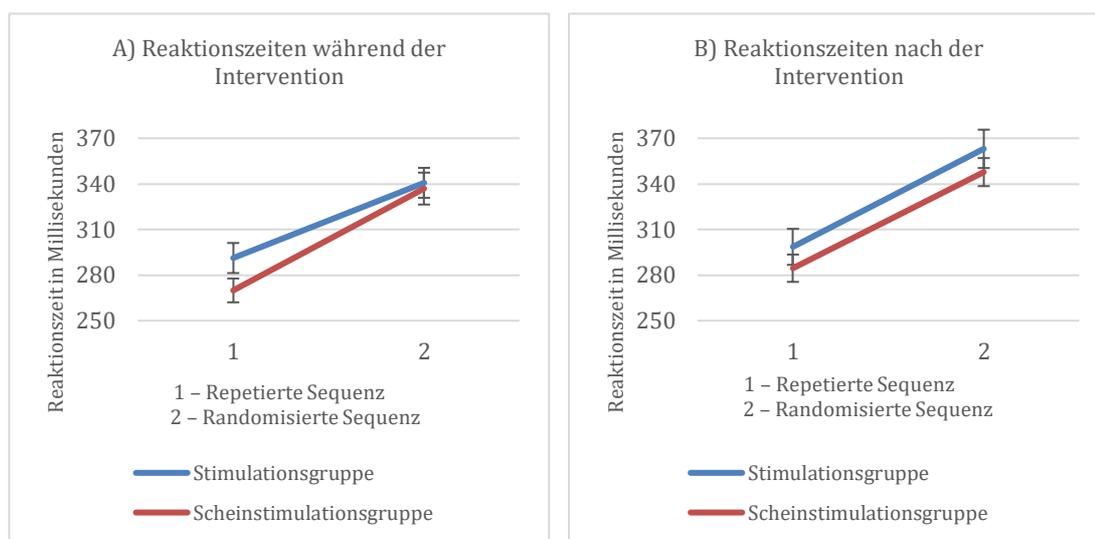


Abbildung 6: Die Reaktionszeiten der Sequenzarten für die Stimulationstypen A) während der Intervention B) nach der Intervention

Eine 2-Wege ANOVA für die Faktoren *Abschnitt* und *Stimulationstyp* wurde jeweils für die REP und die RAN berechnet. Bei der REP ergab sich keine 2-Wege Interaktion:  $F(1; 38) = 1,07$ ;  $p = 0,31$ . Ein signifikanter Haupteffekt ergab sich für den Faktor *Abschnitt* ( $F(1; 38) = 9,78$ ;  $p < 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,21$ ) mit schnelleren Reaktionszeiten für den Abschnitt während der Intervention (Mittlere Differenz  $M = 10,97$ ;  $SE = 3,51$ ). Die 2-Wege ANOVA für die RAN

ergab auch keine signifikante Interaktion:  $F(1; 38) = 2,97; p = 0,09$ . Ein signifikanter Haupteffekt konnte erneut für den Faktor *Abschnitt* berechnet werden:  $F(1; 38) = 24,52; p < 0,01; \eta^2 = 0,39$  mit schnelleren Reaktionszeiten für den Abschnitt während der Stimulation (Mittlere Differenz  $M = 16,61; SE = 3,35$ ).

Eine weitere 2-Wege ANOVA mit den Faktoren *Abschnitt* und *Sequenzart* wurde für die Gruppen separat durchgeführt. In der Gruppe mit Kleinhirnstimulation ergab sich eine signifikante Interaktion:  $F(1; 19) = 6,88; p = 0,02; \eta^2 = 2,66$ . Zur weiteren Analyse wurden gepaarte t-Tests berechnet. Während und nach der Stimulation war die REP erneut signifikant schneller als die RAN (Während:  $t(19) = 10,12; p < 0,01$ ; Nach:  $t(19) = 10,06; p < 0,01$ ). Die Reaktionszeiten der RAN waren während der Stimulation signifikant schneller als nach der Stimulation:  $t(19) = 4,69; p < 0,01$  mit einer mittleren Differenz  $M = 22,38; SE = 21,36$ . Für die REP zeigte sich dieser Unterschied nicht. Die Differenz der RAN zwischen den Abschnitten war deutlich größer, als bei der REP (Abbildung 7 A). Beide Sequenzarten sind im Abschnitt während der Stimulation schneller als danach.

In der Gruppe mit Scheinstimulation ergab die ANOVA keine 2-Wege Interaktion:  $F(1; 19) = 0,73; p = 0,40$ . Die Haupteffekte für *Sequenzart* ( $F(1; 19) = 203,07; p < 0,01; \eta^2 = 0,91$ ) und *Abschnitt* ( $F(1; 19) = 8,67; p < 0,01; \eta^2 = 0,31$ ) waren jeweils signifikant. Die Reaktionszeit war erneut signifikant schneller bei der REP (Mittlere Differenz:  $M = 65,10; SE = 4,57$ ). Der Abschnitt während der Stimulation zeigte schnellere Reaktionszeiten als der Abschnitt danach (Mittlere Differenz  $M = 12,71; SE = 4,32$ ). Die zugehörigen Graphen verlaufen fast parallel, sodass hier keine Interaktion erkennbar ist (Abbildung 7 B). Der Abschnitt während der Intervention hat bei beiden Sequenzarten signifikant schnellere Reaktionszeiten als danach. Im Vergleich der beiden Gruppen wird deutlich, dass es nur in der Gruppe mit Kleinhirnstimulation eine Dynamik während und nach der Intervention gab (Abbildung 7 A und B).

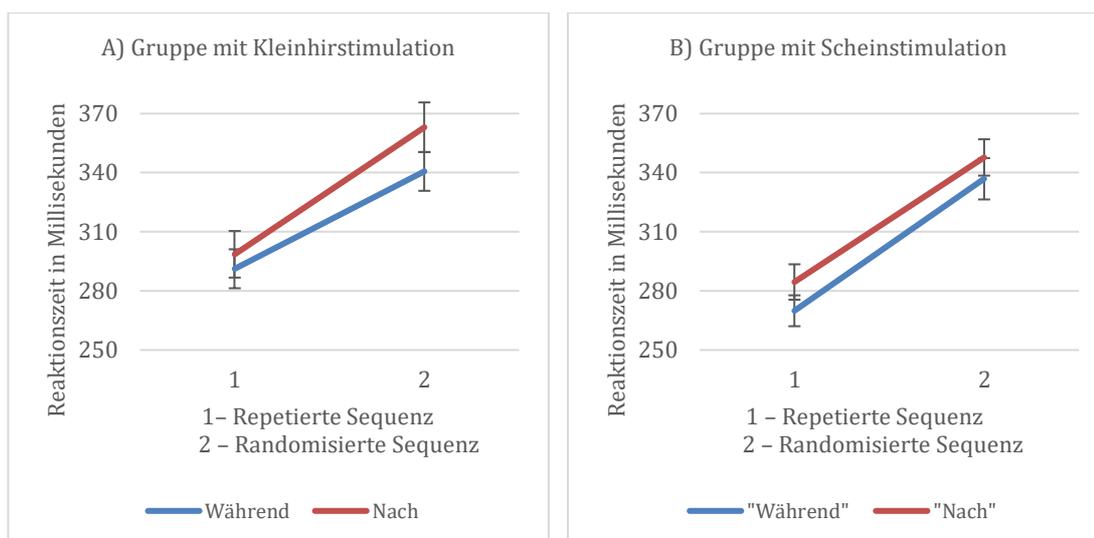


Abbildung 7: Die Reaktionszeiten der Sequenzarten während und nach der Intervention A) für die Gruppe mit Kleinhirnstimulation B) für die Gruppe mit Scheinstimulation

Eine 4-Wege ANOVA wurde auch mit der Genauigkeit als abhängige Variable berechnet. Hier ergaben sich keine signifikanten Interaktionen ( $F(7,14; 271,49) = 0,76; p = 0,63$ ). Der Haupteffekt für die *Sequenzart* war signifikant:  $F(1; 38) = 13,45; p < 0,01; \eta^2 = 0,26$ . Die Genauigkeit der REP war signifikant besser als bei der RAN (Mittlere Differenz  $M = 0,25; SE = 0,07$ ). Ein weiterer signifikanter Haupteffekt ergab sich für die *Abschnitte*:  $F(1; 38) = 12,01; p < 0,01; \eta^2 = 0,24$ . Im Abschnitt während der Stimulation zeigte sich eine höhere Genauigkeit als nach der Stimulation (Mittlere Differenz  $M = 0,26; SE = 0,08$ ). Für die Faktoren *Zeit* und *Stimulationstyp* war der Haupteffekt nicht signifikant.

### 3.4 Nebenwirkungen durch tDCS

Mithilfe des in Abschnitt 2.3.3 vorgestellten Fragebogens, wurden die Nebenwirkungen der Probanden und Probandinnen dokumentiert. Die Häufigkeit des Auftretens einer Nebenwirkung, sowie dessen Intensität (sehr leicht (1) bis sehr stark (5)) wurden in Tabelle 2 für die Kontroll- und die Stimulationsgruppe separat angegeben. Ein Mann-Whitney-U-Test wurde für die Nebenwirkungen berechnet, um zu prüfen, ob es einen Gruppenunterschied zwischen Stimulation und Scheinstimulation gab. Für Müdigkeit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Stimulations-

( $M_{\text{Rang}} = 20,02$ ) und Scheinstimulationsgruppe ( $M_{\text{Rang}} = 20,98$ ):  $U = 190,5$ ;  $z = -0,33$ ;  $p = 0,78$ . Juckreiz wurde signifikant häufiger in der Stimulationsgruppe ( $M_{\text{Rang}} = 24,13$ ) als in der Scheinstimulationsgruppe ( $M_{\text{Rang}} = 16,88$ ) angegeben:  $U = 337,5$ ;  $z = -2,50$ ;  $p = 0,013$ . Die Nebenwirkung Kribbeln trat ebenfalls signifikant häufiger in der Stimulationsgruppe ( $M_{\text{Rang}} = 26,30$ ) als in der Scheinstimulationsgruppe ( $M_{\text{Rang}} = 14,70$ ) auf:  $U = 84,0$ ;  $z = -3,32$ ;  $p < 0,001$ .

Kopfschmerzen wurde nur von einem Probanden beziehungsweise einer Probandin in der Stimulationsgruppe berichtet, sodass hier kein Test berechnet wurde. Keiner der Probanden oder Probandinnen gab Übelkeit oder sonstige Nebenwirkungen an.

Tabelle 2: Verteilung der Nebenwirkungen in den Gruppen mit der totalen Häufigkeit des Auftretens (N); dem Prozentualen Anteil (%), der Mittlere Intensität (M) und der entsprechenden Standardabweichung (SD)

Nebenwirkung	Stimulationsgruppe			Kontrollgruppe		
	<i>N</i>	%	<i>M</i> ( <i>SD</i> )	<i>N</i>	%	<i>M</i> ( <i>SD</i> )
Müdigkeit	5	25	2,4 (0,49)	6	30	2,33 (1,11)
Kribbeln	17	85	2,12 (0,99)	5	25	2,20 (0,75)
Juckreiz	9	45	2,56 (0,88)	2	10	2,0 (1,0)
Kopfschmerzen	1	5	3,0	0	0	0
Übelkeit	0		0	0	0	0

## 4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob ctDCS einen Einfluss auf das implizite motorische Sequenzlernen hat. Dass das Kleinhirn am prozeduralen Lernen beteiligt ist gilt schon länger als bewiesen (Molinari 1997; Gómez-Beldarrain et al. 1998). TDCS stellt eine Methode dar, Areale im Gehirn durch Stimulation zu beeinflussen (Nitsche et al. 2011). Ob die Stimulation des Kleinhirns einen Effekt auf das motorische Sequenzlernen hat, ist allerdings umstritten (Ferrucci et al. 2013; Liebrand et al. 2020; Jongkees et al. 2019). In Studien, die dies untersucht hatten wurde häufig eine Variante des SRT genutzt, die die REP, also das Sequenzlernen, überrepräsentierte. In dieser Studie wurden im SRT beide Sequenzarten in gleichem Maße dargestellt, um eine bessere statistische Vergleichbarkeit zu erreichen. Für diese Studie wurden Probanden und Probandinnen gleichmäßig in eine Stimulations- und eine Scheinstimulationsgruppe aufgeteilt. Der SRT wurde zunächst als Ausgangsniveau vor der Intervention gemessen. Es folgten ein Abschnitt während der Stimulation/Scheinstimulation und ein offline Abschnitt. Im Folgenden werden die Ergebnisse interpretiert und diskutiert.

### 4.1 Sequenzlernen im Seriellen Reaktionszeit-Test

Implizites motorisches Sequenzlernen im SRT zeigte sich durch die Differenz der durchschnittlichen Reaktionszeiten zwischen REP und RAN (Robertson et al. 2007). Im Ergebnisteil wurde in den Varianzanalysen des Ausgangsniveaus (vor der Intervention) und der Abschnitte während und nach der Intervention jeweils ein signifikanter Haupteffekt für die Sequenzart berechnet. Die Reaktionszeiten waren bei der REP immer schneller als bei der RAN. Über den gesamten Verlauf des Tests zeigte dieser Unterschied, dass implizites Sequenzlernen stattgefunden hat.

Dass die schnelleren Reaktionszeiten der REP durch ein Nachlassen der Genauigkeit entstanden sind, konnte ausgeschlossen werden, da die Genauigkeit bei der REP signifikant besser war als bei der RAN (vgl. Abschnitt 3.2). Sowohl mit der Messung der Reaktionszeiten als auch mit der Genauigkeit konnte Sequenzlernen nachgewiesen werden.

Weiter wurde analysiert, in wie weit sich die vier Sequenznummern unterschieden, und welchen Einfluss die Störanfälligkeit der alternierenden Reihenfolge auf die Reaktionszeiten hatte. Es wurde gezeigt, dass die erste Sequenznummer der REP langsamer war, als die Folgenden, und eine Dynamik der Reaktionszeiten bis zur vierten Sequenznummer bestand (vgl. Abschnitt 3.1). Durch die alternierende Reihenfolge der Sequenzart wurde das Erlernen der REP nach vier Wiederholungen durch die RAN gestört. Diese Störanfälligkeit wurde nur bei der REP sichtbar und gilt daher als weiterer Indikator für das Sequenzlernen (Meissner et al. 2018).

Die Analyse der on- und offline Stimulation (vgl. Abschnitt 3.3) ergab einen Effekt für die Zeit. Die Reaktionszeiten wurden über die neun Zeitpunkte langsamer. Dies scheint paradox zur Annahme, dass gelernt wurde. Da beide Sequenzarten diesen Effekt unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit aufwiesen, lag ein Störfaktor vor, der das motorische Lernen unabhängig vom Sequenzlernen beeinflusst hat. Eine mögliche Ursache könnte motorische Ermüdung oder die Abnahme der Aufmerksamkeit sein, da die Dauer der Version des SRT länger war als bei vergleichbaren Studien (Galea et al. 2011; Ferrucci et al. 2013; Jongkees et al. 2019). Denselben Effekt sieht man allerdings auch bei der Studie von Ferrucci und Kollegen (2013), die mit einem Aufmerksamkeitstest Ermüdung ausgeschlossen hatten.

Die Reaktionszeiten vor der Intervention waren in der vorliegenden Studie im Mittel nicht langsamer als 361,54 Millisekunden (vgl. Graphik 2A). Bei der Studie von Ferrucci und Kollegen (2013), waren die Reaktionszeiten nicht schneller als 400 Millisekunden. Bereits zu Beginn des Tests waren die Probanden und Probandinnen der vorliegenden Studie also vergleichsweise schnell. Die muskulären Reserven waren daher womöglich bereits ausgeschöpft, sodass eine Steigerung nicht erreichbar war.

Im Anschluss an den Test wurden die Probanden und Probandinnen befragt, ob ihnen während des SRT etwas aufgefallen wäre. Hatte der/die Proband/in eine Reihenfolge erkannt, wurde er/sie gebeten diese zu notieren. Keiner der Probanden oder Probandinnen war in der Lage die zuvor präsentierte Reihenfolge mit mehr als vier Items wiederzugeben, sodass von implizitem Lernen ausgegangen werden konnte (Brown & Robertson 2007).

## 4.2 Der Einfluss der Kleinhirnstimulation auf das implizite motorische Sequenzlernen

In Abschnitt 1.5 wurde die Hypothese aufgestellt, dass anodale ctDCS einen Einfluss auf das implizite motorische Sequenzlernen hat. Hierfür wurden eine Stimulations- mit einer Scheinstimulationsgruppe verglichen. Ein Gruppenunterschied vor der Intervention konnte bei der Datenauswertung ausgeschlossen werden (vgl. Abschnitt 3.2). Die Analyse der on- und offline Effekte der Kleinhirnstimulation zeigte online eine signifikante Interaktion zwischen der Sequenzart und dem Stimulationstyp (vgl. Abschnitt 3.3. und Abbildung 6 A). Im Vergleich zwischen den Gruppen ergab sich ein Trend zu langsameren Reaktionszeiten bei der Kleinhirnstimulation während der REP (vgl. Abschnitt 3.3). Offline zeigte sich dieser Effekt nicht.

Die Ergebnisse wiesen einen Unterscheid zwischen den Gruppen nach und es konnte gezeigt werden, dass die Stimulation des Kleinhirns einen negativen Effekt auf das motorische Sequenzlernen hatte. Die aufgestellte Hypothese aus Abschnitt 1.5 kann daher angenommen werden. Der Trend zu langsameren Reaktionszeiten könnte auch durch einen Mangel an Aufmerksamkeit oder Ablenkung durch vermehrte Nebenwirkungen während der Stimulation (vgl. Abschnitt 3.4) erklärt werden. Dann würde man allerdings auch eine Verschlechterung der RAN erwarten. Der Effekt ist also an das motorische Sequenzlernen gekoppelt. Die Analyse der Daten zeigte, dass die Kleinhirnstimulationsgruppe online bei der RAN schnellere Reaktionszeiten aufwies als offline (s. Abbildung 7 A). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Stimulation die Aufmerksamkeit sogar gesteigert hat.

Dieses Ergebnis könnte durch die These von Pope und Miall (2012) erklärt werden. Sie erläuterten, dass durch kathodale Stimulation die Purkinje Zellen gehemmt werden, sodass der negative Einfluss auf die Kleinhirnkerne wegfällt und das cerebello-kortikale Netzwerk gestärkt wird (Pope & Miall 2012). Diese Annahme beruht auf dem Prinzip von CBI: Im Ruhezustand wirkt das Kleinhirn inhibitorisch auf den Motorkortex, wodurch motorische Funktionen moduliert werden können (Fernandez et al. 2018). Anodale Stimulation müsste, dieser Theorie zufolge, das Gegenteil verursachen und eine Stärkung von CBI

bewirken, wodurch das motorische Lernen gestört werden könnte. Entsprechend würde eine anodale tDCS des primär motorischen Kortex eine entgegengesetzte Reaktion erzeugen, also das motorische Lernen verstärken. In anderen Studien konnte dieser Effekt belegt werden (Ehsani et al. 2016; Dutta et al. 2014).

Andererseits muss erwähnt werden, dass in der Stimulationsstudie von Liebrand und Kollegen (2020) mittels fMRT gezeigt wurde, dass das Kleinhirn während des SRT vom Putamen gehemmt wird und diese Hemmung durch die anodale Stimulation wegfällt, sodass Lernen hier erleichtert wird. Die unterschiedlichen Befunde könnten aber auch durch Unterschiede im Aufbau des Tests erklärt werden. Liebrand et al. verwendeten eine kürzere Sequenz, die aus acht Items bestand, sodass hier möglicherweise explizites, statt implizites Lernen gemessen wurde (Pollok et al. 2021).

Vergleichbare Studien publizierten zum Teil auch konträre Ergebnisse: Ferrucci und Kollegen (2013) postulierten, dass die anodale Kleinhirnstimulation das implizite motorische Sequenzlernen offline verbessert. Sie erklärten, dass die Reaktionszeiten nach der Stimulation signifikant schneller waren als vorher, während sich die Werte vor und nach der Scheinstimulation nicht signifikant unterschieden hätten. Ein Unterschied zwischen den Gruppen wurde beim direkten Vergleich allerdings nicht gefunden. Einen Beleg für die Wirkung der Stimulation begründeten sie auch durch die signifikant langsamere Reaktionszeit der Stimulationsgruppe während des einzigen Blocks, der eine randomisierte Sequenz enthielt. Jedoch müsste es auch bei der Scheinstimulationsgruppe während des randomisierten Blocks längere Reaktionszeiten geben, da die zufällige Abfolge nicht gelernt wurde. Dies zeigt sich in den Ergebnissen von Ferrucci und Kollegen (2013) nicht, sodass fraglich ist, ob die Scheinstimulationsgruppe überhaupt gelernt hat und so einen validen Vergleich zur Stimulation ermöglichen konnte.

Durch das Studiendesign mit nur einem Block mit zufälliger Abfolge verpassen Ferrucci und Kollegen (2013) außerdem die Möglichkeit die Differenz zwischen den Sequenzarten über die Zeit zu untersuchen, sodass hier kein Vergleich möglich ist.

Eine Verbesserung des prozeduralen Lernens durch offline anodale tDCS wurde in einer Studie von Ehsani und Kollegen (2016) beschrieben. Diese zeigten 35 Minuten und 48 Stunden nach der Stimulation für die Kleinhirnstimulation eine Verbesserung durch eine Reduktion der Fehlerrate beziehungsweise eine Verbesserung der Genauigkeit im Vergleich zur Scheinstimulation. Eine signifikant stärkere Reduktion der Reaktionszeiten wurde nicht detektiert. Eine Ursache für den deutlicheren Effekt bei der Fehlerreduktion könnte die von Ehsani und Kollegen (2016) genutzte Variante des SRT sein: Statt vier Kästchen, von denen eins korrespondierend zu einer Taste aufleuchtete, wurde nur ein Kästchen präsentiert, welches in einer von vier Farben aufleuchtet, sodass dazu eine entsprechende Taste gedrückt werden sollte. Es wäre denkbar, dass der Test weniger intuitiv war und daher mehr Fehler entstanden sind. Außerdem wurde ein abstrakter, statt ein räumlicher Stimulus dargeboten, sodass nicht sicher motorisches Sequenzlernen abgebildet wurde (Jongkees et al. 2019). Ehsani und Kollegen (2016) beschreiben in ihrer Studie nicht, wie sich die Reaktionszeiten/Fehlerreduktion während der Blöcke mit randomisierter Sequenz verhielten. Es kann daher nicht sicher geschlussfolgert werden, dass die Ergebnisse ihrer Studie implizites Lernen untersucht haben. Außerdem wurde eine Sequenz mit nur acht Items für die REP genutzt. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass gegebenenfalls explizites, statt implizites Lernen untersucht wurde (Pollok et al. 2021).

Die dritte Studie, in der ein positiver Effekt der Kleinhirnstimulation auf das motorische Sequenzlernen beschrieben wurde, veröffentlichten Liebrand und Kollegen (2020). In dem verwendeten SRT wurden RAN und REP, wie in der vorliegenden Arbeit, in alternierender Reihenfolge angeordnet. Sie beschrieben einen Effekt beim online Lernen mit einer Verbesserung der Reaktionszeiten in der Gruppe mit anodaler Kleinhirnstimulation in der Mitte und am Ende des Tests. Durch die ähnliche Version des SRT scheint ihre Studie besonders gut mit der Vorliegenden vergleichbar zu sein. Die Studie weist allerdings auch einige relevante Unterschiede zu dieser Arbeit auf. Dazu gehört die deutlich geringere Anzahl von Items in der REP (acht im Vergleich zu zwölf), sodass in ihrer Studie implizites Sequenzlernen nicht sicher gewährleistet war (Pollok et al. 2021). Bei Liebrand und Kollegen (2020) war

die Stromdichte fast doppelt so hoch ( $0,11 \text{ mA/cm}^2$ ) als in diesem Experiment ( $0,057 \text{ mA/cm}^2$ ) und es wurde über eine längere Zeitspanne stimuliert (20 min statt 15 min). Würde man annehmen, dass die geringe Wirkung auf die Reaktionszeiten im vorliegenden Experiment durch die niedrigere Stromdichte bedingt war, hätte es jedoch zumindest einen Trend zur Verbesserung des motorischen Sequenzlernens geben müssen.

Ballard und Kollegen (2019) nutzten den SRT zur Untersuchung von explizitem Sequenzlernen. In ihrer Studie wurde polarisationsspezifisch durch kathodale HD-tDCS eine Verbesserung des Lernens und durch anodale eine Verschlechterung nachgewiesen. Die Studie unterscheidet sich durch mehrere Aspekte von dieser Arbeit (Lernform, tDCS-Variante). Erwähnenswert ist, dass ein polarisationsspezifischer Effekt durch tDCS auf das Kleinhirn nachgewiesen wurde.

Eine weitere Studie, in der der Effekt von anodaler tDCS auf das implizite Sequenzlernen untersucht wurde, zeigte im Vergleich zur vorliegenden Arbeit ein ähnliches Ergebnis (Jongkees et al. 2019). Diese haben zu einem Zeitpunkt während der Stimulation signifikant langsamere Reaktionszeiten für die Stimulationsgruppe im Vergleich zur Scheinstimulationsgruppe gemessen. (Jongkees et al. 2019). Der Effekt war allerdings nicht auf die REP begrenzt, sodass Jongkees und Kollegen zwar von einer Störung der Reaktionszeit beim Lernen ausgehen, nicht aber von einer Störung des Sequenzlernens. Dieser Effekt könnte daher auch durch eine Verzögerung der Muskelaktivität bei anodaler ctDCS bedingt sein (Dutta et al. 2014). Einen Trend zu langsameren Reaktionszeiten ergab sich auch offline mit einem Abstand von 24 Stunden nach der Stimulation. Da für den SRT keine alternierende Reihenfolge gewählt wurde, ist die Aussagekraft für das Sequenzlernen geringer als in der vorliegenden Studie.

Eine Erklärung für die dargestellte, uneinheitlichen Studienlage könnte der anatomische Aufbau des Kleinhirns bieten. Das Kleinhirn weicht durch unterschiedliche Zellmorphologie und der Ausrichtung der Neuronen zur Schädeloberfläche vom Aufbau des Kortex ab, sodass sich hier andere Polarisationsprofile ergeben (Rahman et al. 2014). Geringe Abweichungen bei der Anordnung der Elektroden könnten schon zu einem anderen Effekt führen.

So wird die Stimulationselektrode bei Studien, bei denen der/die Proband/in beide Hände zur Ausführung des Tests benötigt, mittig, also über der Vermis cerebelli platziert (Jongkees et al. 2019; Liebrand et al. 2020) und bei einhändiger Bedienung des Tests nur über der ipsilateralen Kleinhirnhemisphäre (Ferrucci et al. 2013; Ehsani et al. 2016). Außerdem gibt es keine einheitliche Handhabung bei der ctDCS, sodass die Studien nicht nur in der Positionierung der Elektrode, sondern auch in der Lage der Referenzelektrode, der Stimulationszeiten und der Stromstärke/Stromdichte variieren (vgl. Tabelle in Abschnitt 10.1).

### 4.3 Methodenkritik

Es folgt eine kritische Auseinandersetzung mit der Methodik zum besseren Verständnis der Studienergebnisse.

Einen Einflussfaktor auf die Aussagekraft einer Studie ist die Anzahl der Teilnehmer/innen. Bei der Planung dieser Studie wurde im Rahmen der Angaben anderer Studien eine Anzahl von 20 Personen für jede Gruppe gewählt (vgl. Tabelle im Anhang). Eine größere Personenzahl würde die statistische Power der Ergebnisse allerdings erhöhen und könnte interindividuelle Unterschiede bei der tDCS besser ausgleichen (Li et al. 2015).

Statt eines Innersubjektdesigns wurde in dieser Studie ein Zwischensubjekt-Design gewählt. So konnte ausgeschlossen werden, dass Lernartefakte oder Einflüsse der Stimulation zwischen den sich wiederholenden Tests auftreten. Bei einem Innersubjektdesign wäre die Verblindung schwieriger sicherzustellen, da Probanden und Probandinnen, die bereits stimuliert wurden, den Unterschied bemerken könnten. Außerdem zeigte sich, dass vor der Intervention kein Unterschied in den Reaktionszeiten zwischen Stimulations- und Scheinstimulationsgruppe bestand, sodass ein Innersubjektdesign keinen Vorteil ergeben hätte. Die Argumente für das, in der vorliegenden Arbeit gewählte Studiendesign überwiegen also die, des in vergleichbaren Studien genutzte Innersubjektdesigns (vgl. Tabelle in Abschnitt 10.1).

Die Verblindung in der Studie ist durch den Scheinstimulationsmodus in der Kontrollgruppe gewährleistet. Dennoch muss diskutiert werden, dass hier eine einfache Verblindung vorliegt, da der Testleiter die Parameter des tDCS-Gerätes einstellen musste. Eine Verzerrung durch die Erwartungen des Testleiters kann daher nicht sicher ausgeschlossen werden (Rosenthal-Effekt) (Natanovich & Eden 2008). Auf der anderen Seite war dem Testleiter nicht bewusst, welchen Effekt die Stimulation haben würde, sodass Suggestion eher ausgeschlossen werden kann.

Im Gegensatz zu den SRT-Versionen anderer Studien (s. Tabelle im Anhang) bot die genutzte Modifikation mit einer gleichen Anzahl von Items in der REP und der RAN einen besseren Vergleich der Sequenzarten zu den einzelnen Zeitpunkten. So hatten Ferrucci und Kollegen (2013) zum Beispiel nur einen Block mit einer zufälligen Abfolge. Daher konnte in dieser Studie eine bessere statistische Aussagekraft bei der Auswertung der sequenzspezifischen Effekte in Abgrenzung zur RAN angenommen werden (Jongkees et al. 2019). Durch den Störeffekt der alternierenden Reihenfolge konnten zwar nur die Werte der vierten Abfolge genutzt werden, jedoch ist der Störeffekt ein weiterer Indikator für erfolgreiches motorisches Sequenzlernen.

Mit insgesamt 2592 Items war der genutzte Test deutlich länger als in vergleichbaren Studien (s. Tabelle im Anhang), da mit diesem Test explizit die gleiche Anzahl von RAN und REP für eine bessere statistische Aussagekraft gewährleistet werden sollte. Außerdem wurde die REP, länger als bei Ehsani und Kollegen (2016) oder Liebrand und Kollegen (2020), mit einer Anzahl von zwölf Items gewählt, sodass implizites Lernen sichergestellt werden konnte (Pollok et al. 2021). Da der Ablauf des Tests monoton ist, könnte angenommen werden, dass es zu Müdigkeit und Aufmerksamkeitsverlust kam. Ferrucci und Kollegen (2013) haben daher einen Aufmerksamkeitstest gemacht, der angezeigt hatte, dass dies in ihrer Studie nicht zu einer Verfälschung der Ergebnisse führte. Auch die Studie von Jongkees und Kollegen (2019) mit einem deutlichen größeren Umfang von 1680 Items haben mittels visuellem Aufmerksamkeitstest keine Defizite festgestellt. So kann zumindest vermutet werden, dass in dieser Studie ebenfalls keine Aufmerksamkeitsdefizite aufgetreten sind. Da potentielle Aufmerksamkeitsverluste in beiden Gruppen

aufgetreten wären und REP und RAN beeinflusst hätten, wäre auch keine Verfälschung des eigentlichen Ergebnisses der Messung zu erwarten, sodass angesichts der Dauer des Tests auf eine Verlängerung des Experiments verzichtet wurde.

Der Ablauf dieser Studie könnte zu potentiellen Einflussfaktoren auf die Verhaltensdaten geführt haben. Bei der Auswertung zeigten sich unabhängig von der Sequenzart oder dem Stimulationstyp schnellere Reaktionszeiten und eine bessere Genauigkeit während der Intervention als danach (vgl. Abschnitt 3.3). Der Raumwechsel nach der Stimulation in einen dunkleren Raum (zur MEG Messung) könnte die schlechtere Leistung im SRT erklären. Eine Steigerung der Motivation durch das angelegte Equipment während der Stimulation ist ebenfalls nicht auszuschließen. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist beim Vergleich der on- und offline Daten möglich, jedoch konnte durch den Vergleich der Sequenzarten dennoch das Sequenzlernen abgegrenzt und ausgewertet werden.

#### 4.3.1 Einfluss der Parameter der tDCS

Die Parameter der tDCS könnten ebenfalls einen Einfluss auf das Ergebnis haben. So variieren vergleichbare Studien kaum in der angewandten Stromstärke. Die Stromdichte weist durch die unterschiedlichen Elektrodengröße allerdings deutliche Unterschiede auf (vgl. Tabelle in Abschnitt 10.1). Mit  $0,057 \text{ mA/cm}^2$  liegt die verwendete Stromdichte in dieser Studie zwar nicht im untersten Bereich, aber trotzdem deutlich geringer, als die Studien, die einen positiven Effekt auf das Sequenzlernen beschrieben haben. In einem Review, das Studien, die den Effekt von cerebellärer tDCS auf motorisches Lernen untersucht haben, zusammenfasst, fiel auf, dass eine Verbesserung des Lernens ab einer Stromdichte von  $0,08 \text{ mA/cm}^2$  auftrat und bei einer Verschlechterung niedrigere Stromdichten von  $0,03 \text{ mA/cm}^2$  verwendet wurden (Kumari, Taylor, & Signal 2019). Eine Stromdichte bis  $0,08 \text{ mA/cm}^2$  gilt für die Kleinhirnstimulation als sicher (Almoussa et al. 2018). Eine höhere Stromdichte könnte jedoch nötig sein, um einen eindeutigeren Effekt zu erreichen. Für die Kleinhirnstimulation werden vermutlich höhere Stromdichten benötigt, da der Strom über Shunts an der Schädelbasis abgeschwächt wird (Rampersad et al. 2014). Die Länge der Stimulationsdauer

ist in dieser Studie im Vergleich 5 Minuten kürzer (vgl. Tabelle in Abschnitt 10.1). Insgesamt sind 15 bis 20 Minuten allerdings eine durchschnittliche Stimulationszeit (Kumari et al. 2019). Außerdem zeigen die Studien davon unabhängig kontroverse Ergebnisse (vgl. Tabelle in Abschnitt 10.1), sodass ein Einfluss durch die kürzere Dauer eher ausgeschlossen werden kann.

Die Anordnung der Referenzelektrode könnte ebenfalls einen Einfluss auf die Auswirkung der Stimulation haben. Durch die extracephalische Platzierung auf dem linken Oberarm konnte eine Beeinflussung der kathodalen Stimulation anderer kortikaler Areale ausgeschlossen werden.

## 4.4 Auftreten der Nebenwirkungen

Das Berichten der Nebenwirkungen bei Studien mit tDCS wird oft vernachlässigt (Brunoni et al. 2011). Es bietet allerdings die Gelegenheit das generelle Wissen über die Sicherheit der Methode zu steigern und eine offenere Darlegung der potentiellen Einflussfaktoren auf die Gruppen zu ermöglichen.

Bei der Analyse der Nebenwirkungen zeigte sich, dass Kribbeln und Juckreiz signifikant häufiger in der Stimulationsgruppe auftraten (vgl. Abschnitt 3.4). Im Vergleich zu der Metaanalyse von Brunoni und Kollegen (2011), die die Nebenwirkungen von 117 tDCS-Studien zusammenfassten wurde Kribbeln in der Stimulationsgruppe dieser Arbeit überdurchschnittlich häufig angegeben. Juckreiz zeigte sich in einer vergleichbaren Häufigkeit. In der Metaanalyse von Brunoni und Kollegen (2011) unterschieden sich die Nebenwirkungen zwischen den Gruppen nicht signifikant. Kessler und Kollegen (2012) untersuchten in einer Studie mit 277 Probanden und Probandinnen die Sicherheit von tDCS und die resultierenden Nebenwirkungen. In ihrer Arbeit unterschieden sich die Nebenwirkungen signifikant, mit häufigerem Auftreten in der Stimulationsgruppe. Hier ergaben die Nebenwirkungen eine ähnlichere Häufigkeit zu der vorliegenden Studie. Die Schwere der Nebenwirkungen wurde bei Kessler und Kollegen (2012), wie auch in der vorliegenden Arbeit, meist nicht mehr als leicht angegeben (vgl. Abschnitt 3.4). Zu erwähnen ist außerdem, dass die Nebenwirkungen im Verlauf der Stimulation schwächer wurden beziehungsweise ganz verschwanden. Da auch die

Scheinstimulationsgruppe zur Verblindung für 30 Sekunden stimuliert wurde, berichteten auch hier einige Probanden und Probandinnen von Missempfindungen (Kribbeln, Juckreiz) zu Beginn der Intervention.

Bei der Betrachtung der 117 Studien, die in die Metaanalyse von Brunoni und Kollegen (2011) eingeschlossen wurden, nutzten nur 35 eine Stromstärke  $> 1,5$  mA und nur 29 eine Stromdichte  $> 0,05$  mA/cm<sup>2</sup>. In der Studie von Kessler und Kollegen wurde eine Stromstärke von 1,5 mA genutzt. Da die hier genutzte Stromstärke und Stromdichte höher war als die in den Metaanalysen durchschnittlich verwendeten, waren häufigere Nebenwirkungen zu erwarten. Sie übersteigen aber in der Intensität nicht die Studie von Kessler und Kollegen (2012).

Die Nebenwirkungen, die hier berichtet wurden werden daher als verhältnismäßig und die Methode als sicher erachtet. Dennoch muss darauf eingegangen werden, dass Kribbeln und Juckreiz die Probanden und Probandinnen mit ctDCS abgelenkt und so ein schlechteres Ergebnis verursacht haben könnten. Da man allerdings eine Verschlechterung des generellen motorischen Lernens erwarten würde, hätte auch die RAN langsamer werden müssen. Diese Beeinflussung kann daher ausgeschlossen werden.

## 4.5 Ausblick und Schlussfolgerung

Diese Studie hat ergeben, dass anodale tDCS des Kleinhirns mit geringer Stromdichte das implizite motorische Sequenzlernen moduliert. Damit konnte die aufgestellte Hypothese bestätigt werden (s. Abschnitt 1.5). Die signifikante Interaktion zwischen Stimulationstyp und Sequenzart zeigt, dass hier spezifisch das Sequenzlernen, aber nicht das allgemeine motorische Lernen durch die Stimulation beeinflusst wurde.

Die hier verwendete Version des SRT, mit gleicher Verteilung der repetierten und randomisierten Sequenz, stellt daher eine sinnvolle Methode dar, um spezifisch das Sequenzlernen in Abgrenzung zu anderen Lernformen zu untersuchen und eine Beeinflussung darauf sichtbar zu machen.

Das Ergebnis dieser Arbeit steht konträr zu einigen Studien, die vergleichbare Messungen durchgeführt haben (Ferrucci et al. 2013; Ehsani et al. 2016; Liebrand et al. 2020). Ein Grund dafür könnte die hier verwendete Version des SRT sein, bei der besonderer Wert auf eine gleiche Anzahl der Sequenzarten gelegt wurde, um die statistische Auswertung zu stärken. Zur Bestätigung der hier präsentierten Ergebnisse sollten Experimente mit einer weiteren Version des SRT durchgeführt werden. Zum Beispiel könnte eine andere Art von Stimulus eingesetzt werden. Eine Wiederholung der Befunde mit neuen Probanden und anderen Stimuli könnte das vorliegende Ergebnis untermauern.

Eine Steigerung der Stromdichte oder eine wiederholte Stimulation könnten ebenfalls den in dieser Studie gemessenen Trend zu langsameren Reaktionszeiten während des Sequenzlernens hervorheben (Yang et al. 2019; Sczesny-Kaiser et al. 2016).

Ein weiteres Experiment mit einer ähnlichen Versuchsanordnung und kathodaler ctDCS könnte außerdem zeigen, ob ein polarisationsspezifischer Effekt vorliegt. Ein positiver Effekt durch kathodale Stimulation würde auch die These von Pope und Miall (2012) stützen.

Da der genaue neuronale Mechanismus bei ctDCS aber noch nicht geklärt ist und die Studienlage sich weiterhin kontrovers darstellt, sollten bildgebende Studien oder Messungen der elektrischen oder magnetischen Aktivität des Gehirns durchgeführt werden. So könnte man die, durch ctDCS verursachte Störung identifizieren und auf die zugrunde liegenden neuronalen Korrelate des impliziten Sequenzlernens rückschließen.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob anodale cerebelläre transkranielle Gleichstromstimulation (kurz: ctDCS) einen Effekt auf das implizite motorische Sequenzlernen hat. Dafür wurden 40 Probanden und Probandinnen akquiriert, die zufällig in eine Stimulationsgruppe und eine Vergleichsgruppe aufgeteilt wurden. Um das Sequenzlernen zu messen, wurde der etablierte Serielle Reaktionszeit-Test (kurz: SRT) in einer angepassten Version genutzt. Mit einer Sequenzlänge von zwölf Items, einer alternierenden Anordnung der Sequenzarten (repetiert und randomisiert), balancierten Zahlen der Sequenzarten, sowie der Darbietung eines räumlichen Stimulus konnte spezifisch das implizite motorische Sequenzlernen untersucht werden. Die Einteilung des Tests erfolgte in eine erste Messung zur Bestimmung des Ausgangsniveaus und zwei Abschnitte während und nach der Stimulation. Die Reaktionszeiten waren zu jedem Zeitpunkt signifikant schneller bei der repetierten als bei der randomisierten Sequenz:  $p < 0,001$ . In der Analyse der Daten zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen für das Ausgangsniveau ( $F(1; 38) = 0,27$ ;  $p = 0,61$ ). Für den Abschnitt während der Stimulation ergab sich eine signifikante 2-Wege Interaktion mit den Faktoren *Stimulationstyp* und *Sequenzart* ( $F(1; 38) = 5,38$ ;  $p = 0,026$ ;  $\eta^2 = 0,12$ ). Die weiteren Berechnungen zeigten einen Trend zu langsameren Reaktionszeiten in der Gruppe mit ctDCS im Vergleich zur Scheinstimulation für die repetierte Sequenz ( $F(1; 38) = 2,71$ ;  $p = 0,11$ ). Für die randomisierte Sequenz ergab sich kein Trend, sodass ein sequenzspezifischer Effekt angenommen werden kann. Das Ergebnis dieser Studie könnte durch die Kleinhirn-Hirn-Inhibition erklärt werden. Anodale ctDCS steigert die Erregbarkeit der Purkinje Zellen, sodass der hemmende Effekt auf die Kleinhirnkerne erhöht wird und die Kleinhirn-Hirn Inhibition, also die Hemmung des Motorkortex, verstärkt wird (Galea et al. 2009; Pope & Miall 2012). In Abgrenzung zu bereits erfolgten Studien, deren Ergebnisse sich heterogen darstellen (Ferrucci et al. 2013; Jongkees et al. 2019; Liebrand et al. 2020), wurde hier der Fokus auf die Methodik des SRT gelegt, um spezifisch die Auswirkung der Kleinhirnstimulation auf das implizite motorische Sequenzlernen zu untersuchen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ackermann, Hermann, Matthias Vogel, Dirk Petersen, and Michael Poremba. 1992. 'Speech Deficits in Ischaemic Cerebellar Lesions'. *Journal of Neurology* 239 (4): 223–27.
2. Akram, Harith, Viswas Dayal, Philipp Mahlke, Dejan Georgiev, Jonathan Hyam, Thomas Foltynie, Patricia Limousin, et al. 2018. 'Connectivity Derived Thalamic Segmentation in Deep Brain Stimulation for Tremor'. *NeuroImage: Clinical* 18: 130–42.
3. Alger, B.E., and T.J. Teyler. 1976. 'Long-Term and Short-Term Plasticity in the CA1, CA3, and Dentate Regions of the Rat Hippocampal Slice'. *Brain Research* 110 (3): 463–80.
4. Almousa, Abdullah, Reema Alajaji, Malak Alaboudi, Fahad Al-sultan, and Shahid Bashir. 2018. 'Safety of Transcranial Direct Current Stimulation of Frontal, Parietal, and Cerebellar Regions in Fasting Healthy Adults'. *Behavioral Sciences* 8 (9): 81.
5. Anderson, J.S., H.S. Dhatt, M.A. Ferguson, M. Lopez-Larson, L.E. Schrock, P.A. House, and D. Yurgelun-Todd. 2011. 'Functional Connectivity Targeting for Deep Brain Stimulation in Essential Tremor'. *American Journal of Neuroradiology* 32 (10): 1963–68.
6. Baetens, Kris, Mahyar Firouzi, Frank Van Overwalle, and Natacha Deroost. 2020. 'Involvement of the Cerebellum in the Serial Reaction Time Task (SRT) (Response to Janacek et Al.)'. *NeuroImage* 220 (October): 117114.
7. Baillieux, Hanne, Hyo Jung De Smet, Philippe F. Paquier, Peter P. De Deyn, and Peter Mariën. 2008. 'Cerebellar Neurocognition: Insights into the Bottom of the Brain'. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 110 (8): 763–73.
8. Bak, Peter Michael. 2019. 'Implizites Lernen'. In *Lernen, Motivation und Emotion*, by Peter Michael Bak, 49–56. *Angewandte Psychologie Kompakt*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
9. Ballard, Hannah K., James R. M. Goen, Ted Maldonado, and Jessica A. Bernard. 2019. 'Effects of Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation on the Cognitive Stage of Sequence Learning'. *Journal of Neurophysiology* 122 (2): 490–99.
10. Baudewig, J., M. A. Nitsche, W. Paulus, and J. Frahm. 2001. 'Regional Modulation of BOLD MRI Responses to Human Sensorimotor Activation by Transcranial Direct Current Stimulation'. *Magnetic Resonance in Medicine* 45 (2): 196–201.
11. Bikson, Marom, Pnina Grossman, Chris Thomas, Adantchede Louis Zannou, Jimmy Jiang, Tatheer Adnan, Antonios P. Mourdoukoutas, et al. 2016. 'Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016'. *Brain Stimulation* 9 (5): 641–61.

12. Bikson, Marom, Masashi Inoue, Hiroki Akiyama, Jackie K. Deans, John E. Fox, Hiroyoshi Miyakawa, and John G. R. Jefferys. 2004. 'Effects of Uniform Extracellular DC Electric Fields on Excitability in Rat Hippocampal Slices *in Vitro*: Modulation of Neuronal Function by Electric Fields'. *The Journal of Physiology* 557 (1): 175–90.
13. Blanca, María J., Rafael Alarcón, Jaume Arnau, Roser Bono, and Rebecca Bendayan. 2017. 'Non-Normal Data: Is ANOVA Still a Valid Option?' *Psicothema* 29 (4): 552–57.
14. Bliss, T. V. P., and T. Lømo. 1973. 'Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in the Dentate Area of the Anaesthetized Rabbit Following Stimulation of the Perforant Path'. *The Journal of Physiology* 232 (2): 331–56.
15. Bostan, Andreea C., Richard P. Dum, and Peter L. Strick. 2013. 'Cerebellar Networks with the Cerebral Cortex and Basal Ganglia'. *Trends in Cognitive Sciences* 17 (5): 241–54.
16. Brown, Rachel M, and Edwin M Robertson. 2007. 'Inducing Motor Skill Improvements with a Declarative Task'. *Nature Neuroscience* 10 (2): 148–49.
17. Brunoni, Andre Russowsky, Joao Amadera, Bruna Berbel, Magdalena Sarah Volz, Brenno Gomes Rizzerio, and Felipe Fregni. 2011. 'A Systematic Review on Reporting and Assessment of Adverse Effects Associated with Transcranial Direct Current Stimulation'. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 14 (8): 1133–45.
18. Chan, C. Y., and C. Nicholson. 1986. 'Modulation by Applied Electric Fields of Purkinje and Stellate Cell Activity in the Isolated Turtle Cerebellum'. *The Journal of Physiology* 371 (February): 89–114.
19. Chrobak, Adrian Andrzej, Katarzyna Siuda-Krzywicka, Grzegorz Przemysław Siwek, Aleksandra Arciszewska, Marcin Siwek, Anna Starowicz-Filip, and Dominika Dudek. 2015. 'Implicit Motor Learning in Bipolar Disorder'. *Journal of Affective Disorders* 174 (March): 250–56.
20. Clark, Robert E, and Stephen J Martin. 2018. Behavioral Neuroscience of Learning and Memory. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1781799>.
21. Cohen, N., and L. Squire. 1980. 'Preserved Learning and Retention of Pattern-Analyzing Skill in Amnesia: Dissociation of Knowing How and Knowing That'. *Science* 210 (4466): 207–10.
22. Cooperrider, J., H. Furmaga, E. Plow, H.-J. Park, Z. Chen, G. Kidd, K. B. Baker, J. T. Gale, and A. G. Machado. 2014. 'Chronic Deep Cerebellar Stimulation Promotes Long-Term Potentiation, Microstructural Plasticity, and Reorganization of Perilesional Cortical Representation in a Rodent Model'. *Journal of Neuroscience* 34 (27): 9040–50.
23. Czternasty, G., and J. Bruner. 1975. '[Short and long term depression of neuromuscular transmission in crayfish]'. *Comptes Rendus Hebdomadaires*

Des Seances De l'Academie Des Sciences. Serie D: Sciences Naturelles 281 (20): 1493–96.

24. Daskalakis, Zafiris J., Guillermo O. Paradiso, Bruce K. Christensen, Paul B. Fitzgerald, Carolyn Gunraj, and Robert Chen. 2004. 'Exploring the Connectivity between the Cerebellum and Motor Cortex in Humans: Mechanisms of Cerebellar Inhibition'. *The Journal of Physiology* 557 (2): 689–700.

25. De Zeeuw, Chris I., and Michiel M. Ten Brinke. 2015. 'Motor Learning and the Cerebellum'. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7 (9): a021683.

26. Deroost, Natacha, Kris Baetens, Jochen Vandenbossche, and Eric Kerckhofs. 2018. 'Anodal TDCS of the Primary Motor Cortex and Motor Sequence Learning in a Large Sample of Patients with Parkinsons Disease'. *Neuropsychiatry* 08 (01).

27. Dun, Kim van, Florian C. A. A. Bodranghien, Peter Mariën, and Mario U. Manto. 2016. 'TDCS of the Cerebellum: Where Do We Stand in 2016? Technical Issues and Critical Review of the Literature'. *Frontiers in Human Neuroscience* 10 (May).

28. Dun, Kim van, Florian Bodranghien, Mario Manto, and Peter Mariën. 2017. 'Targeting the Cerebellum by Noninvasive Neurostimulation: A Review'. *The Cerebellum* 16 (3): 695–741.

29. Dutta, Anirban, Walter Paulus, and Michael A Nitsche. 2014. 'Facilitating Myoelectric-Control with Transcranial Direct Current Stimulation: A Preliminary Study in Healthy Humans'. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 11 (1): 13.

30. Ehsani, F., A.H. Bakhtiary, S. Jaberzadeh, A. Talimkhani, and A. Hajjhasani. 2016. 'Differential Effects of Primary Motor Cortex and Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation on Motor Learning in Healthy Individuals: A Randomized Double-Blind Sham-Controlled Study'. *Neuroscience Research* 112 (November): 10–19.

31. Fang, Weidong, Huiyue Chen, Hansheng Wang, Han Zhang, Munankami Puneet, Mengqi Liu, Fajin Lv, et al. 2016. 'Essential Tremor Is Associated with Disruption of Functional Connectivity in the Ventral Intermediate Nucleus-Motor Cortex-Cerebellum Circuit: ET Is Associated With Disruption of FC in the VIM'. *Human Brain Mapping* 37 (1): 165–78.

32. Fernandez, Lara, Brendan P. Major, Wei-Peng Teo, Linda K. Byrne, and Peter G. Enticott. 2018. 'Assessing Cerebellar Brain Inhibition (CBI) via Transcranial Magnetic Stimulation (TMS): A Systematic Review'. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 86 (March): 176–206.

33. Ferrucci, R., S. Marceglia, M. Vergari, F. Cogiamanian, S. Mrakic-Sposta, F. Mameli, S. Zago, S. Barbieri, and A. Priori. 2008. 'Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation Impairs the Practice-Dependent Proficiency Increase in Working Memory'. *Journal of Cognitive Neuroscience* 20 (9): 1687–97.

34. Ferrucci, Roberta, Andre R. Brunoni, Marta Parazzini, Maurizio Vergari, Elena Rossi, Manuela Fumagalli, Francesca Mameli, et al. 2013. 'Modulating Human Procedural Learning by Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation'. *The Cerebellum* 12 (4): 485–92. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0436-9>.
35. Ferrucci, Roberta, Francesca Cortese, and Alberto Priori. 2015. 'Cerebellar TDCS: How to Do It'. *The Cerebellum* 14 (1): 27–30.
36. Furuya, Shinichi, Matthias Klaus, Michael A. Nitsche, Walter Paulus, and Eckart Altenmüller. 2014. 'Ceiling Effects Prevent Further Improvement of Transcranial Stimulation in Skilled Musicians'. *The Journal of Neuroscience* 34 (41): 13834–39.
37. Galea, J. M., G. Jayaram, L. Ajagbe, and P. Celnik. 2009. 'Modulation of Cerebellar Excitability by Polarity-Specific Noninvasive Direct Current Stimulation'. *Journal of Neuroscience* 29 (28): 9115–22.
38. Galea, J. M., A. Vazquez, N. Pasricha, J.-J. Orban de Xivry, and P. Celnik. 2011. 'Dissociating the Roles of the Cerebellum and Motor Cortex during Adaptive Learning: The Motor Cortex Retains What the Cerebellum Learns'. *Cerebral Cortex* 21 (8): 1761–70.
39. Gironell, A., S. Martínez-Horta, S. Aguilar, V. Torres, J. Pagonabarraga, B. Pascual-Sedano, and R. Ribosa-Nogué. 2014. 'Transcranial Direct Current Stimulation of the Cerebellum in Essential Tremor: A Controlled Study'. *Brain Stimulation* 7 (3): 491–92.
40. Gómez-Beldarrain, M., J. C. García-Moncó, B. Rubio, and A. Pascual-Leone. 1998. 'Effect of Focal Cerebellar Lesions on Procedural Learning in the Serial Reaction Time Task'. *Experimental Brain Research* 120 (1): 25–30.
41. Grimaldi, G., G. P. Argyropoulos, A. Boehringer, P. Celnik, M. J. Edwards, R. Ferrucci, J. M. Galea, et al. 2014. 'Non-Invasive Cerebellar Stimulation—a Consensus Paper'. *The Cerebellum* 13 (1): 121–38.
42. Grimaldi, Giuliana, and Mario Manto. 2013. 'Anodal Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) Decreases the Amplitudes of Long-Latency Stretch Reflexes in Cerebellar Ataxia'. *Annals of Biomedical Engineering* 41 (11): 2437–47.
43. Grimaldi, Giuliana, Nordeyn Oulad Ben Taib, Mario Manto, and Florian Bodranghien. 2014. 'Marked Reduction of Cerebellar Deficits in Upper Limbs Following Transcranial Cerebello-Cerebral DC Stimulation: Tremor Reduction and Re-Programming of the Timing of Antagonist Commands'. *Frontiers in Systems Neuroscience* 8.
44. Gruber, Thomas. 2018. 'Gedächtnisprozesse'. In *Gedächtnis*, by Thomas Gruber, 63–93. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
45. Hardwick, Robert M., Claudia Rottschy, R. Chris Miall, and Simon B. Eickhoff. 2013. 'A Quantitative Meta-Analysis and Review of Motor Learning in the Human Brain'. *NeuroImage* 67 (February): 283–97.

- 
46. Hawkins, Robert D., Eric R. Kandel, and Steven A. Siegelbaum. 1993. 'Learning to Modulate Transmitter Release: Themes and Variations in Synaptic Plasticity'. *Annual Review of Neuroscience* 16 (1): 625–65.
47. Herzfeld, David J., Damien Pastor, Adrian M. Haith, Yves Rossetti, Reza Shadmehr, and Jacinta O'Shea. 2014. 'Contributions of the Cerebellum and the Motor Cortex to Acquisition and Retention of Motor Memories'. *NeuroImage* 98 (September): 147–58.
48. Hoffmann, Joachim, and Iring Koch. 1997. 'Stimulus-Response Compatibility and Sequential Learning in the Serial Reaction Time Task'. *Psychological Research* 60 (1–2): 87–97.
49. Horvath, Jared C., Olivia Carter, and Jason D. Forte. 2014. 'Transcranial Direct Current Stimulation: Five Important Issues We Aren't Discussing (but Probably Should Be)'. *Frontiers in Systems Neuroscience* 8.
50. Ito, M. 1989. 'Long-Term Depression'. *Annual Review of Neuroscience* 12 (1): 85–102.
51. Itō, Masao. 1984. *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven Press.
52. Janacsek, Karolina, Geza Gergely Ambrus, Walter Paulus, Andrea Antal, and Dezso Nemeth. 2015. 'Right Hemisphere Advantage in Statistical Learning: Evidence From a Probabilistic Sequence Learning Task'. *Brain Stimulation* 8 (2): 277–82.
53. Janacsek, Karolina, Kyle F. Shattuck, Kaitlyn M. Tagarelli, Jarrad A.G. Lum, Peter E. Turkeltaub, and Michael T. Ullman. 2020. 'Sequence Learning in the Human Brain: A Functional Neuroanatomical Meta-Analysis of Serial Reaction Time Studies'. *NeuroImage* 207 (February): 116387.
54. Jang, Sung Ho, Sang Ho Ahn, Woo Mok Byun, Chung Sun Kim, Mi Young Lee, and Yong Hyun Kwon. 2009. 'The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on the Cortical Activation by Motor Task in the Human Brain: An fMRI Study'. *Neuroscience Letters* 460 (2): 117–20.
55. Jongkees, Bryant J., Maarten A. Immink, Olga D. Boer, Fatemeh Yavari, Michael A. Nitsche, and Lorenza S. Colzato. 2019. 'The Effect of Cerebellar TDCS on Sequential Motor Response Selection'. *The Cerebellum* 18 (4): 738–49.
56. Kabakov, Anatoli Y., Paul A. Muller, Alvaro Pascual-Leone, Frances E. Jensen, and Alexander Rotenberg. 2012. 'Contribution of Axonal Orientation to Pathway-Dependent Modulation of Excitatory Transmission by Direct Current Stimulation in Isolated Rat Hippocampus'. *Journal of Neurophysiology* 107 (7): 1881–89.
57. Kiesel, Andrea, and Iring Koch. 2012. *Lernen: Grundlagen der Lernpsychologie*. 1. Aufl. Lehrbuch. Wiesbaden: VS, Verl. für Sozialwiss.
58. Korman, M., N. Raz, T. Flash, and A. Karni. 2003. 'Multiple Shifts in the Representation of a Motor Sequence during the Acquisition of Skilled

Performance'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (21): 12492–97.

59. Koziol, Leonard F., and Deborah Ely Budding. 2012. 'Procedural Learning'. In *Encyclopedia of the Sciences of Learning*, edited by Norbert M. Seel, 2694–96. Boston, MA: Springer US.

60. Kumari, Nitika, Denise Taylor, and Nada Signal. 2019. 'The Effect of Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation on Motor Learning: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials'. *Frontiers in Human Neuroscience* 13 (October): 328.

61. Kuo, M.-F., J. Grosch, F. Fregni, W. Paulus, and M. A. Nitsche. 2007. 'Focusing Effect of Acetylcholine on Neuroplasticity in the Human Motor Cortex'. *Journal of Neuroscience* 27 (52): 14442–47.

62. Lai, Ruo-Yah, Darya Tomishon, Karla P. Figueroa, Stefan M. Pulst, Susan Perlman, George Wilmot, Christopher M. Gomez, et al. 2019. 'Tremor in the Degenerative Cerebellum: Towards the Understanding of Brain Circuitry for Tremor'. *The Cerebellum* 18 (3): 519–26.

63. Lehrl, S., A. Gallwitz, L. Blaha, and B. Fischer. 1991. 'Geistige Leistungsfähigkeit – Theorie Und Messung Der Biologischen Intelligenz Mit Dem Kurztest KAI'. In . Ebersberg: VLESS Verlag.

64. Lehrl, Siegfried, ed. 1992. *Geistige Leistungsfähigkeit: Theorie und Messung der biologischen Intelligenz mit dem Kurztest KAI*. 3. Aufl. Reihe Psychometrie. Ebersberg: Vless.

65. Leiner, Henrietta C., Alan L. Leiner, and Robert S. Dow. 1986. 'Does the Cerebellum Contribute to Mental Skills?' *Behavioral Neuroscience* 100 (4): 443–54.

66. Li, Lucia M., Kazumasa Uehara, and Takashi Hanakawa. 2015. 'The Contribution of Interindividual Factors to Variability of Response in Transcranial Direct Current Stimulation Studies'. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9 (May).

67. Liebetanz, D. 2002. 'Pharmacological Approach to the Mechanisms of Transcranial DC-Stimulation-Induced after-Effects of Human Motor Cortex Excitability'. *Brain* 125 (10): 2238–47.

68. Liebrand, Matthias, Anke Karabanov, Daria Antonenko, Agnes Flöel, Hartwig R. Siebner, Joseph Classen, Ulrike M. Krämer, and Elinor Tzvi. 2020. 'Beneficial Effects of Cerebellar TDCS on Motor Learning Are Associated with Altered Putamen-Cerebellar Connectivity: A Simultaneous TDCS-fMRI Study'. Preprint. Neuroscience.

69. Louis, Elan D. 2018. 'Essential Tremor and the Cerebellum'. In *Handbook of Clinical Neurology*, 155:245–58. Elsevier.

70. Marr, David. 1969. 'A Theory of Cerebellar Cortex'. *The Journal of Physiology* 202 (2): 437–70.

71. Masters, R. S. W. 1992. 'Knowledge, Knerves and Know-How: The Role of Explicit versus Implicit Knowledge in the Breakdown of a Complex Motor Skill under Pressure'. *British Journal of Psychology* 83 (3): 343–58.
72. Matsumura, Michikazu, Norihiro Sadato, Takanori Kochiyama, Satoshi Nakamura, Eiichi Naito, Ken-ichi Matsunami, Ryuta Kawashima, Hiroshi Fukuda, and Yoshiharu Yonekura. 2004. 'Role of the Cerebellum in Implicit Motor Skill Learning: A PET Study'. *Brain Research Bulletin* 63 (6): 471–83.
73. Medeiros, Liciane Fernandes, Izabel Cristina Custodio de Souza, Liliane Pinto Vidor, Andressa de Souza, Alícia Deitos, Magdalena Sarah Volz, Felipe Fregni, Wolnei Caumo, and Iraci L. S. Torres. 2012. 'Neurobiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation: A Review'. *Frontiers in Psychiatry* 3.
74. Meier, Beat, and Josephine Cock. 2014. 'Offline Consolidation in Implicit Sequence Learning'. *Cortex* 57 (August): 156–66.
75. Meissner, Sarah Nadine, Vanessa Krause, Martin Südmeyer, Christian Johannes Hartmann, and Bettina Pollok. 2018. 'The Significance of Brain Oscillations in Motor Sequence Learning: Insights from Parkinson's Disease'. *NeuroImage: Clinical* 20: 448–57.
76. Middleton, Frank A., and Peter L. Strick. 2001. 'Cerebellar Projections to the Prefrontal Cortex of the Primate'. *The Journal of Neuroscience* 21 (2): 700–712.
77. Miterko, Lauren N., Kenneth B. Baker, Jaclyn Beckinghausen, Lynley V. Bradnam, Michelle Y. Cheng, Jessica Cooperrider, Mahlon R. DeLong, et al. 2019. 'Consensus Paper: Experimental Neurostimulation of the Cerebellum'. *The Cerebellum* 18 (6): 1064–97.
78. Molinari, M. 1997. 'Cerebellum and Procedural Learning: Evidence from Focal Cerebellar Lesions'. *Brain* 120 (10): 1753–62.
79. Montarolo, P. G., E. R. Kandel, and S. Schacher. 1988. 'Long-Term Heterosynaptic Inhibition in Aplysia'. *Nature* 333 (6169): 171–74.
80. Monte-Silva, K., M.-F. Kuo, N. Thirugnanasambandam, D. Liebetanz, W. Paulus, and M. A. Nitsche. 2009. 'Dose-Dependent Inverted U-Shaped Effect of Dopamine (D2-Like) Receptor Activation on Focal and Nonfocal Plasticity in Humans'. *Journal of Neuroscience* 29 (19): 6124–31.
81. Natanovich, Gloria, and Dov Eden. 2008. 'Pygmalion Effects among Outreach Supervisors and Tutors: Extending Sex Generalizability.' *Journal of Applied Psychology* 93 (6): 1382–89.
82. Nissen, Mary Jo, and Peter Bullemer. 1987. 'Attentional Requirements of Learning: Evidence from Performance Measures'. *Cognitive Psychology* 19 (1): 1–32.
83. Nitsche, M. A., K. Fricke, U. Henschke, A. Schlitterlau, D. Liebetanz, N. Lang, S. Henning, F. Tergau, and W. Paulus. 2003. 'Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans'. *The Journal of Physiology* 553 (1): 293–301.

- 
84. Nitsche, M. A., and W. Paulus. 2000. 'Excitability Changes Induced in the Human Motor Cortex by Weak Transcranial Direct Current Stimulation'. *The Journal of Physiology* 527 (3): 633–39.
85. Nitsche, Michael A., Leonardo G. Cohen, Eric M. Wassermann, Alberto Priori, Nicolas Lang, Andrea Antal, Walter Paulus, et al. 2008. 'Transcranial Direct Current Stimulation: State of the Art 2008'. *Brain Stimulation* 1 (3): 206–23..
86. Nitsche, Michael A, David Liebetanz, Nicolas Lang, Andrea Antal, Frithjof Tergau, and Walter Paulus. 2003. 'Safety Criteria for Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) in Humans'. *Clinical Neurophysiology* 114 (11): 2220–22.
87. Nitsche, Michael A., and Walter Paulus. 2011. 'Transcranial Direct Current Stimulation &dash; Update 2011'. *Restorative Neurology and Neuroscience*, no. 6: 463–92.
88. Nitsche, Michael A., Antje Seeber, Kai Frommann, Cornelia Carmen Klein, Christian Rochford, Maren S. Nitsche, Kristina Fricke, et al. 2005. 'Modulating Parameters of Excitability during and after Transcranial Direct Current Stimulation of the Human Motor Cortex: Cortical Excitability and TDCS'. *The Journal of Physiology* 568 (1): 291–303.
89. Oldrati, Viola, and Dennis J. L. G. Schutter. 2018. 'Targeting the Human Cerebellum with Transcranial Direct Current Stimulation to Modulate Behavior: A Meta-Analysis'. *The Cerebellum* 17 (2): 228–36.
90. Pinto, Andrew D., and Robert Chen. 2001. 'Suppression of the Motor Cortex by Magnetic Stimulation of the Cerebellum'. *Experimental Brain Research* 140 (4): 505–10.
91. Pollok, Bettina, Claire Schmitz-Justen, and Vanessa Krause. 2021. 'Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) Applied to the Left Premotor Cortex Interferes with Explicit Reproduction of a Motor Sequence'. *Brain Sciences* 11 (2): 207.
92. Pope, Paul A., and R. Chris Miall. 2012. 'Task-Specific Facilitation of Cognition by Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Cerebellum'. *Brain Stimulation* 5 (2): 84–94.
93. Poreisz, Csaba, Klára Boros, Andrea Antal, and Walter Paulus. 2007. 'Safety Aspects of Transcranial Direct Current Stimulation Concerning Healthy Subjects and Patients'. *Brain Research Bulletin* 72 (4–6): 208–14.
94. Priori, Alberto, Mark Hallett, and John C. Rothwell. 2009. 'Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation or Transcranial Direct Current Stimulation?' *Brain Stimulation* 2 (4): 241–45.
95. Quintero-Gallego, Eliana A, Carlos M Gómez, Encarnación Casares, Javier Márquez, and Fco Pérez-Santamaría. 2006. 'Declarative and Procedural Learning in Children and Adolescents with Posterior Fossa Tumours'. *Behavioral and Brain Functions* 2 (1): 9.

96. Rahman, Asif, Peter K. Toshev, and Marom Bikson. 2014. 'Polarizing Cerebellar Neurons with Transcranial Direct Current Stimulation'. *Clinical Neurophysiology* 125 (3): 435–38.
97. Rampersad, Sumientra M., Arno M. Janssen, Felix Lucka, Umit Aydin, Benjamin Lanfer, Seok Lew, Carsten H. Wolters, Dick F. Stegeman, and Thom F. Oostendorp. 2014. 'Simulating Transcranial Direct Current Stimulation With a Detailed Anisotropic Human Head Model'. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 22 (3): 441–52.
98. Rauscher, M., F. Yavari, G. Batsikadze, N. Ludolph, W. Ilg, M. A. Nitsche, D. Timmann, and K. M. Steiner. 2020. 'Lack of Cerebellar TDCS Effects on Learning of a Complex Whole Body Dynamic Balance Task in Middle-Aged (50–65 Years) Adults'. *Neurological Research and Practice* 2 (1): 38.
99. Reber, Paul J. 2008. 'Cognitive Neuroscience of Declarative and Nondeclarative Memory'. In *Advances in Psychology*, 139:113–23. Elsevier.
100. Robertson, E. M. 2007. 'The Serial Reaction Time Task: Implicit Motor Skill Learning?' *Journal of Neuroscience* 27 (38): 10073–75.
101. Röhner, Franziska, Carolin Breitling, Katharina S. Rufener, Hans-Jochen Heinze, Hermann Hinrichs, Kerstin Krauel, and Catherine M. Sweeney-Reed. 2018. 'Modulation of Working Memory Using Transcranial Electrical Stimulation: A Direct Comparison Between TACS and TDCS'. *Frontiers in Neuroscience* 12 (October): 761.
102. Rossi, Simone, Mark Hallett, Paolo M. Rossini, and Alvaro Pascual-Leone. 2009. 'Safety, Ethical Considerations, and Application Guidelines for the Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Practice and Research'. *Clinical Neurophysiology* 120 (12): 2008–39.
103. Rossini, P.M., D. Burke, R. Chen, L.G. Cohen, Z. Daskalakis, R. Di Iorio, V. Di Lazzaro, et al. 2015. 'Non-Invasive Electrical and Magnetic Stimulation of the Brain, Spinal Cord, Roots and Peripheral Nerves: Basic Principles and Procedures for Routine Clinical and Research Application. An Updated Report from an I.F.C.N. Committee'. *Clinical Neurophysiology* 126 (6): 1071–1107.
104. Ruohonen, Jarmo, and Jari Karhu. 2012. 'TDCS Possibly Stimulates Glial Cells'. *Clinical Neurophysiology* 123 (10): 2006–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.082>.
105. Schlaug, Gottfried, Vijay Renga, and Dinesh Nair. 2008. 'Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke Recovery'. *Archives of Neurology* 65 (12).
106. Schulz, Robert, Benedikt M. Frey, Philipp Koch, Maximo Zimmerman, Marlene Bönstrup, Jan Feldheim, Jan E. Timmermann, et al. 2017. 'Cortico-Cerebellar Structural Connectivity Is Related to Residual Motor Output in Chronic Stroke'. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 27 (1): 635–45.
107. Scoville, W. B., and B. Milner. 1957. 'LOSS OF RECENT MEMORY AFTER BILATERAL HIPPOCAMPAL LESIONS'. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 20 (1): 11–21.

108. Sczesny-Kaiser, Matthias, Katharina Beckhaus, Hubert R. Dinse, Peter Schwenkreis, Martin Tegenthoff, and Oliver Höffken. 2016. 'Repetitive Transcranial Direct Current Stimulation Induced Excitability Changes of Primary Visual Cortex and Visual Learning Effects—A Pilot Study'. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 10 (June).
109. Sekino, M., M. Hirata, K. Sakihara, S. Yorifuji, and S. Ueno. 2006. 'Intensity and Localization of Eddy Currents in Transcranial Magnetic Stimulation to the Cerebellum'. *IEEE Transactions on Magnetics* 42 (10): 3575–77
110. Shill, Holly A., Frederick J. De La Vega, Johan Samanta, and Mark Stacy. 2009. 'Motor Learning in Essential Tremor: Essential Tremor'. *Movement Disorders* 24 (6): 926–28.
111. Squire, Larry R. 1992. 'Declarative and Nondeclarative Memory: Multiple Brain Systems Supporting Learning and Memory'. *Journal of Cognitive Neuroscience* 4 (3): 232–43..
112. Squire, Larry R., and John T. Wixted. 2011. 'The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M.'. *Annual Review of Neuroscience* 34 (1): 259–88.
113. Stagg, Charlotte J., Andrea Antal, and Michael A. Nitsche. 2018. 'Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation'. *The Journal of ECT* 34 (3): 144–52.
114. Stagg, Charlotte J., and Michael A. Nitsche. 2011. 'Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation'. *The Neuroscientist* 17 (1): 37–53.
115. Steele, C. J., and V. B. Penhune. 2010. 'Specific Increases within Global Decreases: A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation of Five Days of Motor Sequence Learning'. *Journal of Neuroscience* 30 (24): 8332–41.
116. Tani, Naoki, Ryoma Morigaki, Ryuji Kaji, and Satoshi Goto. 2014. 'Current Use of Thalamic Vim Stimulation in Treating Parkinson's Disease'. In *A Synopsis of Parkinson's Disease*, edited by Abdul Qayyum Rana Mdfrcpc Frcp - Uk hon. InTech.
117. Torriero, Sara, Massimiliano Oliveri, Giacomo Koch, Emanuele Lo Gerfo, Silvia Salerno, Laura Petrosini, and Carlo Caltagirone. 2007. 'Cortical Networks of Procedural Learning: Evidence from Cerebellar Damage'. *Neuropsychologia* 45 (6): 1208–14.
118. Tzvi, Elinor, Thomas F. Münte, and Ulrike M. Krämer. 2014. 'Delineating the Cortico-Striatal-Cerebellar Network in Implicit Motor Sequence Learning'. *NeuroImage* 94 (July): 222–30.
119. Ugawa, Y., B. L. Day, J. C. Rothwell, P. D. Thompson, P. A. Merton, and C. D. Marsden. 1991. 'Modulation of Motor Cortical Excitability by Electrical Stimulation over the Cerebellum in Man'. *The Journal of Physiology* 441 (September): 57–72.

- 
120. Ugawa, Y., Y. Uesaka, Y. Terao, R. Hanajima, and I. Kanazawa. 1995. 'Magnetic Stimulation over the Cerebellum in Humans'. *Annals of Neurology* 37 (6): 703–13.
121. Vercher, J. -L., and G. M. Gauthier. 1988. 'Cerebellar Involvement in the Coordination Control of the Oculo-Manual Tracking System: Effects of Cerebellar Dentate Nucleus Lesion'. *Experimental Brain Research* 73 (1): 155–66.
122. Verhage, Marie C., Eric O. Avila, Maarten A. Frens, Opher Donchin, and Jos N. van der Geest. 2017. 'Cerebellar TDCS Does Not Enhance Performance in an Implicit Categorization Learning Task'. *Frontiers in Psychology* 08 (April).
123. Wessel, Maximilian J., Chang-hyun Park, Elena Beanato, Estelle A. Cuttaz, Jan E. Timmermann, Robert Schulz, Takuya Morishita, Philipp J. Koch, and Friedhelm C. Hummel. 2021. 'Multifocal Stimulation of the Cerebro-Cerebellar Loop during the Acquisition of a Novel Motor Skill'. *Scientific Reports* 11 (1): 1756.
124. Willingham, Daniel B., Mary J. Nissen, and Peter Bullemer. 1989. 'On the Development of Procedural Knowledge.' *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 15 (6): 1047–60.
125. Winograd, Terry. 1975. 'FRAME REPRESENTATIONS AND THE DECLARATIVE/PROCEDURAL CONTROVERSY'. In *Representation and Understanding*, 185–210. Elsevier.
126. Woods, A.J., A. Antal, M. Bikson, P.S. Boggio, A.R. Brunoni, P. Celnik, L.G. Cohen, et al. 2016. 'A Technical Guide to TDCS, and Related Non-Invasive Brain Stimulation Tools'. *Clinical Neurophysiology* 127 (2): 1031–48.
127. Yang, Wen-Juan, Hui-Zhong Wen, Lu-Xu Zhou, Yin-Pei Luo, Wen-Sheng Hou, Xing Wang, and Xue-Long Tian. 2019. 'After-Effects of Repetitive Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Learning and Memory in a Rat Model of Alzheimer's Disease'. *Neurobiology of Learning and Memory* 161 (May): 37–45.

## 7 Danksagung

## 8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Die Modulierung des impliziten motorischen Sequenzlernens mittels transkranieller Gleichstromstimulation des Kleinhirns mit geringer Stromdichte**

in der Klinik für Neurologie und stereotaktische Chirurgie mit Unterstützung durch PD Dr. Catherine M. Sweeney-Reed

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

---

Clara Terlutter

## 9 Darstellung des Bildungsweges

## 10 Anlage

In der Anlage befindet sich ein tabellarischer Vergleich der Studien, die das implizite motorische Sequenzlernen mit anodaler cerebellärer transkranieller Gleichstromstimulation (kurz: ctDCS) untersucht haben, das Informationsblatt für Probanden und Probandinnen, die Einwilligungserklärung, der Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung, der Anamnesebogen, sowie der Nebenwirkungsfragebogen.

## 10.1 Tabellarischer Vergleich

Zur besseren Vergleichbarkeit der methodischen Daten und der Ergebnisse folgt eine tabellarische Darstellung der Studien, die die Auswirkungen von anodaler tDCS des Kleinhirns auf das implizite Sequenzlernen untersucht haben.

Studie	Ferrucci et al. 2013	Ehsani et al. 2016	Liebrand et al. 2020	Ballard et al. 2019*	Jongkees et al. 2019	Vorliegende Studie
Proband/innenanzahl (Interventionsgruppe)	21	20	25	28	24	20
Studiendesign	Innersubjekt-	Zwischensubjekt-	Innersubjekt-	Innersubjekt-	Zwischensubjekt-	Zwischensubjekt-
Anordnung Sequenzart	RAN: Block 10	RAN: Block 5 + 6	alternierend	alternierend 6 RAN; 9 REP	RAN: Block 1, 6 und 13	alternierend
Items in der REP	12	8	8	6	12	12
Anzahl der Items	576	800	1080	432	1680	2592
Stimulationselektrode	ipsilateral	ipsilateral	zentral	HD-tDCS	zentral	ipsilateral
Referenzelektrode	Arm rechts	Arm links	Mandibula re.	-	2 über dem Mastoid	Arm links
Stromstärke in mA	2	2	2	2	1	2
Stromdichte in mA/cm <sup>2</sup>	0,057	0,08	0,11	HD-tDCS	0,029	0,057
Stimulationsdauer in Minuten	20	20	20	20	20	15
On/offline Stimulation	offline	offline	online	offline	online	online
Effekt auf das Lernen bei anodaler Stimulation	Schnellere Reaktionszeit	Fehler-Reduktion	Schnellere Reaktionszeit	Anodal: kein Effekt; kathodal Fehlerreduktion kath. Schneller als anodal	Langsamere Reaktionszeit	Langsamere Reaktionszeit
Zeitpunkt der gemessenen Ergebnisse	direkt nach der Stim.	Während + 48 h später	während	während	während + 24 h später	während

\* hier wurde das explizite Sequenzlernen untersucht

## 10.2 Informationsblatt für Probanden und Probandinnen

### **Anlage 1: Informationsblatt für Probanden zur Hirnstimulation und MEG/EOG-Untersuchung**

Universitätsklinikum für Neurologie  
Neurokybernetik und Rehabilitation  
Frau PD Dr. Catherine Sweeney-Reed  
Frau Clara Terlutter



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

#### **Probandeninformation**

„Verbesserung der motorischen Kapazität und die Modulierung deren neuronaler Korrelate mittels transkranieller elektrischer Stimulation des Kleinhirns“

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

vielen Dank für Ihre Bereitschaft, sich für eine Studie zur Verfügung zu stellen, bei der die Wirkung von Hirnstimulation auf motorische Leistung untersucht wird. Wir möchten Sie zunächst über den Ablauf informieren, um Ihnen einen Überblick über die geplanten Messungen zu ermöglichen und Ihnen das Ziel der Untersuchung zu erklären.

#### **Überblick**

Die folgenden Seiten sollen Ihnen einen Überblick über Ziel und Ablauf dieser Studie geben. Lesen Sie das Informationsblatt bitte gut durch, bevor Sie sich für Ihre Teilnahme an der Studie entscheiden. Falls etwas nicht verständlich sein sollte, fragen Sie bitte noch einmal nach. Diese Information ist für Sie bestimmt, Sie können sie gerne behalten.

#### **Ziel der Studie**

Ziel dieser Studie ist es, festzustellen, ob Hirnstimulation mit Gleichstrom (transcranial direct current stimulation – tDCS) des Kleinhirns zu einer stärkeren motorischen Leistung führt und zu klären, über welche Mechanismen dies erfolgt. Patienten, die eine Kleinhirnstörung oder einen Schlaganfall erlitten haben, leiden häufig unter motorischen Störungen, und langfristiges Ziel dieser Studie ist es, eine erfolgreiche Methode zur Verbesserung der motorischen Leistung zu bestimmen, welche wir bei einer nachfolgenden Studie mit Patienten mit motorischen Beeinträchtigungen einsetzen würden. Dazu soll die Studie durch Aufzeichnung und Auswertung des Magnetoenzephalogramms (MEG) und Elektrookulogramms (EOG) die Aktivität im Gehirn beim Ausführen einer motorischen Aufgabe während und nach der Hirnstimulation bestimmen. Die Untersuchungen werden mit einem MEG- und einem EOG-Verstärker durchgeführt, die uns Messungen der Nervenzellaktivität im Gehirn nichtinvasiv, schmerzfrei und ohne zusätzliche Gabe von Medikamenten ermöglichen.

#### **Ablauf der Studie**

Die Studie findet an einem Termin statt, der ungefähr 2 Stunden dauert. Probanden werden zu einer von 2 Gruppen zufällig randomisiert. Eine Gruppe erhält Kleinhirnstimulation und eine Gruppe erhält Scheinstimulation. Am Anfang des Termins werden Sie einen allgemeinen Gesundheitsfragebogen ausfüllen und einen kurzen Intelligenztest lösen. Für die Studie bearbeiten Sie jeweils eine motorische Aufgabe am Computer. Mittels der transkraniellen *Gleichstromstimulation* (tDCS) bewirken wir während der motorischen Aufgabe eine kurzfristige, vorübergehende Veränderung der motorischen Kapazität im

Gehirn. Dafür wird ein schwacher Gleichstrom über das Kleinhirn (ein Gehirnareal, das u.a. für die Verarbeitung von motorischer Information verantwortlich ist) hergestellt. Diese Stimulation soll den Effekt des motorischen Trainings verstärken. Zur Überprüfung der Wirksamkeit der Stimulation wird vor und nach der Stimulation jeweils ein MEG und EOG gleichzeitig abgeleitet. Während des Termins werden insgesamt 3 Durchgänge des Motortests durchgeführt, jeweils 15 Minuten lang.

#### **Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

Die Methode der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein Verfahren zur kurzfristigen Veränderung der Erregbarkeit von Neuronenverbänden im Gehirn. Bei tDCS wird ein kontinuierlicher Stromfluss appliziert. Mittels zweier Elektroden, die auf der Kopfoberfläche und dem Oberarm angebracht werden, wird ein schwacher Gleichstrom von ungefähr 2 Milliampere appliziert. Die Elektroden befinden sich in kleinen Schwämmen, die mit Kochsalzlösung getränkt sind. So ist es möglich, eine Verbindung zwischen Elektrode und Kopf herzustellen. Ihre Haarlänge spielt dabei keine Rolle.

Die Stimulation mit Gleichstrom ist schmerzfrei und ungefährlich. Während der Stimulation kann zu Beginn ein leichtes Kribbeln oder ein Wärmeempfinden unter den Elektroden verspürt werden. Nach der Anwendung dieser Methode wurde teilweise über Müdigkeit, in sehr seltenen Fällen auch über Kopfschmerzen oder Übelkeit, berichtet. Ein unzureichender Elektrodenkontakt könnte zu vorübergehenden Hautirritationen oder Hautrötungen führen. Das Stimulationsgerät hält alle für die Sicherheit des Betriebes und insbesondere für die Sicherheit der Probanden erforderlichen Grenzwerte ein. TDCS wird seit mehreren Jahrzehnten eingesetzt, und es wurden damit auch keine Störungen oder Langzeitschäden berichtet. Dennoch werden Sie nach der Sitzung gebeten, einen kurzen Fragebogen zu eventuellen Nebenwirkungen auszufüllen. Zusätzlich werden Sie gebeten, während der Stimulation sofort über etwaige Unannehmlichkeiten zu berichten. Im Zweifel wird dann die Stimulation unter- bzw. abgebrochen.

#### **Elektrookulogramm (EOG)**

Die Elektrookulographie (EOG) ist eine wissenschaftlich etablierte Methode, um Augenbewegungen und Veränderungen des Ruhepotentials der Netzhaut zu messen. Dazu werden Elektroden oberhalb und unterhalb der Augen befestigt. Die EOG-Messung ist vollständig gefahrlos. Für das EOG werden nur solche Geräte verwendet, die den einschlägigen Sicherheitsbestimmungen genügen. Sie werden in gleicher Form auch für die klinische Routine eingesetzt.

Vor der Stimulation und der Untersuchung werden Sie vom Untersuchungsleiter ausführlich über die für den Tag geplanten Messungen und Ziele informiert. Sie haben das Recht, ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Messung abzulehnen. Auch im Verlauf der Untersuchung werden Sie vom Untersucher jederzeit gehört.

Vor der Messung werden die Stimulationselektroden auf Ihrer Kopfoberfläche und die EOG-Elektroden oberhalb und unterhalb der Augen befestigt. Für die Untersuchung sitzen Sie auf einem Untersuchungsstuhl. Die Messung dauert maximal 60 Minuten. Für Aufsetzen und Absetzen der Elektrode sind ungefähr 30 Minuten vorgesehen. Für die Erklärungen und das Ausfüllen der Fragebögen werden noch 30 Minuten benötigt.

#### **Magnetoenzephalogramm (MEG)**

Mit Ihrem Einverständnis wird eine Untersuchung mittels Magnetoenzephalographie (MEG)

durchgeführt, die auch auf freiwilliger Basis stattfindet. Im Folgenden erhalten Sie einige Informationen zu derartigen Messungen.

Mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode ist es möglich, Lage und Funktion wichtiger Hirnregionen zu bestimmen. Um dies möglich zu machen, messen wir sehr kleine magnetische Signale, die von der elektrischen Aktivität des Gehirns erzeugt werden, während unsere Probanden verschiedene kognitive Aufgaben bearbeiten. Je nach Fragestellung messen wir die Ruhetätigkeit des Gehirns und/oder seine Reaktion auf äußere Reize. Dies geschieht durch Aufzeichnung der biomagnetischen Signale, die das Gehirn bei seiner Tätigkeit erzeugt. Die Messung erfolgt mit einem helmförmigen Gerät, welches direkt an Ihren Kopf herangeführt wird. Da die Signale sehr schwach sind, wird die gesamte Untersuchung in einer Messkammer durchgeführt, die äußere Störsignale abschirmt (z.B. andere Menschen im Raum).

Während der Messung sind Sie zwar allein in der Messkammer, jedoch befindet sich das Laborpersonal durchgehend unmittelbar vor der Kammer und ist mit Ihnen über eine Videokamera und eine Wechselsprechanlage verbunden. Bei Bedarf können Sie also direkt das Personal ansprechen. Sollten Sie unter Platzangst leiden, informieren Sie bitte das Laborpersonal.

Es wird keinerlei Strahlung oder Feld erzeugt, sondern lediglich die vom Körper ausgehenden elektromagnetischen Felder gemessen. Ein gesundheitliches Risiko der Untersuchung ist nicht bekannt.

Die Aufgabe wird Ihnen vor dem Experiment gezeigt und ausführlich erläutert. Es werden Ihnen auf dem Bildschirm eine Reihe von Punkten in bestimmten Lagen präsentiert und Sie werden aufgefordert, die korrespondierende Taste auf der Tastatur vor Ihnen so schnell wie möglich zu drücken. Ein Übungsdurchgang wird außerhalb der MEG-Kammer durchgeführt, damit Sie sich an die Aufgaben gewöhnen können. Dabei haben Sie die Möglichkeit mit dem Versuchsleiter zu sprechen und Fragen zu stellen. Nach dem Versuchsvorgang wird Sie der Versuchsleiter gern über die genaue Fragestellung und die genauen Hypothesen der Studie informieren.



<https://www.elekta.com/diagnostic-solutions/>

**Können Sie Ihre Einwilligung auch zurückziehen?**

Sie entscheiden frei, ob Sie an der Studie teilnehmen wollen oder nicht. Auch wenn Sie sich jetzt für eine Teilnahme entscheiden, können Sie jederzeit wieder aus der Studie aussteigen. Sie müssen Ihre Entscheidung nicht begründen.

Während der Studie erheben wir unterschiedliche Daten über Sie. Diese werden später in anonymisierter Form, also ohne Namen und Adresse, ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Auswertung können für wissenschaftliche Publikationen verwendet werden. Sollten Sie die Studienteilnahme vorzeitig beenden, werden alle über Sie gesammelten Daten vernichtet.

**Wer kann an der Studie teilnehmen?**

- An der Studie können Erwachsene mit guten Deutsch Kenntnissen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren teilnehmen.
- Damit wir wissen, wo im Kopf das Sprachzentrum liegt, sollen alle Teilnehmer Rechtshänder sein.
- Bei den Aufgaben werden Sie am Computer eine Reihe von Punkten sehen und entsprechende Tasten auf einer Tastatur drücken. Daher sollen alle Teilnehmer über eine normale - uneingeschränkte oder korrigierte - Sehleistung verfügen.

**Wann ist eine Teilnahme nicht möglich?**

- Personen mit neurologischen und psychischen Krankheiten können leider nicht an dieser Studie teilnehmen.
- Wenn Sie oder Personen in Ihrer Familie an Epilepsie leiden, sollten Sie nicht an der Studie teilnehmen.
- Personen mit Cochlea-Implantaten oder Hörgeräten sollten grundsätzlich nicht elektrischen Impulsen ausgesetzt werden, da es in seltenen Fällen zu Fehlfunktionen kommen könnte.
- Herzschrittmacher könnten durch die Elektrostimulation in ihrer Funktionsfähigkeit eingeschränkt werden. Deshalb dürfen Personen mit Herzschrittmachern nicht an den Untersuchungen teilnehmen

**Aufwandsentschädigung und Belohnung**

Sie erhalten als Aufwandsentschädigung für Ihre Teilnahme 8 Euro pro Stunde.

**Kontakt**

Bei Fragen zur Studie stehen Ihnen folgende Personen gerne zur Verfügung:

*Frau PD Dr. Catherine Sweeney-Reed*

Mail: catherine.sweeney-reed@med.ovgu.de

Tel. 0391/6117544

*Frau Clara Terlutter*

Mail: clara.terlutter@yahoo.de

## 10.3 Einwilligungserklärung

### **Anlage 2: Einwilligungserklärung zur Hirnstimulation und MEG/EOG-Untersuchung**

Universitätsklinikum für Neurologie  
Neurokybernetik und Rehabilitation  
Frau PD Dr. Catherine Sweeney-Reed  
Frau Clara Terlutter



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

#### **EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

Frau/Herr .....  
Vorname, Name ..... Geburtsdatum .....

.....  
Straße, Hausnummer .....

.....  
Postleitzahl, Wohnort .....

.....  
Telefon (Privat) ..... Telefon (Handy) .....

Ich wurde von Frau/Herrn ..... (Versuchsleiter) über den Inhalt und Ablauf der Studie:

„Verbesserung der motorischen Kapazität und die Modulierung deren neuronaler Korrelaten mittels transkranieller elektrischer Stimulation des Kleinhirns“

aufgeklärt.

Die schriftliche Probandeninformation wurde mir ausgehändigt. Ich hatte ausreichend Zeit um diese Informationen zu lesen. Den Inhalt habe ich verstanden. Ich konnte alle mir wichtig erscheinenden Fragen, z.B. über spezielle Risiken und mögliche Komplikationen und über Neben- und Folgemaßnahmen stellen, die zur Vorbereitung oder während der Stimulation und der Untersuchung erforderlich sind. Die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Meine Teilnahme ist freiwillig. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich erkläre mich mit meiner Teilnahme an der Studie einverstanden. Ich gebe hiermit meine Einwilligung, dass bei mir im Rahmen eines Forschungsvorhabens Stimulation und MEG- und EOG-Untersuchung des Nervensystems durchgeführt wird.

Mir ist bekannt, dass für meine Wege zur und von der Untersuchung kein Unfallversicherungsschutz besteht.

Ich weiß, dass die bei Untersuchungen mit mir gewonnenen Daten auf der Basis elektronischer Datenverarbeitung weiterverarbeitet und eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Ich bin mit der anonymisierten Verarbeitung und Veröffentlichung dieser Daten einverstanden. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

**Datenschutzrechtliche Einwilligung**

Die von mir erhobenen Daten werden auf einem sogenannten Prüfbogen festgehalten, der – anstatt mit meinem Namen – nur mit einer anonymisierten Kennziffer versehen ist. Alle Personen, die an der Studie beteiligt sind, unterliegen der Schweigepflicht. Die Belange des Datenschutzes sind gewährleistet.

.....  
Ort, Datum.....  
Unterschrift des Probanden

---

---

➤ Vom **Versuchsleiter** auszufüllen ◀

Ich habe Frau/Herrn ..... mit der ihnen vorliegenden Probandeninformation über die Studie aufgeklärt.

.....  
Ort, Datum.....  
Unterschrift Versuchsleiter

# 10.4 Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung

## Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung KAI (Grundform)



Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
 Beruf: \_\_\_\_\_ Bemerkungen: \_\_\_\_\_  
 Testleiter: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

### Buchstaben-Lesen BuL

1. u n r z i r f e p k b v d s m i l d m r .....
2. i p l z m b e o a e h i d a z t l e a v .....
3. m j z i f r d e i h d o l t k g d w r i .....
4. e c x s b t l k e o g f d e a v i m h p .....

1/10 SEC z.B. 7,9 sec

kürzeste  
Lesezeit

BuL =

### Zahlen-Nachsprechen ZN

- | Zahlen-Nachsprechen ZN      | Punkte |
|-----------------------------|--------|
| 2                           |        |
| 5 ..... (1)                 |        |
| 4 9                         |        |
| 7 2 ..... (2)               |        |
| 3 1 8                       |        |
| 6 2 5 ..... (3)             |        |
| 5 2 9 4                     |        |
| 3 7 2 8 ..... (4)           |        |
| 7 1 6 3 5                   |        |
| 2 7 1 4 8 ..... (5)         |        |
| 1 9 3 5 2 4                 |        |
| 9 2 5 1 4 6 ..... (6)       |        |
| 3 8 6 1 5 2 9               |        |
| 7 4 8 3 1 9 5 ..... (7)     |        |
| 4 7 5 3 6 9 1 8             |        |
| 6 2 7 5 8 3 9 1 ..... (8)   |        |
| 3 7 2 9 4 1 5 6 6           |        |
| 8 2 5 9 7 3 6 1 4 ..... (9) |        |

### Buchstaben-Nachsprechen BN

- | Buchstaben-Nachsprechen BN | Punkte |
|----------------------------|--------|
| A                          |        |
| M ..... (1)                |        |
| OG                         |        |
| XK ..... (2)               |        |
| BKF                        |        |
| SWI ..... (3)              |        |
| PLDO                       |        |
| RFTI ..... (4)             |        |
| DMCXE                      |        |
| FMRBT ..... (5)            |        |
| VATNBL                     |        |
| CXFHLD ..... (6)           |        |
| SQAPXOK                    |        |
| GFPMLZR ..... (7)          |        |
| HNEBMXUD                   |        |
| JBKYSWBQ ..... (8)         |        |
| KFXTPMRVG                  |        |
| LQBNFSXDR ..... (9)        |        |

ZN =     ZN<sub>10</sub> =

siehe Tabelle A  
auf Rückseite

BN =      $\frac{ZN_1 + BN}{2} = T_N$

T<sub>N</sub> =

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit C<sub>v</sub> = 100: BuL = \_\_\_\_\_ bit/s  
 Gegenwartsdauer T<sub>N</sub> = \_\_\_\_\_ s  
 Kurzspeicherkapazität K<sub>v</sub> = C<sub>v</sub> mal T<sub>N</sub> = \_\_\_\_\_ bit  
 Bestimmung des Intelligenzquotienten (siehe Rückseite) = \_\_\_\_\_ IQ-Punkte

## 10.5 Anamnesebogen

### **Anlage 3: Anamnesebogen**

Universitätsklinikum für Neurologie  
Neurokybernetik und Rehabilitation  
Frau Dr. Catherine Sweeney-Reed  
Frau Clara Terlutter  
Frau Katharina Nikolai



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

### Anamnesebogen

#### Allgemeine Angaben:

Datum:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Beruf:

#### Medizinische Anamnese:

Händigkeit:

Ergebnis IQ-Test:

Medikamente:

Nikotin:

Alkohol:

Drogen:

Neurologische Vorerkrankungen:

- Schlaganfall
- Schädel-Hirn-Trauma
- Operationen / Eingriffe am Gehirn
- Epilepsie / Krampfleiden

Psychische Vorerkrankungen:

Internistische Vorerkrankungen:

- Kardiologische Erkrankungen
- Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus)
- Schilddrüsenerkrankungen
- Elektrolytstörungen

Metallische Implantate:

Hiermit bestätige ich, dass ich bisher an keiner Studie, die sich der transkraniellen Gleich- oder Wechselstromstimulation bedient, teilgenommen habe.

Unterschrift Proband:

---

## 10.6 Nebenwirkungsfragebogen

### Nebenwirkungsfragebogen

Universitätsklinikum für Neurologie  
Neurokybernetik und Rehabilitation  
Frau Dr. Catherine Sweeney-Reed  
Frau Clara Terlutter

Probandennummer:  
Datum:

Haben Sie während der Stimulation diese Beschwerden empfunden? Und falls Ja, in welchem Ausmaß?

	Nein	Ja	Sehr leicht	Leicht	Mittel	Stark	Sehr Stark
Müdigkeit	<input type="checkbox"/>						
Kribbeln	<input type="checkbox"/>						
Juckreiz	<input type="checkbox"/>						
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>						
Übelkeit	<input type="checkbox"/>						

Ich habe folgende nicht aufgeführte Beschwerden empfunden:

---

Haben Sie nach der Stimulation diese Beschwerden empfunden? Und falls Ja, in welchem Ausmaß?

	Nein	Ja	Sehr leicht	Leicht	Mittel	Stark	Sehr Stark
Müdigkeit	<input type="checkbox"/>						
Kribbeln	<input type="checkbox"/>						
Juckreiz	<input type="checkbox"/>						
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>						
Übelkeit	<input type="checkbox"/>						
Schlaflosigkeit	<input type="checkbox"/>						

Ich habe folgende nicht aufgeführte Beschwerden empfunden:

---