

**Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann**

**Auswirkungen zerebellärer Gleichstromstimulation auf das motorische Lernen  
bei gesunden älteren Probanden.**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Anna Stöbel**

**aus Gerolzhofen**

**Würzburg, August 2022**



**Referent:** Prof. Dr. med. Daniel Zeller

**Korreferentin:** Prof. Dr. med. Sarah Kittel-Schneider

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 20.03.2023

Die Promovendin ist Ärztin.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Lernprozess aus verschiedenen Perspektiven.....	2
1.2.1	Lernen und Gedächtnis .....	2
1.2.2	Lernen und Neuroplastizität.....	3
1.2.3	Das Kleinhirn und dessen Beteiligung am motorischen Lernen .....	4
1.2.4	Der Alterungsprozess mit seinen Auswirkungen auf die Motorik .....	8
1.3	Transkranielle Gleichstromstimulation - tDCS.....	9
1.3.1	Transkranielle Gleichstromstimulation im Allgemeinen .....	9
1.3.2	Entwicklung der transkraniellen Gleichstromstimulation.....	9
1.3.3	Allgemeine Wirkungen transkranieller Gleichstromstimulation auf das zentrale Nervensystem .....	11
1.3.4	Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation am motorischen Kortex auf das motorische Lernen .....	12
1.3.5	Transkranielle Gleichstromstimulation am Kleinhirn.....	13
1.3.6	Handhabung der zerebellären transkraniellen Gleichstromstimulation.....	14
1.3.7	Wirkung der zerebellären transkraniellen Gleichstromstimulation .....	15
1.3.8	Transkranielle Gleichstromstimulation-Sicherheit .....	17
1.4	Zerebelläre Großhirninhibition - CBI .....	17
1.4.1	Transkranielle Magnetstimulation .....	17
1.4.2	Zerebelläre Großhirninhibition als Variante der Magnetstimulation .....	18
1.4.3	Effekte zerebellärer transkranieller Gleichstromstimulation auf die zerebelläre Großhirninhibition.....	18
1.5	Aktuelle Fragestellung .....	19
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	20
2.1	Ethikvotum .....	20
2.2	Studiendesign.....	20
2.3	Probanden.....	21

2.4	Fragebögen / klinische Bewertung.....	24
2.4.1	Pittsburgh-Sleep-Quality-Index .....	24
2.4.2	Händigkeitsfragebogen nach Oldfield .....	24
2.4.3	Mini-Mental-Status-Test.....	24
2.4.4	Empfindungsfragebogen zur transkraniellen Gleichstromstimulation .....	25
2.5	Experimentelles Prozedere.....	25
2.5.1	Neun-Loch-Stecktest (9HPT).....	25
2.5.2	Finger-Tapping-Task .....	25
2.5.3	Transkranielle Gleichstromstimulation .....	27
2.5.4	Zerebelläre Großhirninhibition .....	28
2.6	Versuchsablauf.....	30
2.7	Statistische Methoden .....	32
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>35</b>
3.1	Demographische und klinische Daten der Studienteilnehmer .....	35
3.2	Geschicklichkeit im Neun-Loch-Stecktest.....	36
3.3	Empfindungsfragebogen zur transkraniellen Gleichstromstimulation .....	37
3.4	Finger-Tapping-Task .....	40
3.4.1	Testung auf Normalverteilung .....	40
3.4.2	Finger-Tapping-Task Gruppe A .....	40
3.4.3	Finger-Tapping-Task Gruppe B .....	48
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>56</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	56
4.2	Diskussion der Methoden .....	58
4.3	Diskussion der Ergebnisse im Finger-Tapping-Task.....	67
4.3.1	Diskussion Finger-Tapping-Task Gruppe A .....	67
4.3.2	Diskussion Finger-Tapping-Task Gruppe B .....	69
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	70
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>71</b>

<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
	<b>Appendix .....</b>	
<b>I</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	
<b>II</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	
<b>III</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	
<b>IV</b>	<b>Datenanhang .....</b>	
<b>V</b>	<b>Danksagung.....</b>	

# 1 Einleitung

Zu Gunsten der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beide Geschlechter.

## 1.1 Einführung

Im Alter zwischen 50 bis 70 Jahren hat das menschliche Gehirn im Durchschnitt circa 86 Milliarden Neuronen. Die Großhirnrinde enthält dabei etwa 19 Prozent dieser Neuronenzahl. Das Kleinhirn, welches nur 10 Prozent der gesamten Hirnmasse einnimmt, hat hingegen einen Anteil von 80 Prozent aller Gehirnneuronen (Azevedo et al. 2009; Andersen et al. 1992).

Die Anzahl an Neuronen, mit denen ein Neugeborenes zur Welt kommt, entspricht dem Reservoir für das ganze Leben. Neurone können nicht nachgebildet werden. Im Laufe des ersten Lebensjahres „lernt“ der Säugling, wodurch die Gehirnmasse zunimmt. In der Folge wird ein Übermaß an Synapsen ausgebildet, das Gehirn vernetzt sich. Mit Erreichen des ersten Jahres entsteht eine Entwicklungsänderung. Die synaptische und neuronale Dichte nimmt langsam ab, während das dendritische Wachstum weiter zunimmt (Kostović 1990; Huttenlocher 1979). Es kommt zu einer kontinuierlichen Rekonfiguration der Netzwerkaktivität. Hierbei erfolgt eine allmähliche Abnahme der lokalen zugunsten einer globalen weitreichenden Konnektivität. Diese erlaubt den Erwerb grammatikalischer Sprache und einfacher Bewegungsmuster, die im Verlauf der Entwicklung auch andere rechnerische Fähigkeiten, wie musikalische oder mathematische Wahrnehmung und motorische Leistung, ermöglichen (Falk 2016; Hadders-Algra 2018).

Erkrankungen, Toxine und andere schädigende Faktoren können zu einem Untergang von Neuronen und deren Vernetzung führen und somit eine neurologische Dysfunktion bei Menschen jeden Alters bedingen (Ling et al. 2015; Marklund et al. 2019). Durch Verlagerung oder Rückzug von Axonen, Eliminierung oder Neubildung von Synapsen und Apoptose kann eine kortikale Reorganisation stattfinden, die im besten Fall die Grundlage einer funktionellen Erholung darstellt (Kempermann et al. 2015). Eine solche Neustrukturierung mit Hilfe nicht-invasiver Techniken anzuregen, stellt nach wie vor ein wichtiges Ziel neurologischer Forschung dar (Koch et al. 2019; Kubis 2016; Otal et al. 2015).

## 1.2 Lernprozess aus verschiedenen Perspektiven

### 1.2.1 Lernen und Gedächtnis

Hinter Lernen und Gedächtnis stehen komplexe, bisher nur teilweise verstandene Prozesse. Neben der Beteiligung verschiedener Hirnstrukturen nehmen emotionale und situative Faktoren einen Einfluss darauf, wie und was gelernt und gespeichert wird (Welzer und Markowitsch 2006). Allgemein kann Lernen und Gedächtnis in zwei Kategorien eingeteilt werden: das bewusste, deklarative Wissensgedächtnis sowie das nichtbewusste, prozedurale Gedächtnis. Ersteres ist für die Verarbeitung, Speicherung und Wiedergabe von Fakten und Begebenheiten zuständig, während das Prozessieren motorischer Fähigkeiten vom prozeduralen Gedächtnis übernommen wird. Das prozedurale Verhaltensgedächtnis kann ebenfalls weiter unterteilt werden. Zum einen in das komplex-motorische Lernen, bei dem beispielsweise die Problemlösung durch die Anwendung einer Strategie erreicht wird. Zum anderen in das einfach-motorische Lernen, welches das assoziative Lernen und das nicht-assoziative Lernen umfasst. Der Begriff Assoziation kann hierbei als zeitliche Kopplung von unterschiedlichen Reizen mit daraus resultierender Verhaltensänderung verstanden werden. Hierunter fallen die klassische und operante Konditionierung sowie die Prägung. Kommt es hingegen zu einer Verhaltensänderung aufgrund von Wiederholungen der Situation oder Reaktion, wird dies als nicht-assoziatives Lernen bezeichnet. Neben der Habituation und Sensitivierung wird auch die Adaptation zum nicht-assoziativen Lernen gezählt. Die Anpassung/Adaptation nutzt Erfahrungen aus vorangegangenen Versuchen, um das Verhalten anzupassen. So kann zum Beispiel das Erlernen einfacher Fingerübungen zu den einfach-motorischen Lernvorgängen gezählt werden (Abbildung 1) (Birbaumer und Schmidt 2018; Bloedel et al. 1996; Brooks 1986; Ito 1984; Squire 2011; Timmann et al. 1998; Zola-Morgan und Squire 1993).

Dabei hängt das Erlernen von motorischen Fähigkeiten direkt von motorischen Kontrollprozessen ab (Willingham 1998). Hierbei sollte ein lernendes Kontrollsystem neben adaptiven Mechanismen auch über weitere verfügen, die es ihm z. B.: ermöglichen, die Ergebnisse aus früheren Erfahrungen aufrechtzuerhalten und für die adaptive Kontrolle nutzen zu können (Ito 1984).

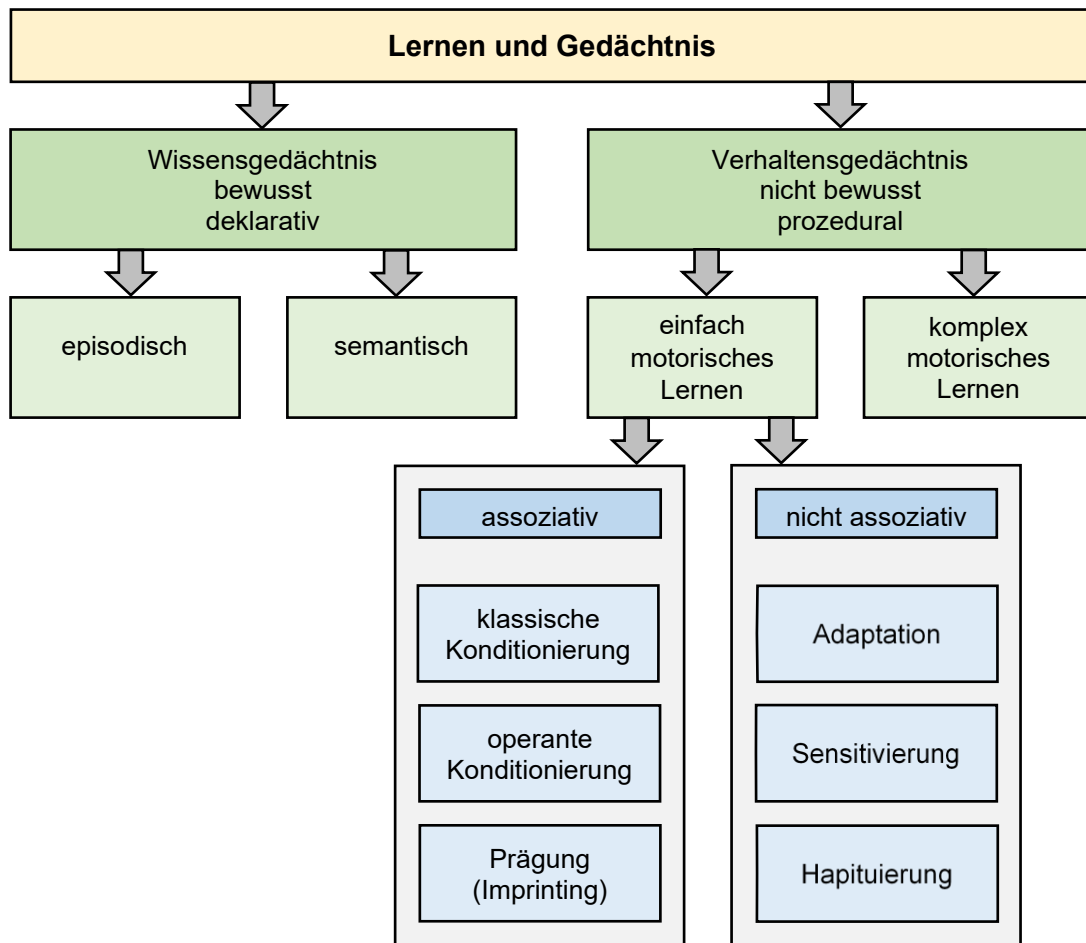


Abbildung 1: **Lernen und Gedächtnis** mit Unterteilung in die verschiedenen Kategorien. (Quelle: In Anlehnung an (Squire und Zola-Morgan 1988) Lizenz: mit freundlicher Genehmigung Copyright © 1988 veröffentlicht durch Elsevier Ltd)

### 1.2.2 Lernen und Neuroplastizität

Eine Grundlage für den Prozess des Lernens und das Gedächtnis stellt die Neuroplastizität dar. Diese wird eingeteilt in funktionelle Plastizität und strukturelle Plastizität. Bei der funktionellen Plastizität kommt es vor allem zu Veränderungen der synaptischen Übertragung, ohne dabei die anatomische Verschaltung des Netzwerkes zu verändern. Während eine Verstärkung der synaptischen Übertragung als „Potenzierung“ bezeichnet wird, versteht man unter „Depression“ ihre Abschwächung. Die Veränderung der Übertragungsstärke kann von Millisekunden bis mehrere Tage anhalten. Eine Veränderung unter einer Minute entspricht der Kurzzeitplastizität, länger andauernde Veränderungen der Langzeitplastizität. Dabei nehmen verschiedene Faktoren prä- und postsynaptisch Einfluss. Einerseits kann es präsynaptisch zu einer vermehrten Transmitterausschüttung



kommen, andererseits führt der vermehrte Einbau von Transmitterrezeptoren postsynaptisch zu einer verstärkten Aktivierung (Birbaumer und Schmidt 2018; Kandel 2013; Purves et al. 2013; Malenka und Bear 2004).

Von großer Bedeutung ist hierbei die intrazelluläre  $Ca^{2+}$  (Calcium) Konzentration, aber auch der NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor) ist maßgeblich beteiligt. Dieser gilt für die prä- und postsynaptische Aktivität als Koinzidenzdetektor (Bliss und Collingridge 1993; Lynch et al. 1983; Malenka und Nicoll 1999; Nicoll und Malenka 1999).

Das Wachstum und die Eliminierung von Synapsen können als Teil der Langzeitpotenzierung gesehen werden. Diese Prozesse stehen im Zusammenhang mit Adaptation, Lernen und Entwicklung (Bear und Malenka 1994; Hebb 1949; Kandel 2013; Korte und Schmitz 2016; Malenka und Bear 2004; Squire 2011).

Ähnlicher Mechanismen wie die funktionelle Plastizität bedient sich die strukturelle Plastizität. Diese umfasst, unter anderem, die Veränderung von Axonen und Dendriten und die Neurogenese, sodass beispielhaft motorische Lernvorgänge zu Änderungen in der grauen und weißen Substanz führen (Sabel und Schneider 1988).

Viele elektrophysiologisch und bildgebend nachweisbare Veränderungen des intakten Gehirns im Verlauf von Lernvorgängen sind bereits beschrieben worden. Sie geben Aufschluss über die plastischen adaptiven Veränderungen in neuronalen Schaltkreisen, die mit dem Training von Fähigkeiten und deren Verbesserung zusammenhängen. Hierbei kann es zu zwei Entwicklungen kommen: Einerseits kommt es zu einer vergrößerten kortikalen Repräsentation der Bereiche, die an der Aufgabenausführung beteiligt sind. Andererseits kommt es auch zu Veränderungen der kortikal-motorischen Erregbarkeit der Repräsentationen beteiligter Bewegungsmodule. Darüber hinaus ändert sich die Übertragung auf Ebene der spinalen neuronalen Schaltkreise, welche einen regulatorischen Einfluss auf die sensorischen Feedback-Mechanismen zur Ausführung der Aufgabe ausüben (Draganski et al. 2006; Draganski und May 2008; Heuninckx et al. 2008; Hyde et al. 2009; Langer et al. 2012; Nielsen und Cohen 2008).

### 1.2.3 Das Kleinhirn und dessen Beteiligung am motorischen Lernen

In Lernvorgänge sind verschiedene Hirnareale einbezogen. Neben dem primär motorischen Kortex sind unter anderem das supplementär motorische Areal, der prämotorische Kortex, der präfrontale Kortex, das Striatum, der somatosensorische Kortex sowie das Kleinhirn am Lernprozess beteiligt (Canavan et al. 1990; Grafton et al. 1992; Heindel et al. 1989; Petrides 1985; Sakamoto et al. 1989; Seitz et al. 1990; Weiner et al. 1983; Willingham 1998).

Erste Untersuchungen aus dem Jahre 1824 wiesen dem Kleinhirn die Funktion der Koordinationskontrolle von Bewegungsabläufen zu. Einige Jahrzehnte später, 1891, beobachtete Luciani das Schwimmmuster von Hunden, die nur eine Kleinhirnhemisphäre besaßen. Aufgrund der erhaltenen Bewegungsfähigkeit aller vier Extremitäten folgerte er, dass das Kleinhirn nur modulierend auf die Willkürmotorik wirkt. Er beschrieb die entsprechenden Symptome als Asthenie, Atonie und Astase (Flourens 1824; Luciani 1891; Gomes 2019).

Die überproportionale Größenentwicklung des Kleinhirns von Menschen im Vergleich zu anthropoiden Primaten steht in direktem Bezug zur Weiterentwicklung technologischer Fähigkeiten, wie auch zum Erlernen komplexer Handlungsabläufe und sensomotorischer Kontrolle (Barton und Venditti 2014). Über seine afferenten und efferenten Bahnen ist das Kleinhirn mit verschiedenen Bereichen des zentralen Nervensystems verbunden. Es integriert sensorische Signale aus mehreren Systemen, unter anderem aus den vestibulären, den visuellen, den propriozeptiven und den somatosensorischen Systemen, wie auch motorische Efferenzkopien. Über seine efferente Bahn, ausgehend von den tiefen Kleinhirnkernen (DCN, engl. deep cerebellar nuclei), leitet das Kleinhirn Signale über Thalamus, Hippocampus und Colliculus superior an verschiedene Bereiche des Großhirns, wie zum Beispiel an den primär motorischen Kortex, prämotorischen Kortex und den parietalen Assoziationskortex. Diese spielen eine Rolle bei der räumlichen Orientierung und der willentlichen motorischen Kontrolle (Abbildung 2) (Baumann et al. 2014).

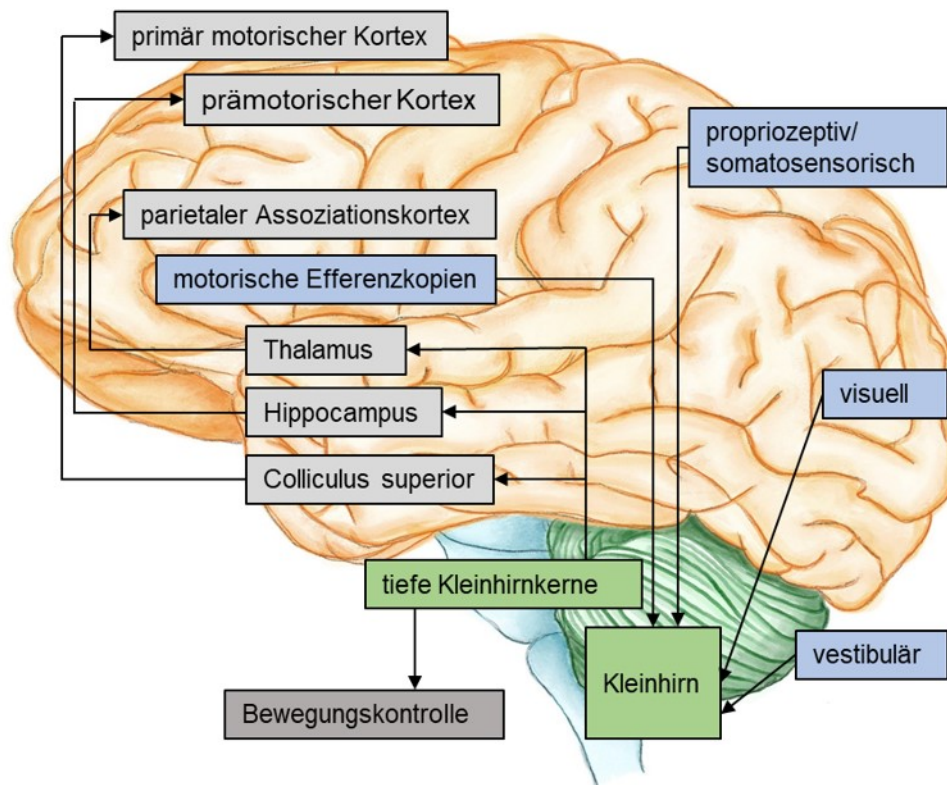


Abbildung 2: **Afferente und efferente Bahnen des Kleinhirns.**  
 (Quelle: In Anlehnung an (Baumann et al. 2014) Lizenz: Copyright © 2014 die Autoren, Creative Commons CC BY)

Die Kleinhirnaktivität steht wahrscheinlich in einer schleifenartigen Verbindung mit dem frontalen sowie parietalen Kortex und wirkt über weitere zerebellospinale Schaltkreise regulierend auf motorische Leistung und motorisches Lernen ein (Gao et al. 2018; Küper et al. 2016; Sathyamurthy et al. 2020).

Somit kann das Kleinhirn auf einfache und komplexe motorische Lernvorgänge Einfluss nehmen. Untersuchungen zur klassischen Konditionierung bei Menschen mit und ohne zerebelläre Läsionen legen nahe, dass das intakte Kleinhirn bei der Bildung klassisch konditionierter motorischer Reaktionen unter anderem in Form einer Bewegungsoptimierung beteiligt ist (Daum et al. 1993; Timmann et al. 1996). Darüber hinaus scheint das Kleinhirn eine gewisse Speicherfunktion während des Lernens, durch beispielsweise Veränderungen der synaptischen Übertragung in der Purkinje-Zelle sowie Veränderungen der intrinsischen Erregbarkeit, zu erfüllen (Jang et al. 2020; Kim und Kim 2020; Nishiyama 2014; Shim et al. 2017).

Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnte gezeigt werden, dass an der Reflexkonditionierung und am Erlernen von Fingerbewegungssequenzen unterschiedliche Bereiche des Kleinhirns beteiligt sind (Jueptner et al. 1995; Jueptner et al. 1997).

Demnach kann von einer funktionellen Kompartimentierung des Kleinhirns für das motorische Lernen ausgegangen werden (Timmann et al. 1998).

Das Kleinhirn wird in den Lobus anterior, posterior und flocculonodularis gegliedert. Diese Lobi können weiter in zehn Lobuli unterteilt werden. Der anteriore Lobus beinhaltet die Lobuli I-V, der posteriore VI-IX und der Lobus flocculonodularis den Lobulus X (Abbildung 3) (Stoodley und Schmahmann 2018; Larsell 1952). Entsprechend den Kleinhirnhomunkuli repräsentieren die Lämpchen I-VI und VIII die Bereiche des Kleinhirns, die an motorischen Aufgaben beteiligt sind. Nicht-motorische Aufgaben übernehmen die Bereiche VI, VII, VIIb, VIIIa, IX, X, Crus I, Crus II. Abhängig davon, wie anspruchsvoll eine Aufgabe ist, werden zusätzlich verschiedene zerebro-zerebelläre Schaltkreise aktiviert. Einfachere Bewegungen beziehen den sensomotorischen Kortex mit den kontralateralen Kleinhirnlämpchen IV-VI und VIII ein. Kognitiv komplexere Aufgaben hingegen aktivieren präfrontale und parietale Kortexareale zusammen mit Kleinhirnlämpchen VI und VII (Ernst et al. 2019; Guell et al. 2018; Hartzell et al. 2016; Koppelmans et al. 2017; Küper et al. 2016; Stoodley et al. 2012; Timmann et al. 1998).

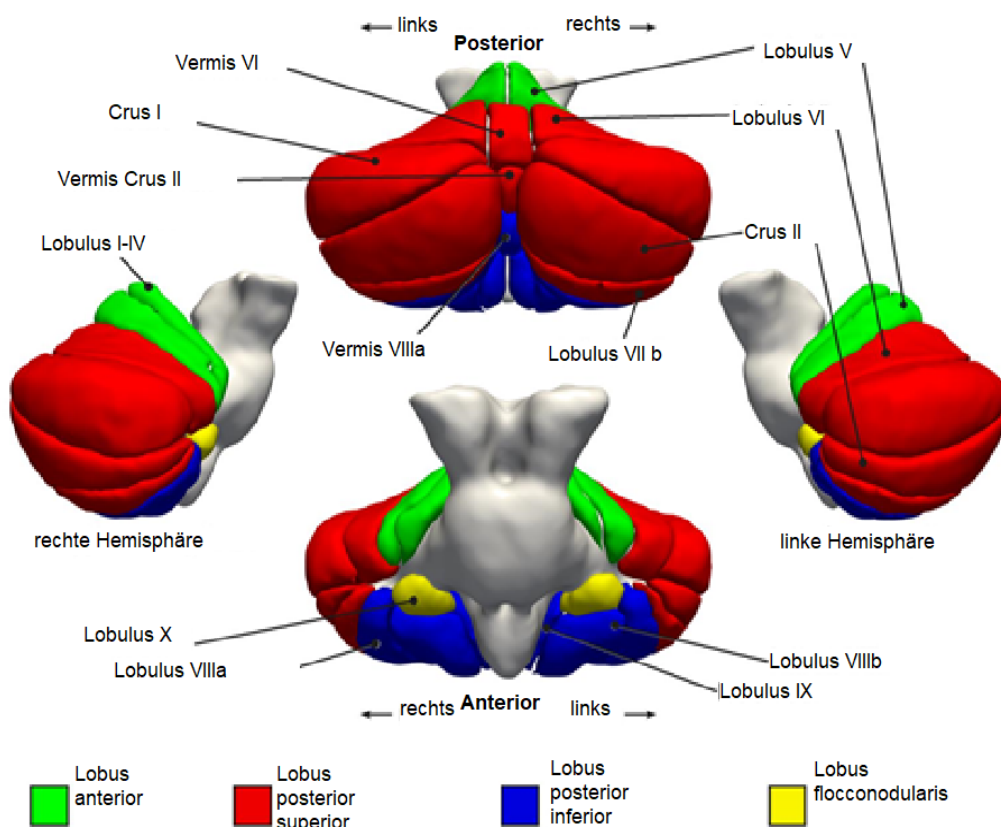


Abbildung 3: **Gliederung des Kleinhirns in Lappen und Lämpchen.** (Quelle: (Koppelmans et al. 2017) Lizenz: Mit freundlicher Genehmigung: Copyright © 2016, Springer-Verlag Berlin Heidelberg)

Die Ergebnisse einer Studie an Katzen, bei der einzelne Kleinhirnkerne ausgeschaltet wurden, um ihren Effekt auf die Ausführung einer Bewegung zu beobachten, legen nahe, dass jede funktionelle Komponente des Kleinhirns am zeitlichen und räumlichen Organisationsprozess für willentliche zielgerichtete Bewegungsabläufe beteiligt ist (Milak et al. 1997). Auf Zellebene ist es vor allem die Purkinjezellaktivität, die Einfluss auf die sensomotorischen Prozesse nimmt und möglicherweise an der Langzeitpotenzierung in Bezug auf Lernen beteiligt ist (Medina 2011; Shim et al. 2017). Bei verbalen Aufgaben kann eine Aktivierung des Nucleus dentatus festgestellt werden (Küper et al. 2016). Aber auch andere Kleinhirnstrukturen, wie die Kletterfasern, sind für den Erwerb motorischer Fähigkeiten und für die zerebelläre Rückkopplungskontrolle der Willkürmotorik unerlässlich (Albus 1971). Die Interneurone des Kleinhirns scheinen zeitliche Aspekte konditionierter Reaktionen zu kontrollieren (Jörntell et al. 2010).

#### 1.2.4 Der Alterungsprozess mit seinen Auswirkungen auf die Motorik

Wie in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden konnte, sind die Prozesse der neuronalen Plastizität altersabhängig. Ältere Tiere erholen sich langsamer von einer Nervenschädigung als jüngere Tiere (Kennard 1936). Beim Menschen konnte nachgewiesen werden, dass es im normalen Alterungsprozess zu folgenden Veränderungen kommt: Neben einer Abnahme des Gesamtvolumens der weißen und grauen Substanz kommt es zu einer Reduktion des Kleinhirnvolumens sowie zu einer Zunahme der Liquorräume, außerdem zu einer reduzierten Anzahl der Faserprojektionen (Rezaee und Dutta 2020; Stadlbauer et al. 2008). Ein größeres Volumen bestimmter Kleinhirnanteile ist mit einer besseren sensomotorischen und kognitiven Leistung verbunden. Im höheren Alter kommt es jedoch zu einer regionalen Volumenabnahme, was im Zusammenhang mit einer schlechteren sensomotorischen und kognitiven Leistung steht (Koppelmans et al. 2017).

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass es im Alter zu einer geringeren Anpassungsfähigkeit der neuronalen Aktivität kommt, was im Zusammenhang mit altersbedingten Unterschieden im motorischen Lernprozess steht (Rueda-Delgado et al. 2019).

Neben diesen neuroanatomischen Veränderungen zeigen ältere Probanden ebenfalls Veränderungen in der Ausführung von Bewegungen. Beispielsweise kommt es zu einer Verlangsamung in selbstgesteuerten Bewegungen (Bennett und Castiello 1994). Visuelle Informationen zur Zielposition eines Gegenstandes, um die Bewegungsbahn zu kor-

rigieren, können zum Teil weniger effizient genutzt werden (Sarlegna 2006). Ein konkreteres Beispiel ist die erniedrigte Gesamtrate maximalfrequenten Klopfens mit einem Finger bei älteren Menschen (Aoki und Fukuoka 2010).

Des Weiteren haben ältere Versuchsteilnehmer schlechtere Ergebnisse beim Erlernen komplexer motorischer Sequenzaufgaben und weisen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Gedächtnisinterferenzen auf. Die altersbedingten Prozesse spiegeln sich ebenfalls in einer veränderten Konsolidierung und beispielsweise in der Reduktion des Zuwachses eines offline-Lernerfolges von motorischen Fähigkeiten nach dem Üben wider (Centeno et al. 2018; Curran 1997; Roig et al. 2014; Wilson et al. 2012; Yan et al. 2010). Das alternde Gehirn verfügt jedoch über Strategien, um dennoch bei einer Lernaufgabe ein Funktionsniveau zu erreichen, das demjenigen eines jüngeren Menschen ähnlich ist. Dies geschieht beispielsweise durch die Aktivierung sensomotorischer und frontaler Areale zusätzlich zu den gewöhnlicherweise aktivierten motorischen Regionen (Heuninckx et al. 2008).

### 1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation - tDCS

#### 1.3.1 Transkranielle Gleichstromstimulation im Allgemeinen

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS, engl. transcranial direct current stimulation) ist eine nicht invasive Technik, die mit dem Ziel eingesetzt wird, langanhaltende funktionelle Veränderungen im menschlichen Gehirn zu induzieren. Appliziert über zwei Schwammelektroden, die an verschiedenen Positionen des Kopfes angebracht werden, kann der fließende Gleichstrom sowohl motorische als auch nicht-motorische Funktionen beeinflussen (Ferrucci et al. 2015).

#### 1.3.2 Entwicklung der transkraniellen Gleichstromstimulation

Erste Versuche, die Nervenzellaktivität mit Strom zu beeinflussen, fanden schon im 18. Jahrhundert statt. Der italienische Arzt Luigi Galvani brachte im Jahr 1780 Froschschenkel zum Zucken, indem er diese mit Kupfer- und Eisennadeln berührte, die über einen Draht miteinander verbunden waren. Alessandro Volta konstruierte eine Gleichstromquelle, bestehend aus einer hintereinandergeschalteten Metallanordnung. Diese Konstruktion ermöglichte es erstmals, die Effekte von Elektrizität systematisch am biologischen Organismus zu untersuchen. Giovanni Aldini führte Versuche an menschlichen Leichen durch: Er brachte die Muskeln von Hingerichteten zum Kontrahieren (Abbildung 4) (Paulus 2015).

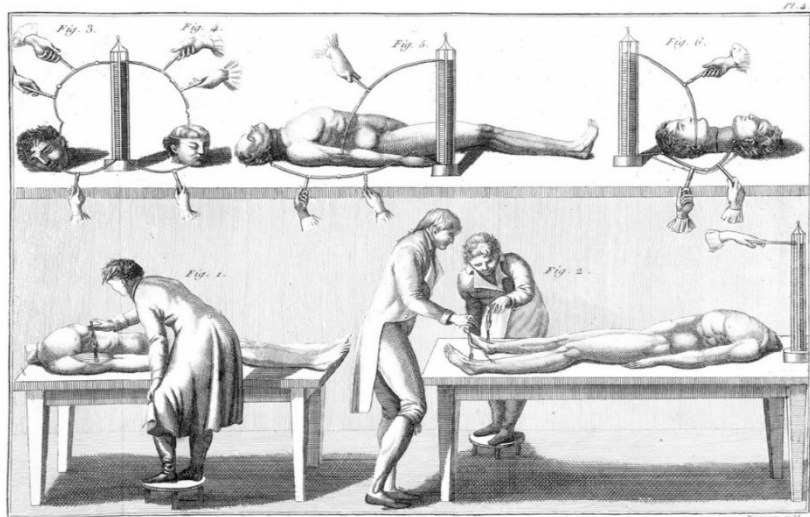


Abbildung 4: **Erste Versuche mit Strom** zum Verständnis der Wirkung am menschlichen Körper. Durchgeführt von Aldini und Kollegen an Leichen. (Quelle: (Aldini 1804) Lizenz: Wellcome Library London, CC BY 4.0)

Im Jahre 1964 wurden Studien mit Gleichstrom am Mausmodell durchgeführt und dessen Wirkung nachgewiesen. Während ein anodaler Stromfluss die Spontanaktivität des zerebralen Kortex erhöht, verringert ein negativer Stromfluss diese, auch nachdem der Polarisationskreislauf getrennt wurde. Dies spricht für eine Langzeitwirkung (Bindman et al. 1964).

Daraufhin entwickelte sich der Gedanke, dass durch schwache Gleichstromstimulation die Induktion neuroplastischer Veränderungen erreicht werden könnte. Veränderungen in der kortikalen Erregbarkeit sind Voraussetzung für den Lernprozess. Dies wurde zunächst am präfrontalen Kortex von Affen näher untersucht. Die anodale Stimulation ging dabei im Vergleich zur Kontrollbedingung mit besseren Ergebnissen in einer Reaktionszeitaufgabe einher. Diese Ergebnisse unterstützen das Konzept der Erregbarkeitsänderungen von präfrontalen Neuronen während des Lernprozesses (Stamm und Rosen 1972).

Vor allem ab dem Jahr 2000 rückte tDCS wieder zurück in den Fokus der Forschung, als Studien von Nitsche und Paulus die Wirksamkeit am menschlichen Gehirn nachwiesen. So konnten sie unter anderem aufzeigen, dass die Kurz- und Langzeiteffekte des Stromflusses von der Elektrodenposition, der Polarität, der Stimulationsdauer und der Intensität abhängen. Dies überprüften sie mittels der Amplitude motorisch evozierter Potenziale (MEP) (Nitsche und Paulus 2000).

Neben den Studien, die zunächst hauptsächlich am motorischen Kortex durchgeführt wurden, existieren Untersuchungen zur Wirkung von tDCS an weiteren Hirnregionen,

zum Beispiel dem visuellen Kortex, dem präfrontalen Kortex, dem somatosensorischen Kortex und dem Kleinhirn (Fregni et al. 2005; Galea et al. 2009; Labbé et al. 2016; Lang et al. 2007).

Aktuelle Studien beschäftigen sich unter anderem mit der Anwendung und Wirkung von tDCS zur Verbesserung krankheitsspezifischer Symptome bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung, Alzheimer-Krankheit, Bewegungsstörungen, chronischen Schmerzen, Epilepsie oder Schlaganfall (O'Connell et al. 2018). Allerdings müssen sowohl die idealen Stimulationsparameter als auch Stimulationsareale weiter erforscht werden, um eine potenzielle therapeutische Wirkung in diesen Bereichen abschätzen zu können (Flöel 2014).

### 1.3.3 Allgemeine Wirkungen transkranieller Gleichstromstimulation auf das zentrale Nervensystem

Neben allgemeinen Forschungsarbeiten, die die Wirksamkeit von tDCS in Abhängigkeit verschiedener Polaritäten betrachtet haben, gibt es zahlreiche Studien, die spezielle Effekte in einzelnen Bereichen des zentralen Nervensystems untersuchten.

Transkraniell angewandeter Gleichstrom beeinflusst die spontane und evozierte bioelektrische Hirnaktivität, wie sie in der Elektroenzephalografie (EEG) gemessen wird. Ein anodaler Stromfluss bewirkt eine Abnahme der Theta- und Alpha-Wellen und führt zu einer Zunahme der Beta-Aktivität – ähnlich einem Weckreiz. Die kathodale Stimulation hingegen erzeugt eine Dämpfung, mit einer Zunahme der Theta- und der Beta-Frequenzen (Pfurtscheller 1970).

Neben der Wirkung von tDCS auf das EEG hat eine Stimulation auch Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss (rCBF, engl. regional cerebral blood flow). Die anodale und kathodale tDCS (a-tDCS, k-tDCS) führt, im Vergleich zur Schein-tDCS, zu in die Tiefe reichenden Veränderungen des rCBF. Dieser Einfluss auf kortikale und subkortikale Bereiche ist ein Indiz für eine nachhaltige und weitreichende Wirkung auf die neuronale Aktivität (Jamil et al. 2020; Lang et al. 2005).

Darüber hinaus gibt es Hinweise auf einen modulierenden Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation auf biochemischer Ebene. Messungen mittels Magnetresonanztomographie (MRS) zeigen, dass eine exzitatorische Stimulation lokal eine Reduktion des Neurotransmitters Gamma-Amino-Buttersäure (GABA, engl. gamma aminobutyric acid) bewirkt, eine hemmende hingegen eine verminderte glutamaterge neuronale Aktivität (Stagg et al. 2009).



### 1.3.4 Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation am motorischen Kortex auf das motorische Lernen

Die Anwendung von tDCS kann das motorische Lernen und das Arbeitsgedächtnis bei gesunden Probanden verbessern. Die Effekte sind dabei unter anderem abhängig von der Polarität und vom Zeitpunkt der Anwendung. Eine anodale Stimulation des motorischen Kortex mit beispielsweise 1 mA über 20 min führt im Vergleich zu einer Scheinstimulation zu einer signifikant besseren motorischen Leistung der nicht dominanten Hand (Boggio et al. 2006).

Wird während des Lernens einer motorischen Sequenz anodal stimuliert, führt dies zu einer Erhöhung der Sequenzrate, während eine kathodale Stimulation die Rate verringert. Jedoch führt sowohl die anodale als auch die kathodale Anwendung von tDCS vor dem motorischen Training zu einer Verlangsamung des Lernens im Vergleich zur Scheinstimulation (Stagg et al. 2011b).

Die Anwendung von a-tDCS im unmittelbaren Anschluss an das Training einer motorischen Lernaufgabe bewirkt eine Verbesserung der Offline-Konsolidierung (Rumpf et al. 2017).

Dabei können nicht nur die Leistungen von jüngeren Probanden beeinflusst werden, sondern auch die von älteren Probanden, die im Allgemeinen ohne Stimulation schlechtere Ergebnisse in Motorik-Aufgaben erreichen (Zimerman et al. 2013).

Die Effekte von tDCS auf das motorische Lernen lassen sich auch durch Änderungen von Transmitterkonzentrationen, wie zum Beispiel von GABA, nachweisen. Im Allgemeinen ist GABA an der motorischen kortikalen Plastizität beteiligt. Personen mit höheren GABA-Spiegeln im Bereich des primär motorischen Kortex, indirekt gemessen mit der MRS, zeigen schlechtere Ergebnisse beim Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten. Durch die Anwendung von a-tDCS am primär motorischen Kortex kommt es in diesem Areal zu einer MR-spektroskopisch erfassbaren Abnahme von GABA. Diese korreliert mit verbessertem motorischem Sequenzlernen und einer Änderung des fMRT-Signals (funktionelle Magnetresonanztomographie) innerhalb der primär motorischen Rinde (M1). Somit scheint tDCS Einfluss auf die motorische kortikale Plastizität zu nehmen (Floyer-Lea et al. 2006; Kolasinski et al. 2019; Stagg et al. 2011a; Stagg et al. 2009; Ziemann et al. 2001).

In M1-Hirnschnitten der Maus konnte nachgewiesen werden, dass eine Gleichstromstimulation eine langanhaltende synaptische Potenzierung (DCS-LTP, engl. long term potentiation) bewirkt. Auch hier sind die Effekte polaritätsspezifisch und ebenfalls vermittelt

durch den NMDA-Rezeptor, die Ausschüttung neurotropher Faktoren wie dem „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF) und die Kopplung von DCS mit einer sich wiederholenden niederfrequenten synaptischen Aktivierung der Nervenzelle (LFS, engl. low-frequency synaptic activation). Eine ähnliche Wirkung lässt sich auch am Menschen nachweisen. Wenn die aktivitätsabhängige BDNF-Sekretion vorhanden ist, kann durch a-tDCS das Erlernen motorischer Fähigkeiten verbessert werden (Fritsch et al. 2010). Eine Gleichstromstimulation scheint also die durch einen Lernprozess bedingten Änderungen der synaptischen Plastizität in M1 zu beeinflussen, sofern diese von der BDNF-Sekretion und der Aktivierung der Tropomyosin-Rezeptor-Kinase-B abhängen (Fritsch et al. 2010; Puri et al. 2015).

### 1.3.5 Transkranielle Gleichstromstimulation am Kleinhirn

Neben einer Vielzahl an Arbeiten zur Anwendung von tDCS am motorischen Kortex wächst auch das Interesse einer Anwendung am Kleinhirn, vornehmlich mit dem Ziel, Einfluss auf das motorische Lernen nehmen zu können.

Erste Studien zeigten dabei zunächst, dass durch elektrische Stimuli am Kleinhirn, die unterhalb der Schwelle für eine direkte Aktivierung der absteigenden motorischen Bahnen liegen, MEP-Amplituden verringert werden können (Ugawa et al. 1991). Ausgehend von dieser Untersuchung wurden diverse motorische Aufgaben auf mögliche Effekte einer Kleinhirnstimulation untersucht. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass auch die Effekte der tDCS am Kleinhirn von der Polarität der Stimulation abhängen.

So wurde zum Beispiel die anodale Stimulation an Kleinhirn und motorischem Kortex während der Ausführung einer schnellen zielgenauen Bewegung der oberen Extremität untersucht. Kommt es zu einer plötzlichen Änderung der Zielposition, adaptieren Personen mit anodaler Kleinhirnstimulation schneller an die visuell-motorische Veränderung. Sie haben eine größere Reduktion von Bewegungsfehlern verglichen mit der Stimulation des motorischen Kortex (Galea et al. 2011).

Die Anwendung von zerebellärer tDCS hat ebenfalls Einfluss auf den Lernprozess von Bewegungsabläufen der unteren Extremität. Dies wurde bei einem Laufbandtraining, bei dem jedes Band pro Bein mit einer anderen Geschwindigkeit läuft, untersucht. Probanden, die eine anodale Stimulation erhalten, zeigen eine schnellere Adaptation an die veränderten Gehbedingungen in Form einer zügigeren Schrittlängen Anpassung und somit ein symmetrischeres Gangbild. Hingegen weisen Probanden mit einer kathodalen Stimulation eine geringere Adaptation auf (Jayaram et al. 2012).

Je nach Altersgruppe lassen sich durch die Anwendung von tDCS unterschiedliche Effekte erzielen. Dabei kann zwischen einer Veränderung der Fehlerrate und der Geschwindigkeit, mit der eine motorische Aufgabe ausgeführt wird, unterschieden werden. Eine motorische Aufgabe, an der dies untersucht wurde, ist beispielsweise der Sequential-Visual-Isometric-Pinch-Task. Bei dieser Aufgabe sollen die Probanden am Computer einen Cursor so schnell und genau wie möglich zwischen der Start-Position und verschiedenen Zielpositionen bewegen, indem die auf einen Kraftaufnehmer aufgebrachte Kraft variiert wird. Bei jüngeren Probanden führt eine exzitatorische zerebelläre tDCS während dieser motorischen Lernaufgabe zu einer Verringerung der Fehlerrate, weniger jedoch der Reaktionszeit (Cantarero et al. 2015). Bei gesunden älteren Probanden hingegen verbessert sich bei einer Lernaufgabe vor allem die Reaktionszeit (Samaei et al. 2017).

Vergleicht man die Anpassungsfähigkeit an externe Veränderungen während einer motorischen Lernaufgabe bei älteren und jüngeren Menschen, dann ist diese im Alter schlechter ausgeprägt. Sie kann aber durch eine anodale zerebelläre Stimulation auf das Niveau von jungen Probanden angehoben und somit verbessert werden (Hardwick und Celnik 2014). Insgesamt findet sich in der Literatur eine große Variabilität, welche Motorik-Aufgabe zur Überprüfung möglicher tDCS-Effekte angewendet wird.

Effekte der zerebellären tDCS auf das motorische Lernen können sowohl über einen kurzfristigen (<24 h), als auch einen längerfristigen (>24 h) Zeitraum anhalten (Kumari et al. 2019).

### 1.3.6 Handhabung der zerebellären transkraniellen Gleichstromstimulation

Einfluss auf die Effektivität der zerebellären tDCS nehmen die Art der motorischen Aufgabe, die Stimulationsparameter und die Interaktion zwischen Aufgabe und Stimulationsparametern.

Aktuell werden bei der Anwendung der zerebellären tDCS verschiedene Positionen für die Schwammelektroden verwendet. Dabei scheint man die stärkste Steigerung der motorischen Leistung zu erzielen, wenn bei einer bilateralen Aufgabe die „aktive“ Stimulationselektrode zentral über dem Kleinhirn angebracht wird und bei einer unilateralen Aufgabe über der Kleinhirnhemisphäre ipsilateral zur trainierten Gliedmaße (Kumari et al. 2019).

Bisher etablierte Positionen der Elektroden sind vor allem die Manto-Methode, die Celnik-Montage und die 4 x 1 high-definition (HD) zerebelläre tDCS-Montage. Bei der Manto-Methode werden zwei Elektroden mit der Größe 5 cm x 5 cm verwendet. Die

Anode wird 3 cm lateral zum Inion angebracht und die Kathode kontralateral supra-orbital. Die Celnik-Montage verwendet ebenfalls 5 cm x 5 cm Elektroden. Auch hier wird die Anode 3 cm lateral des Inions platziert, die Kathode hingegen ipsilateral auf dem M. buccinator. Eine etwas kompliziertere Positionierung der Elektroden stellt hingegen die 4 x 1 HD zerebelläre tDCS-Montage dar. Hierbei werden die Elektroden mit Orientierung am 10/20-EEG-System platziert. Die Anode mit einer Fläche von 3,14 cm<sup>2</sup> wird über dem Kleinhirn, 10 Prozent unter Oz in der Mittellinie, angebracht, die vier 3,14 cm<sup>2</sup>-Kathoden bei Oz, O2, P8 und PO8. Je nachdem, welche Positionierung verwendet wird, werden unterschiedliche Areale des Kleinhirns mit der Stimulation erreicht. Mittels einer speziellen Computer-Berechnung, bei der eine Art Atlas des Kleinhirns angelegt wird, konnte gezeigt werden, dass das elektrische Feld des tDCS Gerätes sowohl bei der Manto-Methode als auch bei der Celnik-Montage die Lappchen Crus II, VIIb, VIII und IX der anvisierten Kleinhirnhälfte erreicht, wobei die Manto-Montage einen bilateralen Effekt hatte. Mit der 4 x 1 HD zerebelläre tDCS-Montage werden hauptsächlich die Lappchen Crus I, Crus II, Crus VIIb der anvisierten Hemisphäre stimuliert (Rezaee et al. 2019). Neben der Position der Elektroden variieren auch Zeitpunkt, Dauer und Stärke der Stimulation.

Die Gesamtdauer der Stimulation beträgt meist zwischen 15 und 20 min. Dabei kann kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Stimulation und dem Anhalten des Effektes beobachtet werden. Am wahrscheinlichsten erzielt man bei der Anwendung einer anodalen zerebellären tDCS positive Effekte mit einer Stromdichte von mindestens 0,08 mA / cm<sup>2</sup>.

Welches der beste Zeitpunkt der Stimulation (in Ruhe, während oder nach dem Aufgabentraining) und welche Stimulationsdauer (15 - 20 min) die effektivste ist, kann bisher nicht eindeutig gesagt werden (Kumari et al. 2019) (siehe „Fragestellung“ unter 1.5).

### 1.3.7 Wirkung der zerebellären transkraniellen Gleichstromstimulation

Die Ergebnisse einer Studie von Galea und Kollegen legen nahe, dass tDCS die zerebelläre Erregbarkeit polaritätsspezifisch und fokal im Bereich des Anwendungsgebiets modulieren kann. Dies liegt vermutlich in einer Änderung der Purkinje-Zell-Aktivität begründet (Galea et al. 2009). Durch Verbindungen des Nucleus dentatus über den Thalamus zum Kortex wirkt das Kleinhirn im Ruhezustand hemmend auf den motorischen Kortex, die Purkinjezellen (PC, engl. purkinje cells) wirken normalerweise inhibitorisch auf die tiefen Kleinhirnkerne. Diese wiederum haben einen exzitatorischen Effekt auf den kontralateralen Thalamus, welcher in Verbindung mit dem motorischen Kortex steht. Es

wird angenommen, dass durch eine zerebelläre a-tDCS die hemmende Wirkung der PC auf die DCN zunimmt, sodass es insgesamt zu einer Hemmung der nukleothalamischen Projektion zum motorischen Kortex kommt. Hingegen würde eine k-tDCS die Hemmung durch die Kleinhirnrinde reduzieren, wodurch es zu einer Entthemung des nukleothalamischen Einflusses kommt. Insgesamt scheint dabei besonders der Nucleus dentatus von Bedeutung zu sein (Abbildung 5) (Grimaldi et al. 2016; Küper et al. 2019).

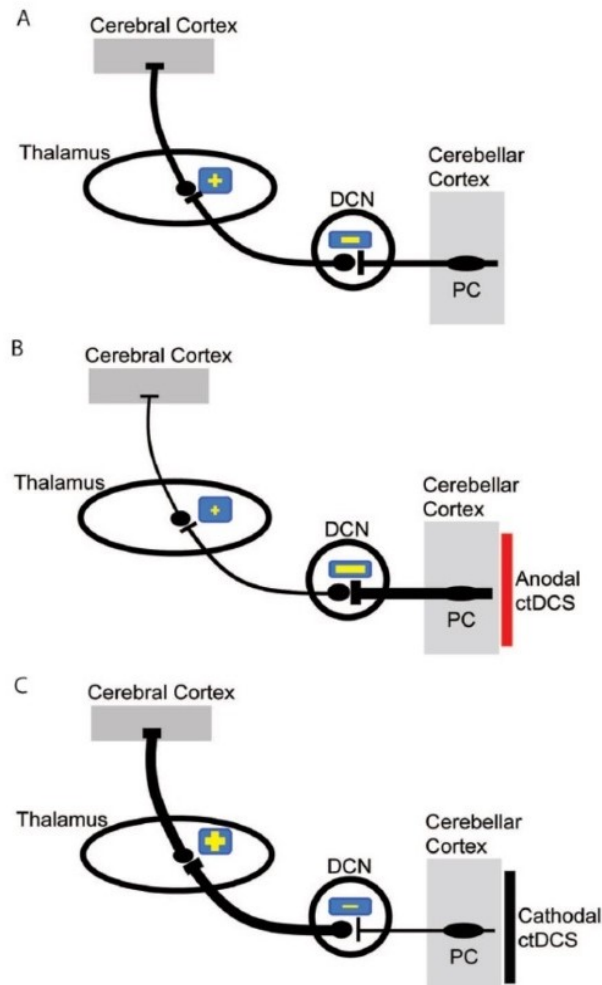


Abbildung 5: **Wirkung der zerebellären tDCS auf die zerebello-thalamo-kortikale Verbindung.** (transkranielle Gleichstromstimulation = tDCS)

A: normale Gegebenheiten mit hemmendem Einfluss des Kleinhirns auf den motorischen Kortex. Die Purkinjezellen (PC) wirken hemmend auf die tiefen Kleinhirnkerne (DCN), welche wiederum einen exzitatorischen Einfluss auf Teile des Thalamus haben.

B: anodale tDCS scheint die Purkinjezellaktivität zu erhöhen, sodass es insgesamt zu einer vermehrten Hemmung der nukleothalamischen Verbindung zum Kortex kommt.

C: kathodale tDCS scheint die Purkinjezellaktivität herabzusetzen, sodass es zu einer Entthemung des nukleothalamischen Einflusses kommt.

(Quelle: (Grimaldi et al. 2016) Lizenz: Copyright © die Autoren 2014 CC BY 3.0)

### 1.3.8 Transkranielle Gleichstromstimulation-Sicherheit

In einer Metaanalyse von Brunoni und Kollegen wurden die Hauptnebenwirkungen von tDCS zusammengefasst. Am häufigsten kommt es zu Juckreiz, gefolgt von Kribbeln, Kopfschmerz, Brennen und Unwohlsein. Diese Wirkungen traten sowohl bei der „echten“ als auch bei der Scheinstimulation auf (Brunoni et al. 2011). Es wurden keine ernsthaften Komplikationen, wie epileptische Anfälle oder psychotische Symptome, in Verbindung mit der Applikation von tDCS beobachtet (Poreisz et al. 2007).

Chemische Reaktionen und Elektroden-Haut-Interaktionen werden durch das Tränken der Schwämme mit Natrium-Chlorid (NaCl) auf ein Minimum reduziert. Auch kann das verbleibende Restrisiko einer Erhitzung der Elektroden umgangen werden, wenn das tDCS-Protokoll von Nitsche und Paulus aus dem Jahr 2000 angewandt wird (Nitsche et al. 2003a; Nitsche und Paulus 2000).

Es wurde gezeigt, dass die Gleichstromstimulation keine Erhöhung des neuronenspezifischen Enolasespiegels (NSE) zur Folge hat. Der NSE gilt als empfindlicher Marker neuronaler Schäden (Nitsche et al. 2003b). Laut Beobachtungen von Paulus und Kollegen kommt es außerdem nicht zu Veränderungen der diffusionsgewichteten oder kontrastverstärkten MRT oder zu pathologischen EEG-Änderungen (Nitsche et al. 2003a).

Das Stimulationsgerät sollte eine konstante Stromstärke gewährleisten, denn die Stromstärke, und nicht die Spannung, ist der relevante Faktor, der bei unsachgemäßer Applikation zu neuronalen Schäden führen könnte (Nitsche et al. 2003a). Bisher gibt es keine Hinweise auf irreversible Verletzungen, die durch die Anwendung von tDCS hervorgerufen wurden, sofern diese nach Protokoll durchgeführt wurde (Bikson et al. 2016).

Wird die Technik an gesunden Probanden angewandt, kann davon ausgegangen werden, dass es sich um ein sicheres Verfahren handelt. Bei kranken Probanden können Zahl und Stärke an Nebenwirkungen zunehmen (Brunoni et al. 2011).

## 1.4 Zerebelläre Großhirninhibition - CBI

### 1.4.1 Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein Verfahren, bei dem durch einen starken Strompuls in einer Spule ein transientes Magnetfeld aufgebaut wird, welches durch das Prinzip der elektromagnetischen Induktion eine Potenzialänderung an Zellmembranen hervorrufen kann. An kortikalen Neuronen führt dies zu Hyper- oder Depolarisierung (Kammer und Thielscher 2003). In der Forschung kommen vorwiegend achtförmige Spulen zum Einsatz, deren magnetisches Feld fokaler als das einer Rundspule ist. Die Reiz-

stärke der Stimulationsgeräte wird mit einem Wert zwischen 0% und 100% des maximalen Stimulatoroutputs angegeben. Bei 100% erreichen übliche Spulen eine Eindringtiefe von circa 1-6 cm (Siebner und Ziemann 2007).

Durch Stimulation des primär-motorischen Kortex können an einem Zielmuskel sog. MEPs abgeleitet werden (Benecke et al. 1988). Diese zeigen Veränderungen, wenn das pyramidale motorische System betroffen ist, z. B. infolge neurologischer Erkrankungen.

#### 1.4.2 Zerebelläre Großhirninhibition als Variante der Magnetstimulation

Auch physiologische Zusammenhänge in neuronalen Netzwerken können mithilfe der TMS untersucht werden. Beim Paradigma der sog. zerebellären Inhibition (CBI, engl. cerebellar brain inhibition) handelt es sich um eine zeitlich eng gekoppelte Stimulation mittels zweier Magnetspulen. Eine der Spulen wird auf Höhe des Kleinhirns positioniert, die andere über dem primär motorischen Kortex. Bei Wahl eines Interstimulusintervalls im Bereich von Millisekunden führt der konditionierende Kleinhirnstimulus zu einer Verringerung der MEP-Amplituden (Ugawa et al. 1995). Dabei hängt die Effektivität der Inhibition von der Position der Spulen, der Stimulationsintensität und dem Interstimulusintervall ab. Die Intensität orientiert sich unter anderem an der individuellen aktiven Motorschwelle (AMT, engl. active motor threshold) des kortikospinalen Trakts (Pinto und Chen 2001). Die Effekte der CBI stehen am wahrscheinlichsten im Zusammenhang mit einer Aktivierung der Purkinjezellen im zerebellären Kortex und der damit verbundenen Hemmung der tiefen zerebellären Kerne (Di Lazzaro et al. 1994; Di Lazzaro et al. 1995; Ugawa et al. 1994).

#### 1.4.3 Effekte zerebellärer transkranieller Gleichstromstimulation auf die zerebelläre Großhirninhibition

Mit Hilfe der CBI kann der Einfluss des Kleinhirns auf den motorischen Kortex gemessen werden. Damit können auch mögliche Effekte der zerebellären tDCS auf diese Verbindung aufgezeigt werden. Anodale tDCS führt zu einer Erhöhung der CBI, wohingegen die Scheinstimulation zu keiner Veränderung führt. Die kathodale zerebelläre Stimulation bewirkt eine Abnahme der CBI, die abhängig von der jeweiligen Stimulationsintensität ist. Dabei wurden keine Veränderungen der Erregbarkeit von M1 oder Hirnstamm festgestellt, sodass alles darauf hindeutet, dass zerebelläre tDCS spezifische Effekte auf die zerebello-kortikale Verbindung hat (Galea et al. 2009).

## 1.5 Aktuelle Fragestellung

Zur Anwendung der tDCS am Kleinhirn liegt eine wachsende Anzahl an Studien vor, deren tDCS-Protokolle jedoch eine hohe Variabilität bezüglich Intensität, Dauer, Position und Zeitpunkt der Stimulation aufweisen (Kumari et al. 2019). Wie die bisherigen Forschungsergebnisse darlegen, gibt es zudem auch Unterschiede bezüglich der Effektivität der Anwendung von tDCS zwischen jüngeren und älteren Probanden, teilweise basierend auf physiologischen Veränderungen im natürlichen Alterungsprozess. Insgesamt liegen jedoch für die Anwendung von anodaler zerebellärer Gleichstromstimulation bei älteren Probanden noch eine geringe Anzahl an Studien vor (siehe 1.2.4; 1.3.5). Aus diesem Grund ergeben sich eine Vielzahl an Fragen bezüglich zerebellärer a-tDCS. Welche Auswirkungen hat die einmalige anodale zerebelläre Gleichstromstimulation *vor* oder *nach* einer motorischen Übungsaufgabe auf den motorischen Lernerfolg bei gesunden älteren Probanden? Zeigen sich die Effekte in einer Veränderung der Genauigkeit, der Sequenzdauer (Zeit, die für eine richtige Sequenz benötigt wurde) oder der Fähigkeit, die Aufgabe möglichst schnell und genau zu erfüllen (Skill-Index)?

In dieser Arbeit sollen die Effekte der zerebellären a-tDCS auf das Sequenzlernen als eine Form des motorischen Lernens untersucht werden. Dafür erhalten ältere Probanden *vor* oder *nach* einer motorischen Übungsaufgabe eine zerebelläre a-tDCS. Hiermit soll die Hypothese überprüft werden, dass zerebelläre a-tDCS zu einer Verbesserung des motorischen Lernens führt.

Beeinflusst zerebelläre a-tDCS den Prozess der Konsolidierung auch über einen längeren Zeitraum? Dies wird in dieser Studie anhand der erneuten Messung der motorischen Leistung nach 24 Stunden überprüft.

Somit soll die vorliegende Untersuchung nicht nur ein verbessertes Verständnis motorischer Lernprozesse beim älteren Menschen erbringen, sondern insbesondere auch wichtige Hinweise für die praktische Anwendung der tDCS als möglichen Verstärker von Lernen und Konsolidierung liefern.



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Ethikvotum

Vor Beginn der Datenerhebung lag ein positives Votum der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vor (AZ 303/17).

### 2.2 Studiendesign

Als Studiendesign wurde, nach Beratung im Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg, ein doppelverblindetes Cross-over-Design gewählt. Dabei teilten sich die Probanden zu gleichen Teilen in zwei Gruppen auf. Gruppe A erhielt an Tag eins die transkranielle Gleichstromstimulation des Kleinhirns vor einer Übungseinheit, Gruppe B danach. Je Gruppe wurden die Probanden weiter auf Untergruppen verteilt: Gruppe A in Sequenzgruppe A1 und A2, Gruppe B in B1 und B2. Bei Teilnehmern der Sequenzgruppe A1 und B1 wurde beim ersten Versuchsdurchlauf (Periode 1 = P1) zunächst eine „echte“ Stimulation angewendet, bei A2 und B2 eine Scheinstimulation. Im zweiten Versuchsdurchlauf (Periode 2 = P2) tauschte sich die Stimulationsart, sodass jeder Proband am Ende sowohl eine „echte“ als auch eine Scheinstimulation erhalten hatte. Welche Art der Stimulation stattfand, wurde durch einen Code verschlüsselt. Somit waren die Stimulationsart und die Zuteilung zur Sequenzgruppe weder für den Untersucher noch für den Probanden ersichtlich („doppelblind“). Die genaue Aufteilung der Teilnehmer je nach Gruppe ist Abbildung 6 zu entnehmen. Auf Basis einer vorangegangenen Untersuchung, bei der die Auswirkungen der zerebellären Gleichstromstimulation zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht wurde, erfolgte eine Fallzahlplanung (Nguemini et al. 2021). Bei Annahme eines Fehlers 1. Art mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 % und einem Fehler 2. Art von 20 %, mit einer dementsprechenden Power von 80 %, sowie der aus der Voruntersuchung abgeleiteten Standardabweichung ergab sich eine benötigte Fallzahl von 30 Probanden.

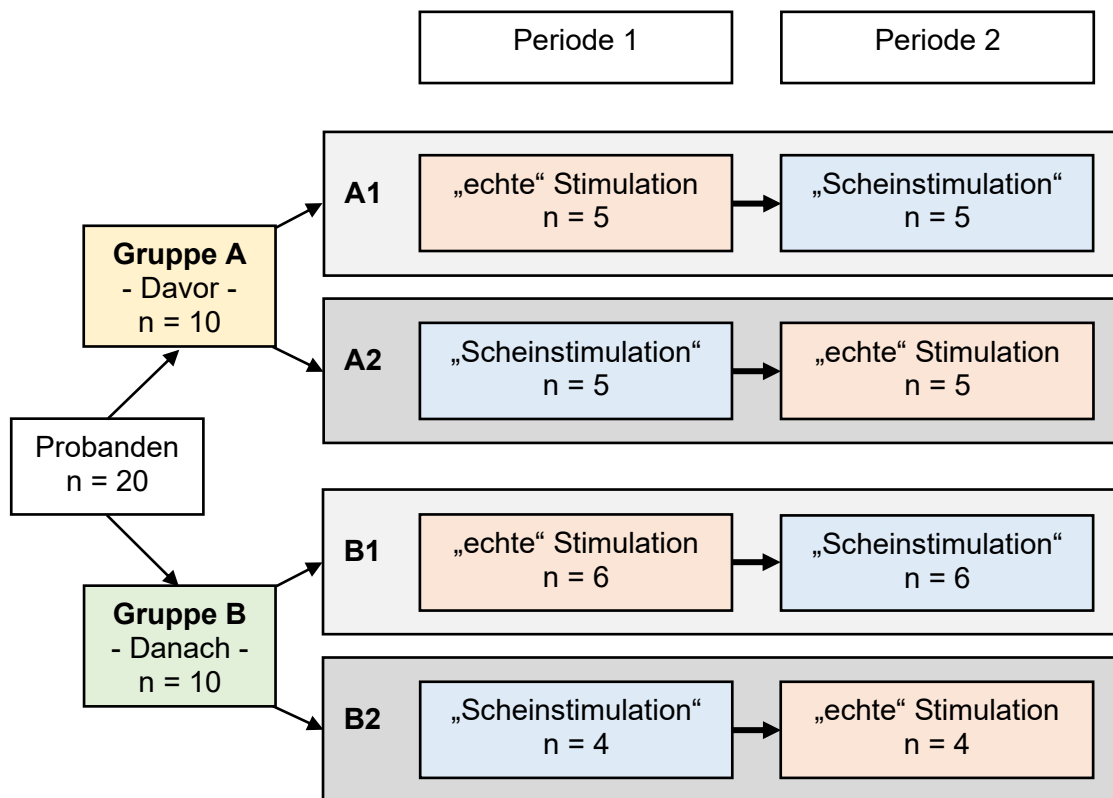


Abbildung 6: **Verteilung der Probanden im Cross-over-Design.** Dargestellt sind die zwei Hauptgruppen (A und B) welche sich jeweils weiter in zwei Untergruppen gliedern (Gruppe A1 und A2 sowie B1 und B2). Je nach Periode eins oder zwei wechselt die Stimulationsart. ( $n$  = Anzahl der Gruppenteilnehmer).

### 2.3 Probanden

Eingeschlossen wurden 20 gesunde Versuchspersonen zwischen 50 und 69 Jahren. Sie erhielten eine Aufwandsentschädigung von 10 € pro Stunde.

Für eine Teilnahme mussten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Alter zwischen 50-70 Jahre
- Rechtshänder
- Keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen
- Keine Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten oder Schlafmitteln
- Kein Profimusiker und keine professionelle Schreibkraft
- Keine Einschränkungen in der Beweglichkeit der Hände und Arme
- Normales Sehvermögen, gegebenenfalls mit Brille oder Kontaktlinsen ausgleichbar
- Keine metallischen Gegenstände im Kopf

- Kein Herzschrittmacher, keine Insulinpumpe oder sonstige Gegenstände am oder im Körper, die durch ein magnetisches Feld beeinflusst werden könnten
- 24 Stunden vor und während der Studie keine Einnahme koffeinhaltiger Getränke oder anderer Stoffe, welche die Vigilanz beeinflussen
- 72 Stunden vor und während der Studie keine Einnahme von Drogen oder Opiaten
- Keine größeren Narben oder Voroperationen im Bereich des Kopfes

Auf die Studie wurde mittels Flyer, Online-Anzeigen und Mundpropaganda aufmerksam gemacht. Durch ein kurzes Telefonat oder E-Mail-Kontakt wurden vorab die Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt, diese wurden außerdem mittels Fragebogen an den Tagen der Studie in schriftlicher Form überprüft. Ein Flussdiagramm der Probandenrekrutierung ist in Abbildung 7 dargestellt. Neben bekannten Gründen für eine Absage oder einen Abbruch der Studienteilnahme trat im Zeitraum der Datenerhebung die SARS-CoV-19-Pandemie als stark hemmender Faktor hinzu. Diese führte zu mehrmonatigen Untersuchungssperren seitens der Institution, aber auch zu Verunsicherung und Angst vor Infektion bei potenziellen Teilnehmern.

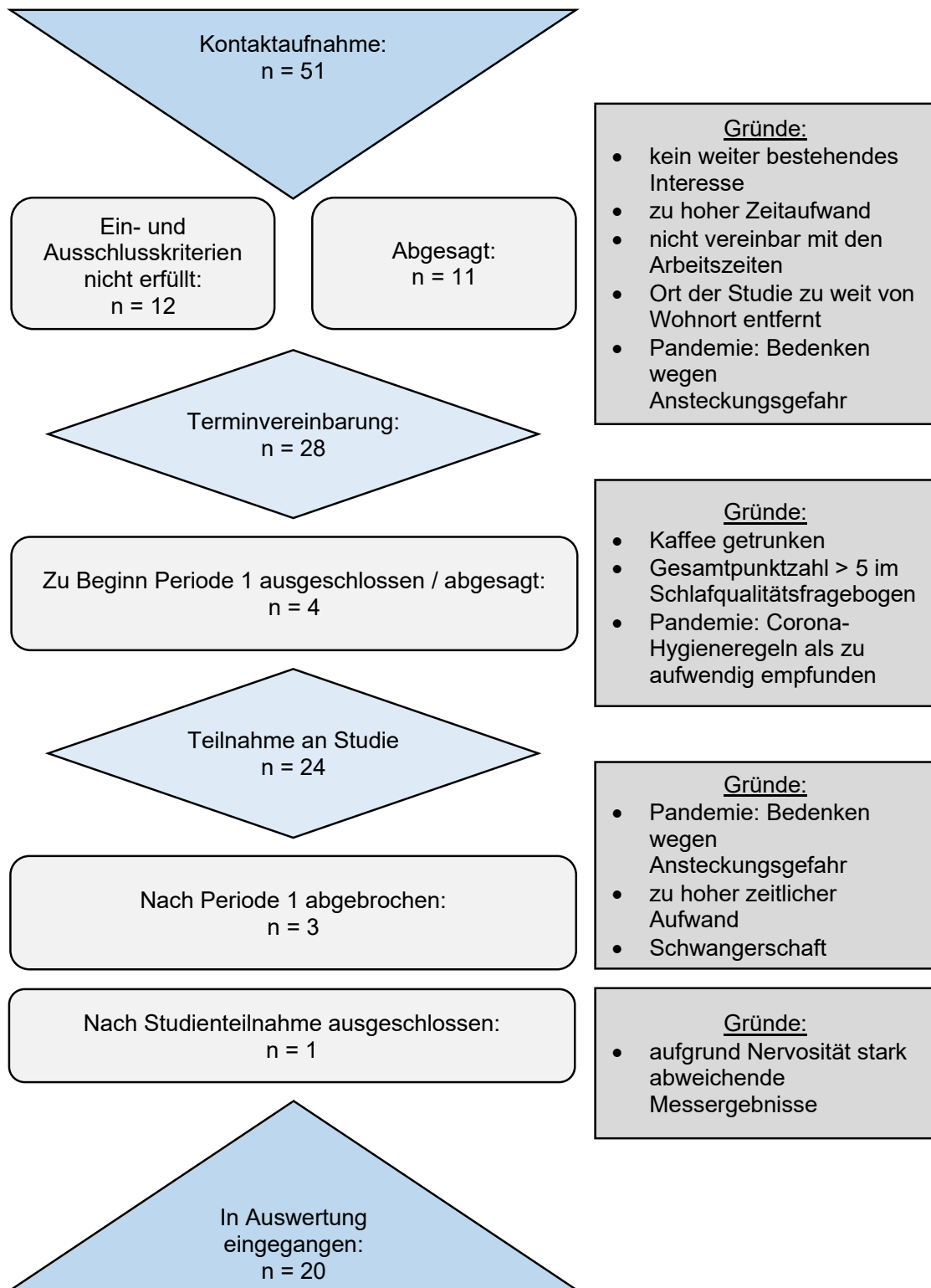


Abbildung 7: **Flussdiagramm der Probanden-Rekrutierung.** Das Diagramm gibt die Gesamtzahl der kontaktierten potenziellen Teilnehmer, ggf. mit den Gründen für das Ausscheiden beziehungsweise die Nicht-Teilnahme an der Studie, wieder. ( $n$  = Anzahl der Fälle)

## 2.4 Fragebögen / klinische Bewertung

### 2.4.1 Pittsburgh-Sleep-Quality-Index

Das Schlafverhalten der Probanden wurde mit dem Schlafqualitäts-Fragebogen „Pittsburgh-Sleep-Quality-Index“ (PSQI) erfasst. Dieser wurde an Tag eins von Periode eins (P1T1) und an Tag eins von Periode zwei (P2T1) erhoben.

Die 19 Selbstbeurteilungsfragen und fünf Fragen, die vom Partner/Mitbewohner beurteilt wurden, bezogen sich auf die letzten vier Wochen. Aus den Selbstbeurteilungsfragen wurden sieben Komponenten gebildet, die restlichen fünf gingen nicht in die Bewertung ein. Die Werte von null bis drei der einzelnen Komponenten wurden addiert und ergaben einen Gesamtwert zwischen null und 21. Die Komponenten gaben Auskunft über: subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesschläfrigkeit. Ab einem Gesamtwert von über fünf wurde der Proband von der Studie ausgeschlossen (Buysse et al. 1989) (Fragebogen siehe Anhang).

### 2.4.2 Händigkeitfragebogen nach Oldfield

Die Händigkeit der Probanden wurde am ersten Termin mit dem Händigkeitfragebogen „The Edinburgh Handedness Inventory“ nach Oldfield 1971 erfasst. Erreichte ein Proband in dem Test die maximalen zwanzig Punkte, so führte er alle der zehn erfragten Tätigkeiten gewöhnlich mit der rechten Hand aus. Ein Wert von minus zwanzig entsprach der Maximalausprägung von Linkshändigkeit. Im Bereich von minus zwölf bis plus zwölf galt ein Proband als ambidexter. Probanden wurden ab einem Wert von  $> 12$  als Rechtshänder in die Studie eingeschlossen (Oldfield 1971) (Fragebogen siehe Anhang).

### 2.4.3 Mini-Mental-Status-Test

Als orientierender Test des kognitiven Status wurde der Mini-Mental-Status-Test (MMST) verwendet. Der Test erfolgte einmalig an P1T1. Es konnten insgesamt 30 Punkte in folgenden Bereichen erreicht werden: Orientierungsvermögen, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechnen, Erinnerungsfähigkeit sowie Sprachvermögen und Verständnis. Ein Ausschluss erfolgte bei Unterschreiten der mittleren Gesamtpunktzahl in Abhängigkeit des Schulabschlusses und des Alters nach Crum et al (Crum et al. 1993; Folstein et al. 1975) (Fragebogen siehe Anhang).

#### 2.4.4 Empfindungsfragebogen zur transkraniellen Gleichstromstimulation

Genauere Informationen zur Wahrnehmung der tDCS-Stimulation wurden durch einen „Fragebogen zur Erfassung von Empfindungen nach transkranieller elektrischer Stimulation“ gewonnen. Dieser basierte auf den bisherigen Beobachtungen in der Literatur und wurde freundlicherweise von Prof. Dr. Andrea Antal zur Verfügung gestellt (Brunoni et al. 2011; Nitsche et al. 2008; Poreisz et al. 2007). Unter den Zusatzbemerkungen wurden die mittlere Impedanz der a-tDCS und Scheinstimulation des jeweiligen Probanden und eventuelle Auffälligkeiten im Bereich der Haut, an der eine Elektrode angebracht war, notiert. Er wurde jeweils am Ende der Termine P1T1 und P2T1 beantwortet, um einerseits potenzielle Nebenwirkungen der Stimulation zu erfassen, andererseits zu prüfen, inwieweit die Probanden eine Scheinstimulation von einer Verumstimulation unterscheiden konnten (Fragebogen siehe Anhang).

## 2.5 Experimentelles Prozedere

### 2.5.1 Neun-Loch-Stecktest (9HPT)

Um Fingerfertigkeit und Koordination der oberen Extremität zu testen, wurde an allen vier Tagen zu Beginn der 9-Loch-Stecktest (9HPT, engl. nine hole peg test) durchgeführt. Der Teilnehmer begann mit der rechten Hand, seine linke Hand durfte unterstützend das Steckbrett festhalten. Der Proband nahm neun Stiftchen jeweils einzeln aus einer Vertiefung im Brett und steckte sie in neun Löcher in diesem Brett. Unmittelbar danach entfernte er sie so schnell wie möglich wieder einzeln und legte sie zurück in die dafür vorgesehene Schale. Sobald ein Stiftchen neben das Brett fiel, wurde der Durchlauf von Neuem begonnen. Insgesamt führten die Teilnehmer jeweils vier Versuche separat für jede Hand durch. Während des Tests wurde die Zeit, die der Proband pro Durchlauf benötigte, aufgezeichnet. Aus diesen Zeiten wurde für jede Hand der Durchschnitt berechnet (Kellor et al. 1971; Mathiowetz et al. 1985; Oxford Grice et al. 2003).

### 2.5.2 Finger-Tapping-Task

Der Finger-Tapping-Task (FTT) orientierte sich an dem Protokoll von Saucedo Marquez und Kollegen (Saucedo Marquez et al. 2013). Steuerung und Erfassung erfolgten mithilfe der Software „OpenSesame“, Version 3.1.4 jazzy james (Mathôt et al. 2012). Allgemein lief dieser Test folgendermaßen ab:

Die Teilnehmer saßen auf einem Stuhl, in einer für sie angenehmen Entfernung vor einem Computerbildschirm (Abbildung 8).



Abbildung 8: **Versuchsperson während des Finger-Tapping-Task.** Mit der linken Hand wurden die Sequenzen, welche auf dem Computerbildschirm erschienen, so schnell und richtig wie möglich eingetippt. Dabei wurde eine bequeme Sitzhaltung eingenommen.

Die Finger der linken Hand lagen wie folgt auf einer für den Versuch konzipierten Computertastatur: Zeige- (1), Mittel- (2), Ring- (3) und kleiner Finger (4) (Abbildung 9).

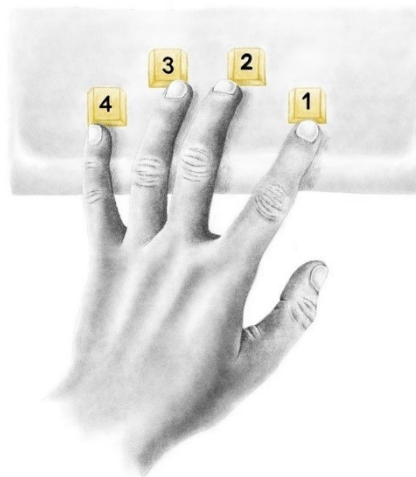


Abbildung 9: **Position der linken Hand während des Finger-Tapping-Task.** Die Finger der linken Hand lagen wie folgt auf einer für den Versuch konzipierten Computertastatur: Zeige- (1), Mittel- (2), Ring- (3) und kleiner Finger (4).

Auf einem Computerbildschirm wurde eine gleichbleibende Sequenz, bestehend aus fünf Zahlenelementen, angezeigt. Diese Sequenz sollte von den Probanden während eines Zeitraums von 40 s so häufig und genau wie möglich eingetippt werden. Daraufhin folgte eine Ruhepause von 20 s. Somit ergab ein Block bestehend aus 40 s Aufgabe und 20 s Ruhe ein Verhältnis von 2 : 1. Die Anzahl der Blöcke variierte an den einzelnen Terminen. Die Probanden erhielten während des Eintippens keine Rückmeldung über

ihre Leistung. In der Periode eins fand durchgehend die Sequenz 4-1-3-2-4 Anwendung. Für die Periode zwei wurde die Sequenz 2-4-1-3-2 eingesetzt.

In die spätere Auswertung gingen die Anzahl richtig getippter Sequenzen im Verhältnis zu der Gesamtzahl an eingetippten Sequenzen (Genauigkeit), die Zeit in Sekunden, die benötigt wird, um eine richtige Sequenz zu erreichen (Sequenzdauer), und der Skill-Index (SI) ein (genauere Erläuterung siehe 2.7 Statistische Methoden) (Saucedo Marquez et al. 2013).

### 2.5.3 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die Probanden erhielten, je nach Gruppenzugehörigkeit, vor oder nach einer FTT-Übungseinheit eine Scheinstimulation oder eine zerebelläre a-tDCS. Welche Art von Stimulation die Probanden beim ersten und zweiten Versuchsdurchlauf erhielten, war durch einen Code verschlüsselt. Für die a-tDCS fand das Stimulationsgerät der Marke „neuroConn“ Anwendung (DC-Stimulator Plus, neuroConn, Ilmenau, Deutschland) (Abbildung 10).

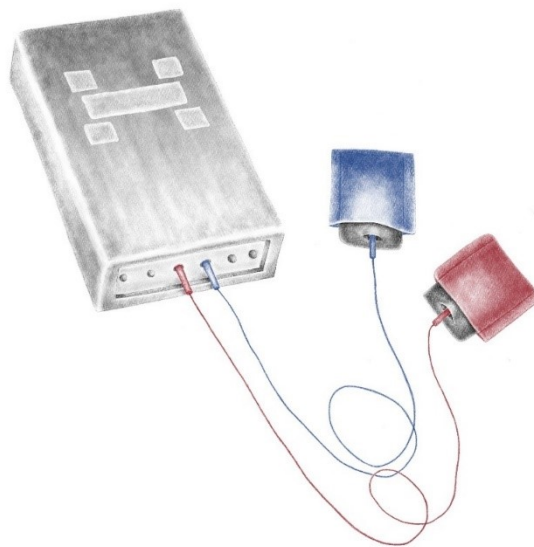


Abbildung 10: **Stimulationsgerät für die zerebelläre tDCS.** (transkranielle Gleichstromstimulation = tDCS) Anwendung fand das Gerät der Marke "neuroConn". Die Gummielektroden mit den Maßen 5 cm x 5 cm befanden sich in Schwämmen, welche mit Natriumchlorid getränkt wurden.

Die Schwammelektroden hatten eine Größe von 5 cm x 5 cm, entsprechend 25 cm<sup>2</sup>. Sie wurden nach Tränkung mit 0,9-prozentiger NaCl-Lösung gemäß der Celnik-Montage angebracht. Dazu wurde die Anode ipsilateral zur trainierten Hand drei Zentimeter lateral des Inions und die Kathode auf dem linken Musculus buccinator platziert und mittels zweier Gummibänder fixiert (Abbildung 11) (Galea et al. 2009).



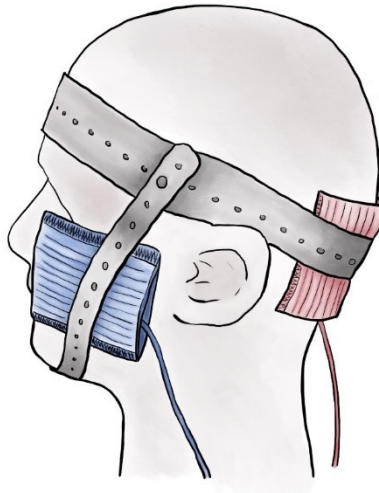


Abbildung 11: **Montage der Elektroden für die zerebelläre tDCS.** (transkranielle Gleichstromstimulation = tDCS) Die Anode befand sich ipsilateral zur beübten Hand, drei Zentimeter lateral des Inions. Die Kathode wurde auf dem linken Musculus buccinator angebracht. Fixiert wurden die Elektroden mittels zweier Gummibänder.

Bei der Verumstimulation betrug die Stromstärke 2 mA über 20 min (Kumari et al. 2019). Bei der Scheinstimulation hingegen wurden nur kleine Stromimpulse alle 550 ms (110  $\mu$ A über 15 ms) abgegeben. Der Spitzenstrom dauerte dabei nur 40 s an, danach wurde der Strom für den Rest des Experiments heruntergefahren. Auch die Scheinstimulation hatte einen zeitlichen Umfang von 20 min. Solange die Stimulation andauerte, wurden die Probanden gebeten, entspannt auf einem Stuhl zu sitzen und nicht zu reden. Während der Stimulation fand eine stetige Überprüfung der Impedanz statt. Als Grenzwert waren 55 kOhm festgelegt. Sobald diese Grenze überschritten wurde, pausierte das Gerät automatisch die Stimulation. Damit es nicht zu einer solchen Grenzüberschreitung kam, wurden auch während der a-tDCS die Schwämme mittels Pipette weiter mit NaCl getränkt.

#### 2.5.4 Zerebelläre Großhirninibition

Mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation wurde die zerebelläre Großhirninibition (CBI) gemessen. Diese fand sowohl in P1 als auch in P2 zu Beginn des ersten und zweiten Tages statt. Zudem wurde eine weitere Messung in Gruppe A nach der FTT-Übungseinheit und in Gruppe B nach der Anwendung von tDCS durchgeführt.

Dazu wurden die MEPs des M. interosseus dorsalis I (FDI, engl. first dorsal interosseous) abgeleitet. Die sog. aktive Elektrode wurde über dem Muskelbauch des linken FDI befestigt, die Referenzelektrode auf dem proximalen Interphalangealgelenk I, ebenfalls links. Eine Erdung am Handgelenk diente der Minimierung von Artefakten. Die Daten wurden über den Verstärker Digitimer D440-4 vorverstärkt und über die PC-Schnittstelle Micro 1401-3 in der Software Signal 5.04 (Cambridge Electronic Design) aufgenommen. Nach Montage der Elektroden erfolgte die Suche des M1-Handareals und dessen Markierung als Zielposition. Hierzu trug der Proband eine Brille, welche am linken Brillenrand mit optischen Markern versehen war. Unter Neuronavigation (Brainsight, Rogue Research, Montreal, Canada) wurden mit einer Doppelrundspule von 70 mm Durchmesser, angeschlossen an den Stimulator Magstim 200<sup>2</sup> (Magstim, Whiteland, UK), 10 MEPs mit einer Amplitude von circa 0,5 mV ausgelöst. Hierzu wurde der Handgriff der Spule in 45° zur Mittellinie über der rechten Großhirnhälfte gehalten und ohne Vorinnervation monophasisch stimuliert.

Im Anschluss wurde die AMT auf Höhe des Hirnstamms bestimmt. Hierbei wurde der Stimulator MagPro X100 (Medtronic A/S 2740 Skovlunde, Denmark) im monophasischen Modus und mit rückwärts eingestellter Stromrichtung verwendet. Die Doppelkegelspule D-B80 wurde mit dem Handgriff nach unten über dem Inion positioniert. Unter einer visuell überprüften Vorinnervation von 10 bis 20 Prozent wurde die Energieabgabe so lange erhöht, bis 5 von 10 MEPs eine Amplitude größer 0,05 mV erreichten. Als maximale Stimulationsintensität war vorab eine Einstellung von 70 Prozent festgelegt worden.

Nach Bestimmung der AMT erfolgte die eigentliche CBI-Messung. Dafür wurde die Doppelkegelspule, angeschlossen am MagPro X100, 3 cm links-lateral des Inions mit dem Handgriff nach unten platziert. Die monophasische Stimulatorausgabe entsprach der Prozentzahl der AMT abzüglich 5 Prozent. Zeitgleich wurde unter Neuronavigation die achtförmige Standardspule (am Magstim-Stimulator) über dem M1-Handareal platziert. Als Stimulator-Output diente dieselbe Intensität, welche für die Messung der unkontrollierten MEPs verwendet worden war. Mit diesen Einstellungen und einem Interstimulusintervall von 5 ms wurden nun 10 MEPs unter CBI aufgezeichnet (Pinto und Chen 2001; Ugawa et al. 1991; Ugawa et al. 1995).

Die Methode wurde aus technischen Gründen abgesetzt und ging letztlich nicht in die Ergebnisse ein. Aufgrund dessen verkürzte sich die ursprüngliche Dauer des Messtages 1 von circa drei Stunden auf 1,5 Stunden und des Messtages 2 von eineinhalb Stunden auf etwa 20 Minuten.

## 2.6 Versuchsablauf

Zu Beginn der Studie erfolgte eine schriftliche und mündliche Aufklärung der Probanden über den Ablauf und mögliche Risiken einer Studienteilnahme. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden mittels diverser Fragebögen überprüft. Die Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme erfolgte schriftlich.

Hierauf wurde die Feinmotorik mittels 9HPT untersucht. Die Versuchspersonen wurden daraufhin im Wechsel Gruppe A oder Gruppe B zugeordnet. Hierbei wurde darauf geachtet, dass sich Geschlecht und Alter gleichmäßig auf beide Gruppen verteilten. Bevor mit dem eigentlichen Experiment begonnen wurde, wurden die Probanden darauf hingewiesen, Autoschlüssel, Magnetkarten, Hörgeräte und andere Gegenstände, die durch Strom oder ein Magnetfeld beeinflusst werden könnten, abzulegen.

An Tag eins der Studie wurde den Probanden der FTT in einem einminütigen Einführungsblock nähergebracht. Testpersonen der Gruppe A erhielten noch vor Beginn einer zwanzigminütigen Übungseinheit eine Stimulation, die ebenfalls zwanzig Minuten andauerte. Teilnehmer der Gruppe B hingegen führten direkt die Übungseinheit durch. Bei ihnen fand die Stimulation danach statt. Die Übungseinheit umfasste insgesamt zwanzig Einzelblöcke von je einer Minute Dauer.

Bei beiden Gruppen folgte daraufhin ein zehnminütiger Testblock, welcher aus zehn Einzelblöcken bestand. Dieser diente der Erfassung möglicher Kurzzeiteffekte der zerebellären tDCS im und ging in die spätere Auswertung ein. Am Ende des ersten Tages wurde von den Probanden ein Fragebogen zur Gleichstromstimulation ausgefüllt.

Nach 24 Stunden wurde der zweite Teil der Versuchsreihe durchgeführt. Nach Fragebögen und 9HPT fand wieder ein Testblock, ebenfalls aus zehn Blöcken bestehend, statt. Dieser Testblock diente dem Nachweis möglicher Langzeiteffekte.

Tag eins und Tag zwei wurden mit gleichem Aufbau nach mindestens einem Monat wiederholt. Dabei unterschieden sich lediglich die Art der Stimulation, ein Teil der Fragebögen und die einzutippende Sequenz. Insgesamt nahmen Tag eins circa 1,5 Stunden und Tag zwei circa 20 min pro Periode in Anspruch (Abbildung 12).

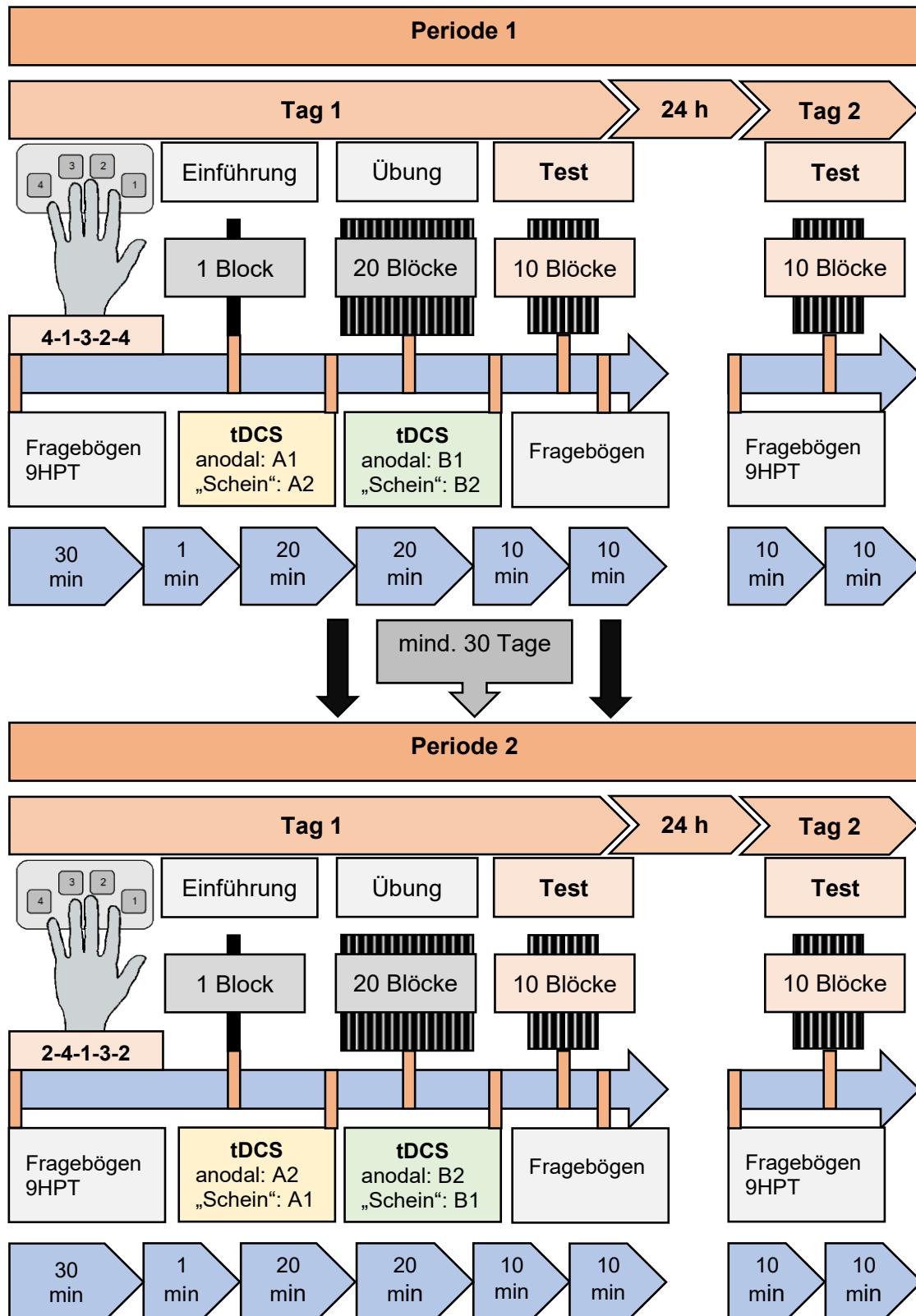


Abbildung 12: **Übersicht des Versuchsablaufs.** Dargestellt ist der Ablauf der Periode eins und Periode zwei, bestehend aus je zwei Tagen. Die Fragebögen, der Neun-Loch-Stecktest (9HPT) sowie der Finger-Tapping-Task (FTT) wird jeweils unter Angabe des zeitlichen Umfangs wiedergegeben. Die Gruppe A ist gelb und Gruppe B grün gekennzeichnet.

## 2.7 Statistische Methoden

Eine statistische Beratung fand durch das Epidemiologische Institut der Universität Würzburg statt. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics Version 26.

Für die Darstellung der Demographie des Probandenkollektivs sowie der Ergebnisse in den Voruntersuchungen, bestehend aus dem Pittsburgh-Sleep-Quality-Index, dem Händigkeitsfragebogen nach Oldfield und dem Mini-Mental-Status-Test, wurden deskriptive Verfahren angewendet und die Häufigkeiten unter Verwendung von Mittelwerten angegeben.

Der tDCS-Empfindungsfragebogen wurde deskriptiv unter Angabe der mittleren Häufigkeiten dargestellt. Hierfür wurde aus den Gruppen A und B eine Gesamtgruppe gebildet. Eine Prüfung von Zusammenhängen in der Übereinstimmung der Stimulationseinschätzung mit der Stimulationsart, der Wahrnehmung mindestens einer Empfindung, der Wahrnehmung der einzelnen Empfindungen, dem Vorkommen von Hautrötungen im Bereich der Elektroden oder der Höhe der Impedanz, unter anderem mit der Periode, der Stimulationsart oder der Stimulationsart je nach Periode, erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Wenn mindestens eine der erwarteten Zellhäufigkeiten unter fünf lag, wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Bei signifikanten Werten wurde zur Einschätzung der Effektstärke Cramer's  $V$  ( $V$ ) bestimmt.

Für den Neun-Loch-Stecktest erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse in Sequenzgruppe A1, A2, B1 und B2. Es wurden die Mittelwerte aus den vier Einzeldurchläufen, jeweils für die rechte Hand und die linke Hand, an Tag eins und zwei, in Periode eins und Periode zwei berechnet. Diese Werte wurde deskriptiv anhand des Mittelwertvergleichs der Gruppe A und B je nach Sequenzgruppe, von T1 und T2 pro Hand in P1 und P2 dargestellt.

Die Daten des Finger-Tapping-Task, nämlich eingetippte Ziffern, Gesamtzahl an Sequenzen und richtigen Sequenzen jeweils pro Block und Proband, wurden aus der Software „OpenSesame“, Version 3.1.4 jazzy james in SPSS importiert. Für das weitere Vorgehen wurde aus den Blöcken eins bis zehn die individuelle Summe gebildet und im Folgenden als „Test“ bezeichnet.

Aus diesen Daten wurden für die statistische Auswertung die individuellen abhängigen Variablen Genauigkeit, Sequenzdauer und der SI jeweils für den Test in Periode eins, Tag eins und Tag zwei (Test P1T1; Test P2T1) sowie in Periode zwei an Tag eins und Tag zwei (Test P1T2; Test P2T2) ermittelt. Dabei definierten sich die abhängigen Variablen wie folgt:

Genauigkeit (in %) = ((richtige Sequenzen / mögliche Sequenzen) x 100)

Sequenzdauer = (Mittlere Zeit in Sekunden / richtige Sequenz)

SI = (Genauigkeit / Reaktionsgeschwindigkeit)

Reaktionsgeschwindigkeit = (Ziffern / Zeit in Sekunden)

Eine graphische Darstellung der Mittelwerte der jeweiligen abhängigen Variablen in den einzelnen Sequenzgruppen erfolgte abhängig von Tag und Periode.

Insgesamt flossen die intraindividuellen Daten in die Basisberechnungen zur Überprüfung der Annahme zu vernachlässigender Carry-over-Effekte, Periodeneffekte sowie der Prüfung von Behandlungseffekten ein.

Unter Carry-over-Effekt versteht man einen Wechselwirkungseffekt zwischen der Behandlung in Periode eins und der Behandlung in Periode zwei. Ursachen hierfür können beispielsweise eine zu kurz gewählte Washout-Phase sein. Als Periodeneffekt bezeichnet man durch einen Zeittrend entstandene Auswirkungen auf das Ergebnis, beispielsweise durch Gewöhnung an die Aufgabenstellung oder Übung. Beim Behandlungseffekt kommt es durch die Behandlung zu einer Veränderung des Ergebnisses um einen festen Betrag, der für alle beteiligten Probanden gleich ist, abgesehen von Zufallsschwankungen (Brown 1980; Hills und Armitage 1979; Schumacher und Schulgen 2009; Wellek und Blettner 2012).

Für die Prüfung der Carry-over-Effekte wurde zunächst für jede Sequenzgruppe die intraindividuelle Summe der jeweiligen abhängigen Variablen aus P1 und P2 gebildet.

Die Testung auf Vorliegen von Periodeneffekten beruhte auf der intraindividuellen Differenz der abhängigen Variablen aus P1 und P2 je Sequenzgruppe.

Der Nachweis von Behandlungseffekten basierte ebenfalls auf der intraindividuellen Differenz der abhängigen Variablen aus P1 und P2 je Sequenzgruppe.

Diese Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Ausreißer mit einem mindestens 1,5-fachen Interquartilsabstand wurden als leichte Ausreißer identifiziert, solche mit mindestens 3-fachem als extreme Ausreißer, beide wurden jeweils im Datensatz belassen, um die Auswertung nicht zusätzlich zu verzerren. Bei Vorliegen von mindestens einer nicht-normal verteilten abhängigen Variable in mindestens einer Sequenzgruppe wurden zur weiteren Auswertung nicht-parametrische Tests durchgeführt. Für die Testung auf Carry-over-Effekte, Periodeneffekte sowie Behandlungseffekte fand der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben und dessen exakte Signifikanz Anwendung. Die Prüfung zur Voraussetzung der Verteilungsform

für den Mann-Whitney-U-Test erfolgte auf Basis des Kolmogorov-Smirnov-Tests, nachdem mit dem z-Faktor-Verfahren die Variablen mittels der multivariaten linearen Diskriminanzanalyse parametrisiert wurden. Die Effekte wurden in Sequenzgruppe A1 vs. A2 und B1 vs. B2 für die drei abhängigen Variablen jeweils für P1T1 vs. P2T1 sowie P1T2 vs. P2T2 getestet. Bei Vorliegen eines Carry-over-Effektes oder eines Periodeneffektes wurde für die entsprechende abhängige Variable in der jeweiligen Gruppe nur P1 weiter untersucht. Hier erfolgte die Testung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test. Für den Test auf Unterschiedlichkeit wurden der t-Test und der Mann-Whitney U-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt (Schumacher und Schulgen 2009; Wellek und Blettner 2012).

Insgesamt wurde das Signifikanzniveau für die durchgeführten Tests auf einen p-Wert  $\leq 0,05$  festgelegt. Ein Unterschied beziehungsweise Zusammenhang galt als statistisch signifikant, wenn der p-Wert  $\leq 0,05$  lag. Bei signifikanten Ergebnissen wurde zusätzlich der Pearson Korrelationskoeffizient ( $r$ ) angegeben.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische und klinische Daten der Studienteilnehmer

Es wurden insgesamt 20 Teilnehmer in die Auswertung eingeschlossen, welche wie folgt auf die einzelnen Sequenzgruppen verteilt waren: A1 n = 5, A2 n = 5, B1 n = 6, B2 n = 4. Die Geschlechterverteilung in Sequenzgruppe A1, A2 und B1 war jeweils ungleich, zugunsten einer höheren Repräsentation der Frauen. In Sequenzgruppe B2 war das Geschlecht gleich verteilt.

Alle in die Auswertung aufgenommenen Probanden erfüllten die Einschlusskriterien der Studie. Alle Teilnehmer waren zwischen 50 und 70 Jahren alt, waren Rechtshänder (>12 Punkte im Händigkeitsfragebogen) und hatten eine ähnliche Schlafeffizienz bis zu vier Wochen vor der Studienteilnahme (<6 Punkte im PSQI). Bei den Teilnehmern lag laut MMST keine kognitive Beeinträchtigung vor (>28 Punkte im MMST).

Genauere Daten sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: **Demographische und klinische Daten der Studienteilnehmer.** Zeilenweise werden das Geschlecht weiblich (*w*) und männlich (*m*) sowie Mittelwert (*M*), Standardabweichung (*SD*), Minimum (*Min*) und Maximum (*Max*) des Alters, der Punkte im Händigkeitsfragebogen nach Oldfield, des Mini-Mental-Status-Test (*MMST*) und im Schlafqualitäts-Fragebogen „Pittsburgh-Sleep-Quality-Index“ (*PSQI*) wiedergegeben. Hierbei sind die Daten spaltenweise entsprechend der Sequenzgruppe A1, A2, B1 und B2 unterteilt. (*n* = Anzahl der Fälle)

		Demographische und klinische Daten der Studienteilnehmer je nach Sequenzgruppe			
		A1 (n = 5)	A2 (n = 5)	B1 (n = 6)	B2 (n = 4)
Geschlecht	<i>w</i>	4	3	5	2
	<i>m</i>	1	2	1	2
Alter	<i>M</i>	62,8	58,8	56,3	55,0
	<i>SD</i>	5,8	8,9	5,2	4,2
	<i>Min</i>	56,0	51,0	50,0	50,0
	<i>Max</i>	69,0	69,0	64,0	60,0
Händigkeitsfragebogen	<i>M</i>	18,6	18,0	18,8	18,5
	<i>SD</i>	1,5	2,4	1,6	2,4
	<i>Min</i>	17,0	14,0	16,0	15,0
	<i>Max</i>	20,0	20,0	20,0	20,0
MMST	<i>M</i>	29,6	29,0	29,0	29,8
	<i>SD</i>	0,5	0,7	0,6	0,5
	<i>Min</i>	29,0	28,0	28,0	29,0
	<i>Max</i>	30,0	30,0	30,0	30,0
PSQI	<i>M</i>	2,2	3,8	3,7	3,3
	<i>SD</i>	2,2	1,3	1,4	2,2
	<i>Min</i>	0,0	2,0	2,0	0,0
	<i>Max</i>	5,0	5,0	5,0	5,0



### 3.2 Geschicklichkeit im Neun-Loch-Stecktest

Im Folgenden wird deskriptiv der Unterschied in der mittleren Zeit des 9HPT wiedergeben und somit die Geschicklichkeit der Sequenzgruppe A1 mit A2 und B1 mit B2 vergleichen.

Insgesamt wies Sequenzgruppe A1 für beide Hände und an allen Durchläufen eine geringere Geschicklichkeit verglichen mit Sequenzgruppe A2 auf. Auch Sequenzgruppe B1 zeigte größtenteils eine geringere Geschicklichkeit verglichen mit B2. Insgesamt differierten die Unterschiede zwischen Sequenzgruppe A1 und A2 deutlicher als zwischen Sequenzgruppe B1 und B2.

Genaue Mittelwerte sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: **Mittlere Zeit in Sekunden im Neun-Loch-Stecktest der rechten und linken Hand je nach Versuchsdurchlauf und Sequenzgruppe.** Die Zeilen geben die Sequenzgruppen A1, A2, B1 und B2 wieder. Spaltenweise werden Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) im Neun-Loch-Stecktest (9HPT) der rechten und linken Hand an Tag 1 und Tag 2 in Periode 1 (P1) und Periode 2 (P2) dargestellt. ( $n$  = Anzahl der Fälle)

Mittlere Zeit in Sekunden im 9HPT der rechten und linken Hand je nach Sequenzgruppe und Versuchsdurchlauf									
Sequenzgruppe		rechte Hand				linke Hand			
		Tag 1		Tag 2		Tag 1		Tag 2	
		P1	P2	P1	P2	P1	P2	P1	P2
<b>A1</b> ( $n = 5$ )	<i>M</i>	20,36	20,40	19,97	20,18	20,83	21,52	20,80	20,87
	<i>SD</i>	1,63	2,15	2,12	2,24	1,26	2,12	2,31	2,76
<b>A2</b> ( $n = 5$ )	<i>M</i>	19,17	18,21	18,96	18,24	19,34	19,22	18,82	18,35
	<i>SD</i>	2,51	2,55	3,08	3,16	2,34	3,46	2,29	2,46
<b>B1</b> ( $n = 6$ )	<i>M</i>	18,89	18,25	17,99	17,96	20,47	19,06	18,88	19,04
	<i>SD</i>	2,98	3,67	2,69	3,26	3,99	3,66	3,82	4,13
<b>B2</b> ( $n = 4$ )	<i>M</i>	20,62	18,39	19,33	18,55	20,02	18,60	19,62	17,86
	<i>SD</i>	2,99	2,63	3,37	2,06	2,37	2,26	3,16	1,84

### 3.3 Empfindungsfragebogen zur transkraniellen Gleichstromstimulation

Es gingen die Daten von 20 Probanden (Gruppe A und Gruppe B zusammen), welche den „Empfindungsfragebogen“ zweimalig (P1 und P2) ausgefüllt haben, in die Auswertung ein. Dabei ist zu beachten, dass jeweils die Stimulationsart von P1 zu P2 wechselt, die Probanden aber dieselben sind. Somit entsprechen die Probanden, die in P1 eine a-tDCS erhalten hatten, denen, die in P2 eine Scheinstimulation erhielten. Während bei den Probanden, bei denen in P1 eine Scheinstimulation Anwendung fand, in P2 die a-tDCS durchgeführt wurde.

Wie Abbildung 13 illustriert, schätzten im ersten Versuchsdurchlauf 4 von 11 Probanden, die eine „echte“ Stimulation erhielten, diese richtig ein. Nur einer von den 9 „Scheinstimulierten“ in P1 kam zur richtigen Einschätzung. Im zweiten Versuchsdurchlauf gaben 7 von 9 Probanden, die eine „echte“ Stimulation erhalten hatten, an, diese als „echt“ wahrgenommen zu haben. Fünf von den 11 in P2 scheinstimulierten Probanden schätzten die Stimulationsart korrekt ein.

Insgesamt kam es im zweiten Versuchsdurchlauf 2,4-mal häufiger zur richtigen Einschätzung der Stimulationsart verglichen mit dem ersten Versuchsdurchlauf. Was gemäß des Chi-Quadrat-Tests, wobei keine der erwarteten Zelhäufigkeiten kleiner als fünf war, einen statistisch signifikanten mittelstarken Zusammenhang zwischen der Übereinstimmung der Stimulationseinschätzung mit der Stimulationsart je nach Periode darstellte ( $\chi^2(1) = 5,013$ ;  $p = 0,025$ ;  $V = 0,354$ ).

Wenn die Probanden zunächst eine „echte“ Stimulation erhielten und im zweiten Durchlauf eine Scheinstimulation, gab es laut exakten Fisher-Test keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Übereinstimmung der Stimulationseinschätzung und der Stimulationsart ( $\chi^2(1) = 0,188$ ;  $Fisher-p = 1,000$ ). Wurde jedoch zuerst eine Scheinstimulation durchgeführt und in P2 eine „echte“ Stimulation, bestand ein starker signifikanter Zusammenhang in der Übereinstimmung der Stimulationseinschätzung mit der Stimulationsart ( $\chi^2(1) = 8,100$ ;  $Fisher-p = 0,015$ ;  $V = 0,671$ ).

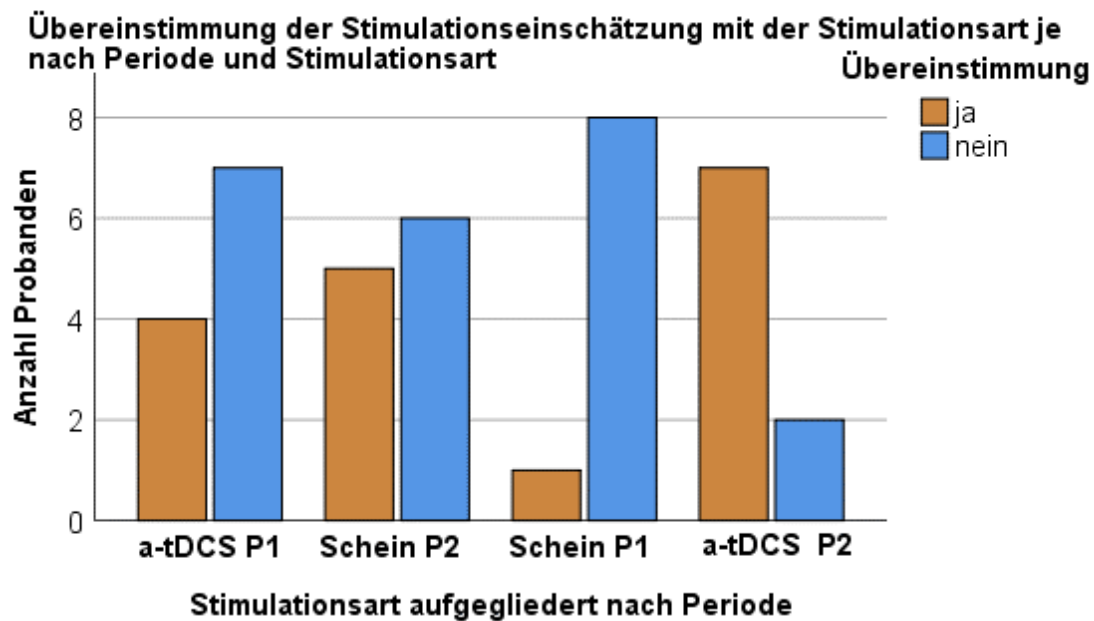


Abbildung 13: **Übereinstimmung der Stimulationseinschätzung der verblindeten Probanden mit der Stimulationsart.** Die x-Achse wurde entsprechend der jeweiligen Stimulationsart je nach Periode untergliedert in: anodale transkranielle Gleichstromstimulation (a-tDCS) in Periode eins (P1) ( $n = 11$ ), Scheinstimulation (Schein) in Periode zwei (P2) ( $n = 11$ ), Scheinstimulation in P1 ( $n = 9$ ) und a-tDCS in P2 ( $n = 9$ ). Die y-Achse gibt die Anzahl der einzelnen Probanden wieder. Die Legende stellt die Übereinstimmung in „ja“ orange und „nein“ blau dar. Insgesamt ist zu beachten, dass die Probanden die in P1 eine a-tDCS erhalten hatten, in P2 eine Scheinstimulation erhielten und die, bei denen in P1 eine Scheinstimulation Anwendung fanden, in P2 eine a-tDCS erhielten. ( $n =$  Anzahl der Fälle)

Sowohl während der a-tDCS als auch während der Scheinstimulation kam es bei 85 % der Probanden zur Wahrnehmung mindestens einer Empfindung in Form eines Juckens, Schmerzes, Brennens, Wärme- / Hitzegefühls, Metall- / Eisengeschmacks, Ermüdung- / verringerter Aufmerksamkeit oder einer anderen Nennung (siehe Tabelle 3). Hierbei gab es, entsprechend dem exakten Fisher-Test, weder einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Angabe der Empfindung in Bezug zur Stimulationsart ( $\chi^2(1) = 0,000$ ; Fisher- $p = 1,000$ ), noch zur Periode ( $\chi^2(1) = 0,000$ ; Fisher- $p = 1,000$ ), noch zur Stimulationsart je nach Periode ( $\chi^2(3) = 1,339$ ; Fisher- $\chi^2 = 1,559$ ; Fisher- $p = 0,732$ ).

Tabelle 3: **Wahrnehmung mindestens einer Empfindung je nach Stimulationsart und Stimulationszeitpunkt.** Die Antwortvarianten „ja/nein“ werden zeilenweise nach der Stimulationsart a-tDCS (anodale transkranielle Gleichstromstimulation) und Scheinstimulation wiedergegeben. Nach Stimulationszeitpunkt, Gesamt, Periode 1 und Periode 2 wird spaltenweise unterteilt. ( $n$  = Anzahl der Fälle)

Wahrnehmung mindestens einer Empfindung je nach Stimulationsart und Stimulationszeitpunkt				
Stimulationsart		Stimulationszeitpunkt		
		Gesamt ( $n = 20$ )	Periode 1 ( $n = 11$ )	Periode 2 ( $n = 9$ )
a-tDCS	ja	17	10	7
	nein	3	1	2
		Gesamt ( $n = 20$ )	Periode 1 ( $n = 9$ )	Periode 2 ( $n = 11$ )
Scheinstimulation	ja	17	7	10
	nein	3	2	1

Es erfolgte eine Aufzeichnung der mittleren Impedanz in kOhm für die einzelnen Probanden in jeder Sitzung. Wie Tabelle 4 darstellt, lag die Impedanz bei den Probanden mit a-tDCS im Mittel niedriger als bei der Scheinstimulation. Hierbei war der Zusammenhang zwischen Stimulationsart und Höhe der Impedanz signifikant ( $\chi^2 (17) = 36,000$ ; *Fisher- $\chi^2$*  = 35,091; *Fisher-p* < 0,001;  $V = 0,949$ ). Werte unter 5,5 kOhm sprachen somit eher für eine a-tDCS, Werte darüber für eine Scheinstimulation.

Im intraindividuellen Vergleich lag bei jedem der 20 Probanden die Höhe der Impedanz während der Scheinstimulation über der bei der „echten“ Stimulation.

Tabelle 4: **Mittlere Impedanz in kOhm je nach Stimulationsart.** Zeilenweise wird unterschieden zwischen anodaler transkranieller Gleichstromstimulation (a-tDCS) und Scheinstimulation. Die Spalten geben den Mittelwert (*M*), die Standardabweichung (*SD*) sowie das Minimum (*Min*) und Maximum (*Max*) der jeweiligen Impedanz wieder. ( $n$  = Anzahl der Fälle)

Impedanz je nach Stimulationsart				
Stimulationsart	Impedanz in kOhm			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
a-tDCS ( $n = 20$ )	3,98	0,68	3,0	5,5
Scheinstimulation ( $n = 20$ )	9,73	3,12	5,0	17,0

### 3.4 Finger-Tapping-Task

#### 3.4.1 Testung auf Normalverteilung

Angesichts der geringen Gruppengrößen fand für die Tests auf Unterschiedlichkeit der Ergebnisse der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test Anwendung. Die Basiswerte zur Berechnung von Behandlungs- Perioden- und Carry-over-Effekt sind in Anhang 1 - 3 zu finden

#### 3.4.2 Finger-Tapping-Task Gruppe A

Die folgende Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf den Gesamt-FTT, bestehend aus allen zehn Blöcken, zunächst des jeweils ersten Versuchstages der Periode eins und Periode zwei in Gruppe A ( $n = 10$ ). Tag eins entspricht dem Tag, an dem eine „echte“ oder eine Scheinstimulation angewendet wurde.

Im FTT an Tag eins ergab sich laut Mann-Whitney-U-Test weder für die Genauigkeit noch die Sequenzdauer, noch den Skill-Index ein signifikanter Behandlungseffekt (alle  $p > 0,05$ ). Zudem lag kein Carry-over-Effekt oder Periodeneffekt vor (alle  $p > 0,05$ ). Genaue Daten sind Tabelle 5 zu entnehmen. Die folgenden Beschreibungen der Abbildungen geben demnach nur Tendenzen wieder und keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 5: **Mann-Whitney-U-Test für die Effekte im Finger-Tapping-Task der einzelnen Variablen der Gruppe A an Tag eins.** Die Zeilen geben den  $p$ -Wert,  $U$ -Wert und  $z$ -Wert des Behandlungs- Perioden- und Carry-over-Effekts wieder. Hierbei wird spaltenweise zwischen den Variablen Genauigkeit, Sequenzdauer und Skill-Index unterteilt.

Gruppe A Tag 1: Mann-Whitney-U-Test für die Effekte im Finger-Tapping-Task der einzelnen Variablen		Genauigkeit	Sequenzdauer	Skill-Index
Behandlungseffekt	$p$	0,421	0,548	0,421
	$U$	8	9	8
	$z$	-0,940	-0,731	-0,940
Periodeneffekt	$p$	0,095	0,841	0,151
	$U$	4	11	5
	$z$	-1,776	-0,313	-1,567
Carry-over-Effekt	$p$	0,690	0,056	0,095
	$U$	10	3	4
	$z$	-0,522	-1,984	-1,776

Abbildung 14 illustriert, dass sowohl Sequenzgruppe A1 als auch Sequenzgruppe A2 im FTT an Tag eins tendenziell eine geringere Genauigkeit nach a-tDCS als nach Scheinstimulationsbedingungen auf. Insgesamt zeigte sich unabhängig von der Stimulationsart im zweiten Versuchsdurchlauf eine Reduktion der Genauigkeit.

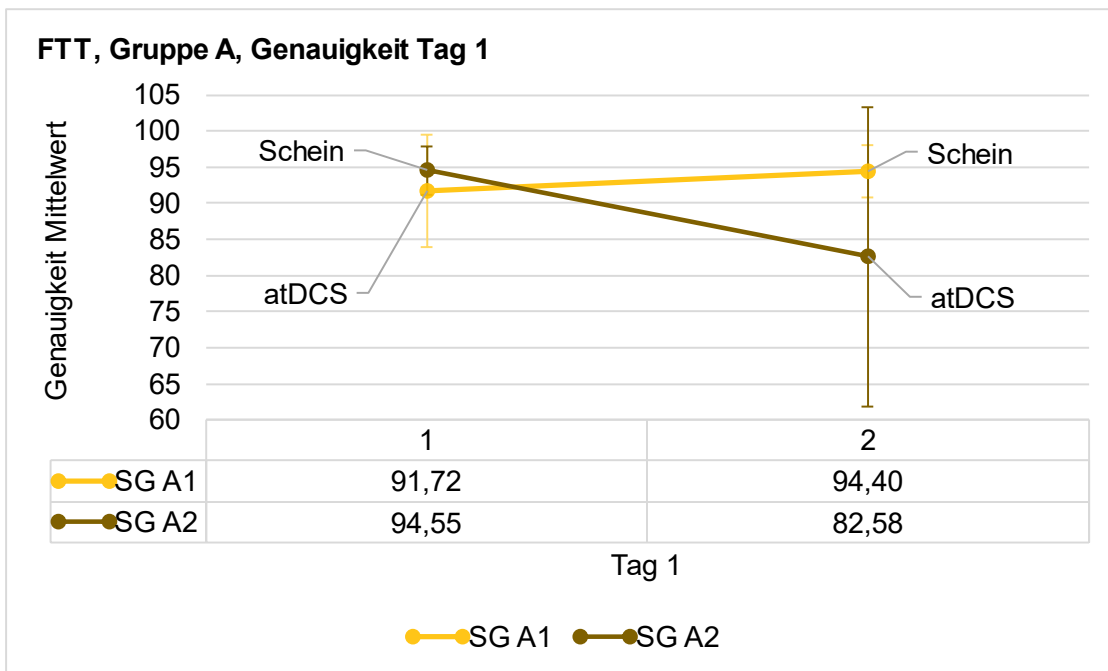


Abbildung 14: **Mittlere Genauigkeit im FTT, je nach Periode von Gruppe A, unterteilt nach Sequenzgruppe A1 und A2 an Tag eins.** Die x-Achse ist nach Periode eins (P1) und Periode zwei (P2) des Testes an Tag eins aufgegliedert. Die y-Achse zeigt die mittlere prozentuale Genauigkeit ((richtige Sequenzen / Gesamtzahl an Sequenzen) x 100) im Finger-Tapping-Task (FTT) Block eins bis zehn. Hierbei ist die mittlere Genauigkeit der *davor* Stimulierten (Gruppe A) ( $n = 10$ ) je nach Sequenzgruppe A1 (SG A1) ( $n = 5$ ) als gelbe Linie und A2 (SG A2) ( $n = 5$ ) als braune Linie dargestellt. Jeder Mittelwert ist mit der dazugehörigen Standardabweichung versehen. Sequenzgruppe A1 erhielt in P1 eine a-tDCS und in P2 eine Scheinstimulation, bei Sequenzgruppe A2 fand in P1 zunächst eine Scheinstimulation Anwendung und in P2 die a-tDCS. ( $n =$  Anzahl der Fälle)

Wie Abbildung 15 erkennen lässt, fiel der Wert der Sequenzdauer an Tag eins sowohl für Sequenzgruppe A1 als auch Sequenzgruppe A2 unter „echten“ Stimulationsbedingungen höher aus als unter der Anwendung der Scheinstimulation, was somit einer schlechteren Sequenzdauer entspräche. Im Ganzen benötigte die Gruppe A in beiden Perioden eine ähnliche Zeit zum Vollenden einer richtigen Sequenz.

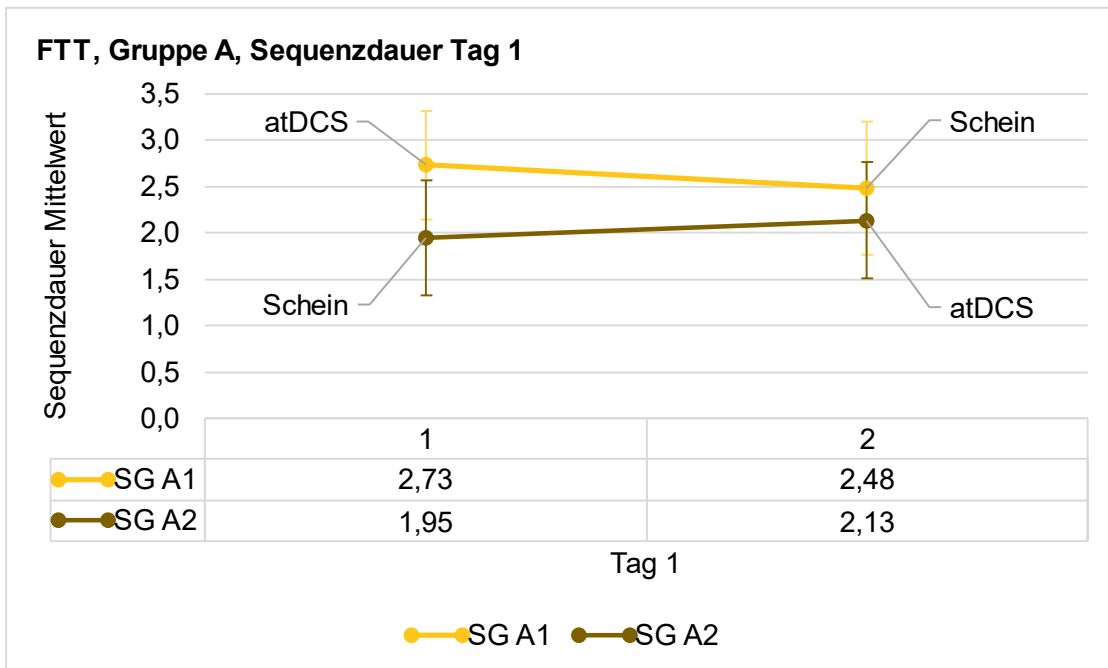


Abbildung 15 **Mittlere Sequenzdauer im FTT je nach Periode von Gruppe A, unterteilt nach Sequenzgruppe A1 und A2, an Tag eins.** Die x-Achse ist nach Periode eins (P1) und Periode zwei (P2) des Testes an Tag eins aufgegliedert. Die y-Achse zeigt die mittlere Sequenzdauer (Mittlere Zeit in Sekunden / richtige Sequenz) im Finger-Tapping-Task (FTT) Block eins bis zehn. Hierbei ist die mittlere Sequenzdauer der *davor* Stimulierten (Gruppe A) ( $n = 10$ ) je nach Sequenzgruppe A1 (SG A1) ( $n = 5$ ) als gelbe Linie und A2 (SG A2) ( $n = 5$ ) als braune Linie dargestellt. Jeder Mittelwert ist mit der dazugehörigen Standardabweichung versehen. Sequenzgruppe A1 erhielt in P1 eine a-tDCS und in P2 eine Scheinstimulation, bei Sequenzgruppe A2 fand in P1 zunächst eine Scheinstimulation Anwendung und in P2 die a-tDCS. ( $n =$  Anzahl der Fälle)

Abbildung 16 zeigt auf, dass sich für den SI im Zusammenhang mit der Stimulationsart gegensätzliche Tendenzen ergaben. Während Sequenzgruppe A1 nach a-tDCS tendenziell höhere Werte im SI erzielte und somit eine bessere Fähigkeit zeigte, möglichst schnell und gleichzeitig genau die geforderten Sequenzen einzutippen, verringerte sich diese Fähigkeit in Sequenzgruppe A2 nach der Anwendung von a-tDCS. Im Mittel wurde insgesamt im zweiten Versuchsdurchlauf weniger schnell und gleichzeitig genau getippt, verglichen mit dem ersten Versuchsdurchlauf.

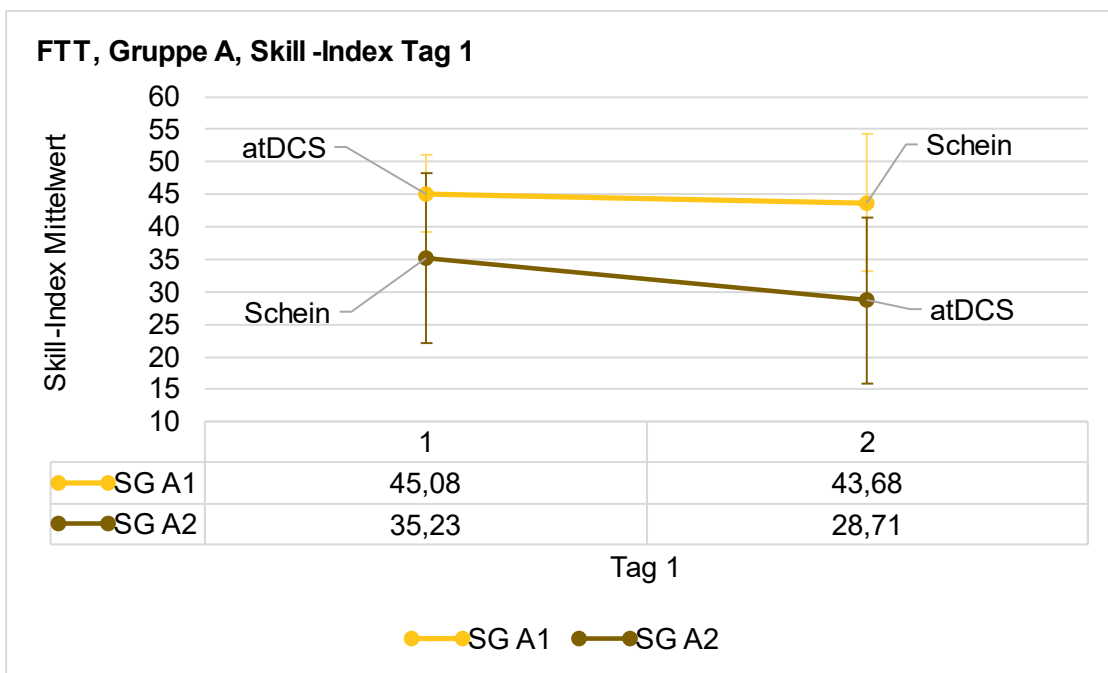


Abbildung 16: **Mittlerer SI im FTT je nach Periode von Gruppe A, unterteilt nach Sequenzgruppe A1 und A2, an Tag eins.** Die x-Achse ist nach Periode eins (P1) und Periode zwei (P2) des Testes an Tag eins aufgegliedert. Die y-Achse zeigt den mittleren Skill-Index (SI) (% Genauigkeit / Reaktionsgeschwindigkeit) im Finger-Tapping-Task (FTT) Block eins bis zehn. Hierbei ist der mittlere SI der *davor* Stimulierten (Gruppe A) ( $n = 10$ ) je nach Sequenzgruppe A1 (SG A1) ( $n = 5$ ) als gelbe Linie und A2 (SG A2) ( $n = 5$ ) als braune Linie dargestellt. Jeder Mittelwert ist mit der dazugehörigen Standardabweichung versehen. Sequenzgruppe A1 erhielt in (P1) eine a-tDCS und in (P2) eine Scheinstimulation, bei Sequenzgruppe A2 fand in P1 zunächst eine Scheinstimulation Anwendung und in P2 die a-tDCS. ( $n =$  Anzahl der Fälle)



Im Folgenden werden die Resultate des FTT bezüglich der Genauigkeit, Sequenzdauer und SI am zweiten Tag der Periode eins und zwei der Gruppe A betrachtet, um eventuelle Langzeiteffekte der Stimulation darzustellen. An Tag zwei fand keine Stimulation statt.

Gemäß Mann-Whitney-U-Test lag für die Genauigkeit und die Sequenzdauer an Tag zwei weder ein signifikanter Behandlungseffekt, Carry-over-Effekt noch Periodeneffekt vor (alle  $p > 0,05$ ). Für den Skill-Index ergab sich ein starker Carry-over-Effekt ( $p = 0,032$ ;  $r = -0,693$ ), die Berechnungen für den Behandlungseffekt und den Periodeneffekt müssen somit als verzerrt angesehen werden, sind aber der Vollständigkeit halber in der Tabelle 6 mit genannt.

Tabelle 6: **Mann-Whitney-U-Test für die Effekte im Finger-Tapping-Task der einzelnen Variablen der Gruppe A an Tag zwei.** Die Zeilen geben den p-Wert, U-Wert und z-Wert des Behandlungs- Perioden- und Carry-over-Effekts wieder. Hierbei wird spaltenweise zwischen den Variablen Genauigkeit, Sequenzdauer und Skill-Index unterteilt.

Gruppe A Tag 2: Mann-Whitney-U-Test für die Effekte im Finger-Tapping-Task der einzelnen Variablen		Genauigkeit	Sequenzdauer	Skill-Index
Behandlungseffekt	<i>p</i>	0,690	0,222	0,421
	<i>U</i>	10	6	8
	<i>z</i>	-0,522	-1,358	-0,94
Periodeneffekt	<i>p</i>	1,000	1,000	1,000
	<i>U</i>	12	12	12
	<i>z</i>	-0,104	-0,104	-0,104
Carry-over-Effekt	<i>p</i>	0,421	0,151	0,032
	<i>U</i>	8	5	2
	<i>z</i>	-0,94,	-1,567	-2,193

Abbildung 17 illustriert, dass auch 24 h nach der „echten“ Stimulation Sequenzgruppe A2 und A2 eine geringere Genauigkeit als nach Scheinstimulation erzielten. In P1 und P2 tippten die Probanden der Gruppe A nahezu gleich genau.

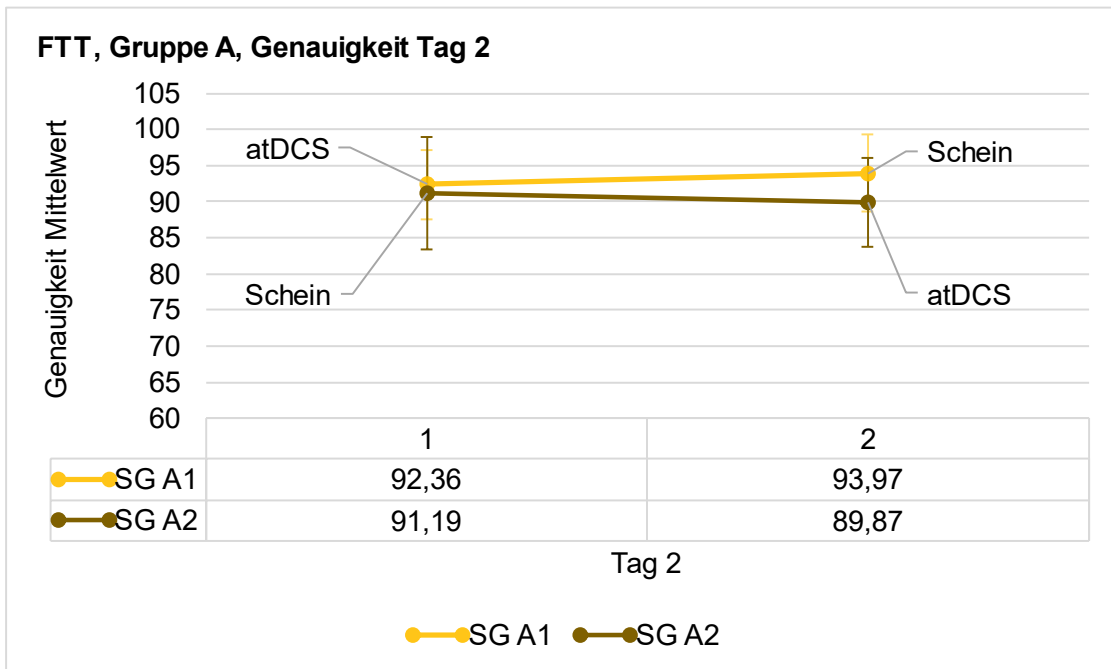


Abbildung 17: **Mittlere Genauigkeit im FTT je nach Periode von Gruppe A, unterteilt nach Sequenzgruppe A1 und A2, an Tag zwei.** Die x-Achse ist nach Periode eins (P1) und Periode zwei (P2) des Testes an Tag zwei aufgegliedert. Die y-Achse zeigt die mittlere prozentuale Genauigkeit ((richtige Sequenzen / Gesamtzahl an Sequenzen) x 100) im Finger-Tapping-Task (FTT) Block eins bis zehn. Hierbei ist die mittlere Genauigkeit der *davor* Stimulierten (Gruppe A) ( $n = 10$ ) je nach Sequenzgruppe A1 (SG A1) ( $n = 5$ ) als gelbe Linie und A2 (SG A2) ( $n = 5$ ) als braune Linie dargestellt. Jeder Mittelwert ist mit der dazugehörigen Standardabweichung versehen. Sequenzgruppe A1 erhielt in (P1) eine a-tDCS und in (P2) eine Scheinstimulation, bei Sequenzgruppe A2 fand in P1 zunächst eine Scheinstimulation Anwendung und in P2 die a-tDCS. ( $n =$  Anzahl der Fälle)

Wie Abbildung 18 zeigt, erzielte sowohl Sequenzgruppe A1 als auch Sequenzgruppe A2 24 h nach „echter“ Stimulation eine höhere Sequenzdauer als unter Scheinstimulationsbedingungen.

Die Probanden der Gruppe A hatten im Mittel in beiden Perioden eine ähnliche Sequenzdauer.

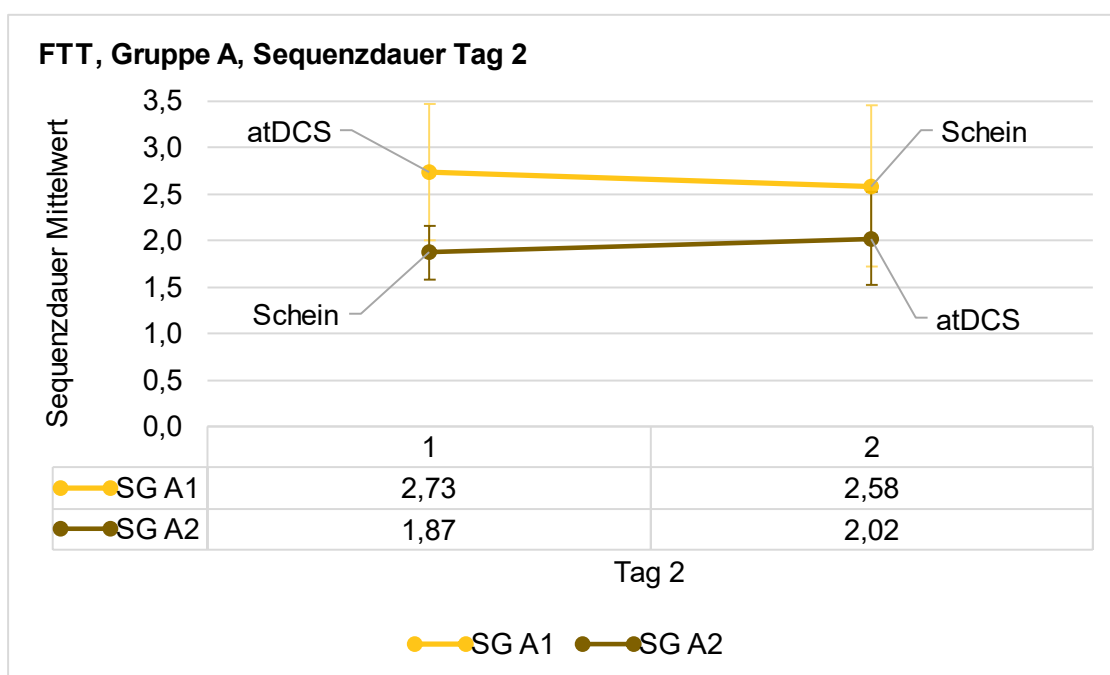


Abbildung 18: **Mittlere Sequenzdauer im FTT je nach Periode von Gruppe A, unterteilt nach Sequenzgruppe A1 und A2, an Tag zwei.** Die x-Achse ist nach Periode eins (P1) und Periode zwei (P2) des Testes an Tag zwei aufgegliedert. Die y-Achse zeigt die mittlere Sequenzdauer (Mittlere Zeit in Sekunden / richtige Sequenz) im Finger-Tapping-Task (FTT) Block eins bis zehn. Hierbei ist die mittlere Sequenzdauer der *davor* Stimulierten (Gruppe A) ( $n = 10$ ) je nach Sequenzgruppe A1 (SG A1) ( $n = 5$ ) als gelbe Linie und A2 (SG A2) ( $n = 5$ ) als braune Linie dargestellt. Jeder Mittelwert ist mit der dazugehörigen Standardabweichung versehen. Sequenzgruppe A1 erhielt in P1 eine a-tDCS und in P2 eine Scheinstimulation, bei Sequenzgruppe A2 fand in P1 zunächst eine Scheinstimulation Anwendung und in P2 die a-tDCS. ( $n =$  Anzahl der Fälle)

Abbildung 19 veranschaulicht eine signifikante Differenz zwischen den Testergebnissen der Sequenzgruppen A1 und A2 in P1 verglichen mit P2, was auf einen starken Carry-over-Effekt hindeutet (Carry-over-Effekt:  $U = 2,000$ ;  $z = - 2,193$ ,  $p = 0,032$ ;  $r = - 0,693$ ). Aufgrund des signifikanten Carry-over-Effekts für den SI 24 h nach der Anwendung von tDCS müssen die Berechnungen für den Behandlungseffekt und den Periodeneffekt als verzerrt angesehen werden.

Für den SI an T2 der Gruppe A wurde ein zusätzlicher Vergleich zwischen „echt“ Stimulierten und Scheinstimulierten für den ersten Versuchsdurchlauf P1 durchgeführt. Hier zeigte sich die Sequenzgruppe A1 ( $p = 0,204$ ) sowie A2 ( $p = 0,829$ ) bezüglich des SI an

P1T1 entsprechend dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt. In Sequenzgruppe A1 lag ein leichter Ausreißer vor, welcher einen niedrigeren Wert als seine Vergleichsgruppe hatte. Insgesamt ergab sowohl der t-Test ( $p = 0,035$ ), als auch der Mann-Whitney-U-Test ( $U = 2,000$ ;  $z = - 2,193$ ;  $p = 0,035$ ;  $r = - 0,693$ ), einen signifikant höheren SI in Sequenzgruppe A1, nach a-tDCS, als in Sequenzgruppe A2, nach Scheinstimulation. Ein höherer SI ist mit einer besseren Fähigkeit möglichst schnell und gleichzeitig genau einzutippen gleichzusetzen.

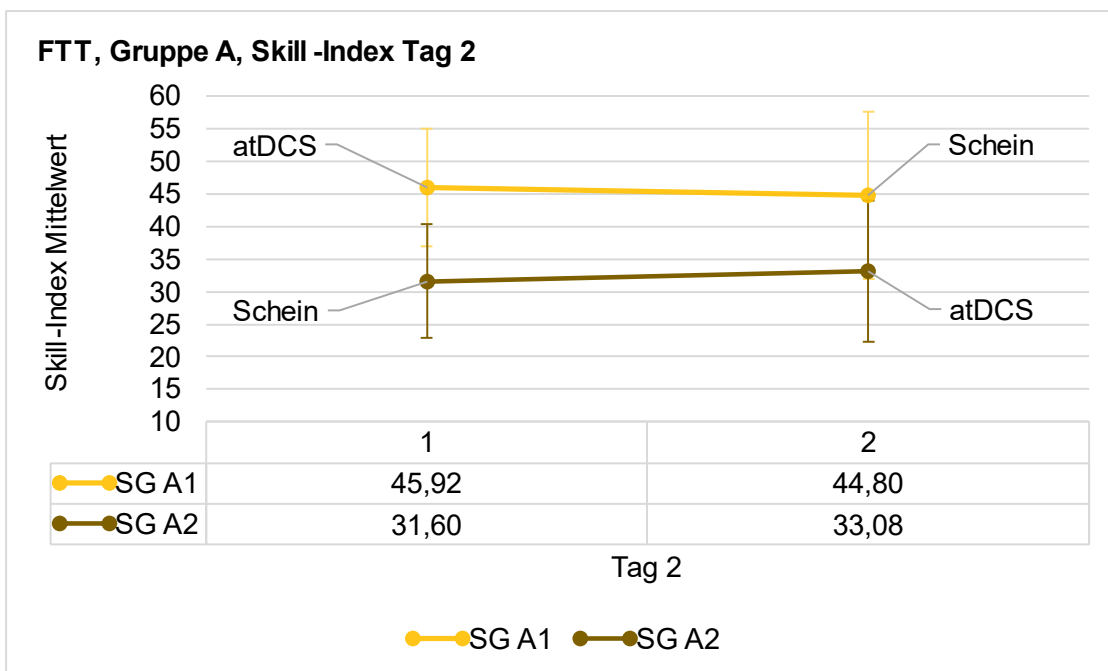


Abbildung 19: **Mittlerer SI im FTT je nach Periode von Gruppe A, unterteilt nach Sequenzgruppe A1 und A2, an Tag zwei.** Die x-Achse ist nach Periode eins (P1) und Periode zwei (P2) des Testes an Tag zwei aufgegliedert. Die y-Achse zeigt den mittleren Skill-Index (SI) (% Genauigkeit / Reaktionsgeschwindigkeit) im Finger-Tapping-Task (FTT) Block eins bis zehn. Hierbei ist der mittlere SI der *davor* Stimulierten (Gruppe A) ( $n = 10$ ) je nach Sequenzgruppe A1 (SG A1) ( $n = 5$ ) als gelbe Linie und A2 (SG A2) ( $n = 5$ ) als braune Linie dargestellt. Jeder Mittelwert ist mit der dazugehörigen Standardabweichung versehen. Sequenzgruppe A1 erhielt in P1 eine a-tDCS und in P2 eine Scheinstimulation, bei Sequenzgruppe A2 fand in P1 zunächst eine Scheinstimulation Anwendung und in P2 die a-tDCS. ( $n =$  Anzahl der Fälle)

### 3.4.3 Finger-Tapping-Task Gruppe B

Im weiteren Verlauf wird auf eventuelle Auswirkungen der „echten“ Stimulation am Tag der Stimulation auf die Genauigkeit, die Sequenzdauer und den SI im FTT der beiden Perioden in Gruppe B eingegangen.

Mittels Mann-Whitney-U-Test ergab sich für die Genauigkeit, die Sequenzdauer und den Skill-Index im FTT an Tag eins nach a-tDCS kein signifikanter Behandlungseffekt (alle  $p > 0,05$ ). Ebenfalls konnte kein signifikanter Carry-over-Effekt oder Periodeneffekt nachgewiesen werden (alle  $p > 0,05$ ). Genaue Daten sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: **Mann-Whitney-U-Test für die Effekte im Finger-Tapping-Task der einzelnen Variablen der Gruppe B an Tag eins.** Die Zeilen geben den  $p$ -Wert,  $U$ -Wert und  $z$ -Wert des Behandlungs- Perioden- und Carry-over-Effekts wieder. Hierbei wird spaltenweise zwischen den Variablen Genauigkeit, Sequenzdauer und Skill-Index unterteilt.

Gruppe B Tag 1: Mann-Whitney-U-Test für die Effekte im Finger-Tapping-Task der einzelnen Variablen		Genauigkeit	Sequenzdauer	Skill-Index
Behandlungseffekt	$p$	0,914	0,914	0,352
	$U$	11	11	7
	$z$	-0,213	-0,213	-1,066
Periodeneffekt	$p$	0,257	0,067	0,114
	$U$	6	3	4
	$z$	-1,279	-1,919	-1,706
Carry-over-Effekt	$p$	0,914	0,610	0,610
	$U$	11	9	9
	$z$	-0,213	-0,640	-0,640

Wie Abbildung 20 darstellt hatte die Stimulationsart in Bezug auf die Genauigkeit in den Sequenzgruppen B1 und B2 tendenziell eine gegensätzliche Wirkung. Sequenzgruppe B1 erzielte nach der Scheinstimulation eine höhere Genauigkeit verglichen zur Anwendung von a-tDCS. Sequenzgruppe B2 hingegen erzielte nach der a-tDCS eine höhere Genauigkeit. Sowohl Sequenzgruppe B1 als auch B2 tippte in P2 genauer.

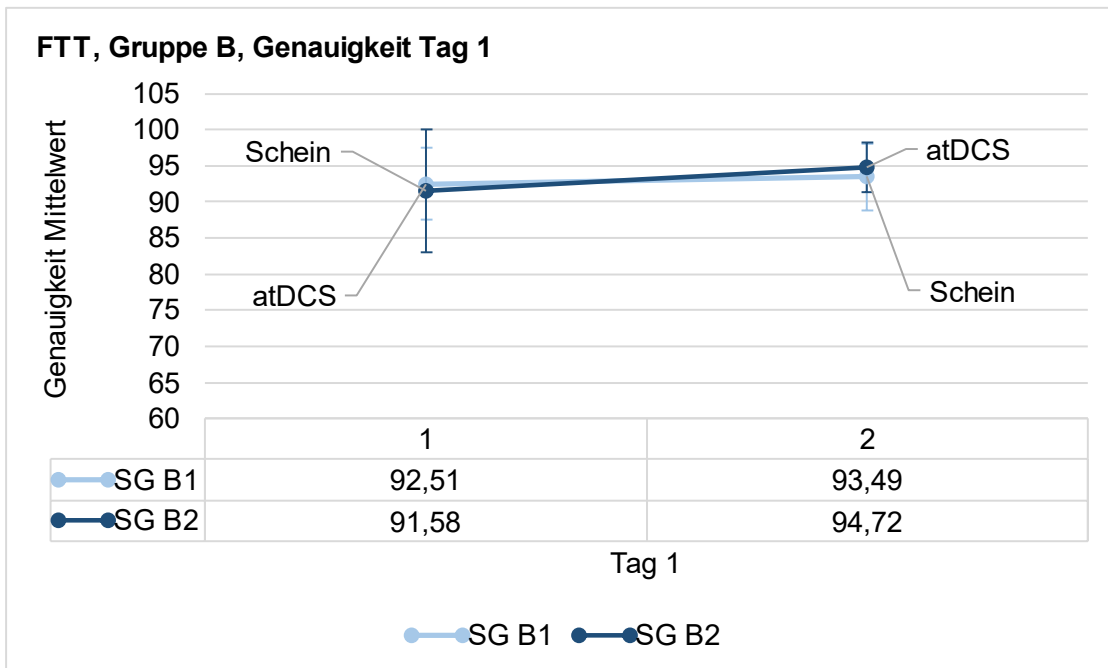


Abbildung 20: **Mittlere Genauigkeit im FTT je nach Periode von Gruppe B, unterteilt nach Sequenzgruppe B1 und B2, an Tag eins.** Die x-Achse ist nach Periode eins (P1) und Periode zwei (P2) des Testes an Tag eins aufgegliedert. Die y-Achse zeigt die mittlere prozentuale Genauigkeit ((richtige Sequenzen / Gesamtzahl an Sequenzen) x 100) im Finger-Tapping-Task (FTT) Block eins bis zehn. Hierbei ist die mittlere Genauigkeit der *danach* Stimulierten (Gruppe B) ( $n = 10$ ) je nach Sequenzgruppe B1 (SG B1) ( $n = 6$ ) als hell-blaue Linie und B2 (SG B2) ( $n = 4$ ) als dunkel-blaue Linie dargestellt. Jeder Mittelwert ist mit der dazugehörigen Standardabweichung versehen. Sequenzgruppe B1 erhielt in P1 eine a-tDCS und in P2 eine Scheinstimulation, bei Sequenzgruppe B2 fand in P1 zunächst eine Scheinstimulation Anwendung und in P2 die a-tDCS. ( $n =$  Anzahl der Fälle)

Abbildung 21 zeigt, dass auch für Sequenzdauer an Tag eins ein gegenteiliger Effekt der „echten“ Stimulation in den Sequenzgruppen der Gruppe B vorlag. Während die Probanden der Sequenzgruppe B1 nach der „echten“ Stimulation im Mittel mehr Zeit zum Erreichen einer richtigen Sequenz benötigte, benötigte Sequenzgruppe B2 unter diesen Bedingungen weniger.

Insgesamt tendierten die Probanden der Gruppe B dazu, in P2 eine geringere Sequenzdauer im Vergleich zu P1 zu erzielen.

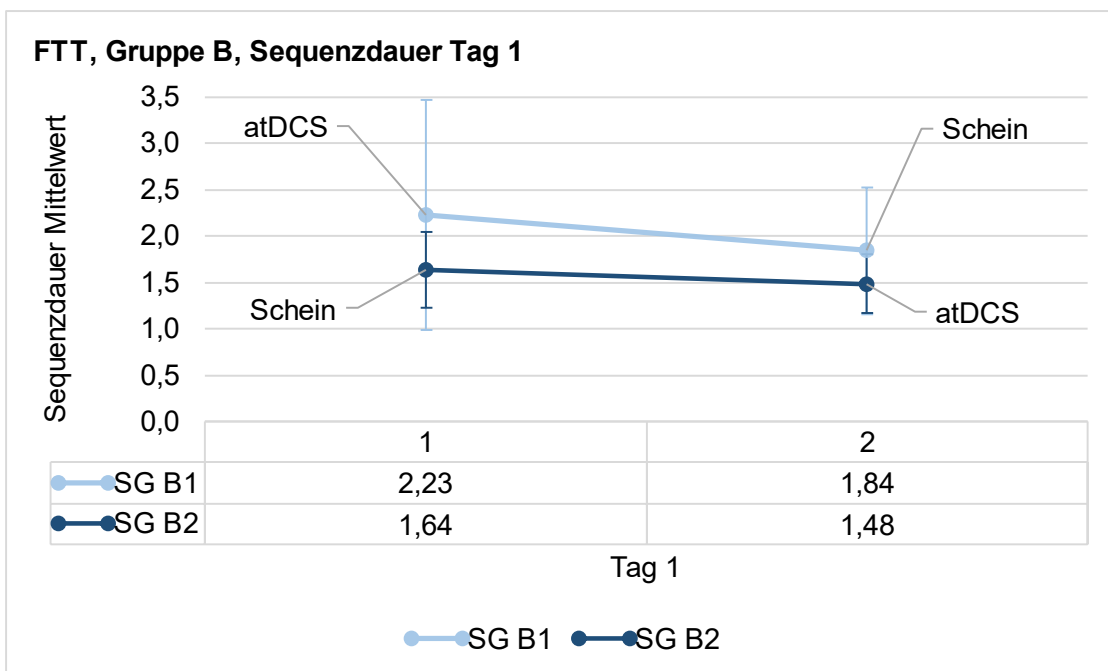


Abbildung 21 **Mittlere Sequenzdauer im FTT je nach Periode von Gruppe B, unterteilt nach Sequenzgruppe B1 und B2, an Tag eins.** Die x-Achse ist nach Periode eins (P1) und Periode zwei (P2) des Testes an Tag eins aufgegliedert. Die y-Achse zeigt die mittlere Sequenzdauer (Mittlere Zeit in Sekunden / richtige Sequenz) im Finger-Tapping-Task (FTT) Block eins bis zehn. Hierbei ist die mittlere Sequenzdauer der *danach* Stimulierten (Gruppe B) ( $n = 10$ ) je nach Sequenzgruppe B1 (SG B1) ( $n = 6$ ) als hell-blaue Linie und B2 (SG B2) ( $n = 4$ ) als dunkel-blaue Linie dargestellt. Jeder Mittelwert ist mit der dazugehörigen Standardabweichung versehen. Sequenzgruppe B1 erhielt in P1 eine a-tDCS und in P2 eine Scheinstimulation, bei Sequenzgruppe B2 fand in P1 zunächst eine Scheinstimulation Anwendung und in P2 die a-tDCS. ( $n =$  Anzahl der Fälle)

Wie Abbildung 22 illustriert, zeigte die Sequenzgruppe B1 beim FTT an Tag 1 nach a-tDCS im Mittel eine bessere Fähigkeit möglichst schnell und gleichzeitig genau einzutippen, verglichen mit den Scheinstimulationsbedingungen. Sequenzgruppe B2 hingegen erzielte nach der a-tDCS einen geringeren SI.

Gruppe B wies insgesamt im zweiten Versuchsdurchlauf einen geringeren SI und dementsprechend eine geringere Fähigkeit möglichst schnell und gleichzeitig genau einzutippen auf.

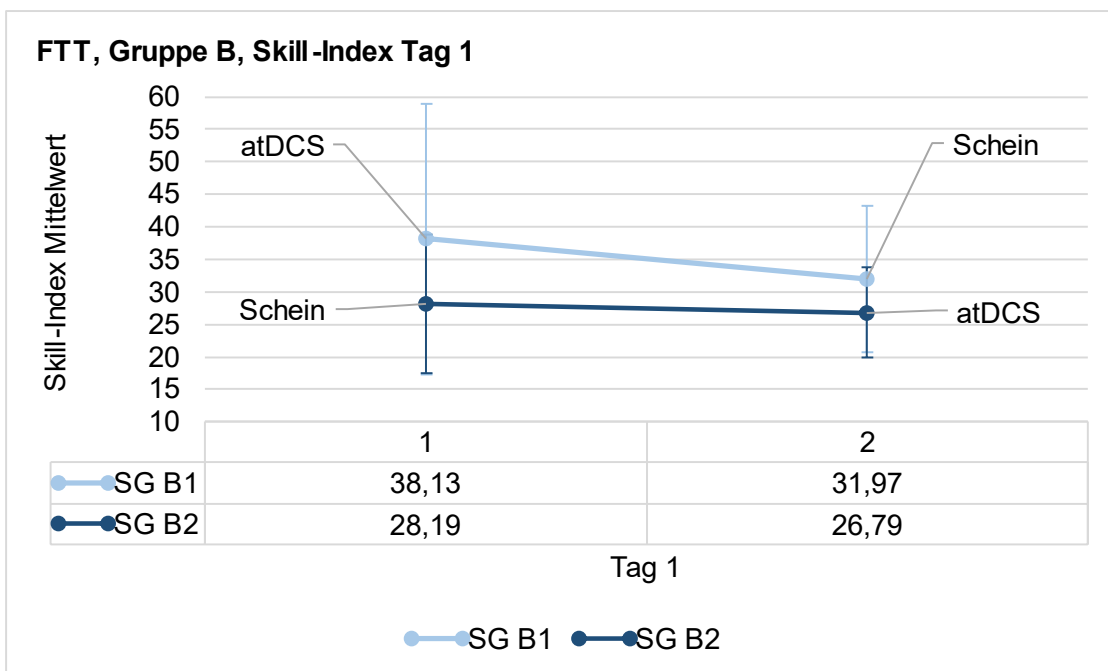


Abbildung 22: **Mittlerer SI im FTT je nach Periode von Gruppe B, unterteilt nach Sequenzgruppe B1 und B2, an Tag eins.** Die x-Achse ist nach Periode eins (P1) und Periode zwei (P2) des Testes an Tag eins aufgegliedert. Die y-Achse zeigt den mittleren Skill-Index (SI) (% Genauigkeit / Reaktionsgeschwindigkeit) Finger-Tapping-Task (FTT) Block eins bis zehn. Hierbei ist der mittlere SI der *danach* Stimulierten (Gruppe B) ( $n = 10$ ) je nach Sequenzgruppe B1 (SG B1) ( $n = 6$ ) als hell-blaue Linie und B2 (SG B2) ( $n = 4$ ) als dunkel-blaue Linie dargestellt. Jeder Mittelwert ist mit der dazugehörigen Standardabweichung versehen. Sequenzgruppe B1 erhielt in P1 eine a-tDCS und in P2 eine Scheinstimulation, bei Sequenzgruppe B2 fand in P1 zunächst eine Scheinstimulation Anwendung und in P2 die a-tDCS. ( $n =$  Anzahl der Fälle)



Im Folgenden werden die Langzeiteffekte der a-tDCS auf die Genauigkeit, die Sequenzdauer und den SI im FTT am zweiten Tag der Periode eins und zwei der Gruppe B aufgezeigt.

Für den FTT nach a-tDCS an Tag zwei ergab sich gemäß Mann-Whitney-U-Test für die Genauigkeit, die Sequenzdauer als auch den Skill-Index kein signifikanter Behandlungseffekt, Carry-over-Effekt oder Periodeneffekt (alle  $p > 0,05$ ). Genaue Daten sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: **Mann-Whitney-U-Test für die Effekte im Finger-Tapping-Task der einzelnen Variablen der Gruppe B an Tag zwei.** Die Zeilen geben den  $p$ -Wert,  $U$ -Wert und  $z$ -Wert des Behandlungs- Perioden- und Carry-over-Effekts wieder. Hierbei wird spaltenweise zwischen den Variablen Genauigkeit, Sequenzdauer und Skill-Index unterteilt.

Gruppe B Tag 2: Mann-Whitney-U-Test für die Effekte im Finger-Tapping-Task der einzelnen Variablen		Genauigkeit	Sequenzdauer	Skill-Index
Behandlungseffekt	$p$	0,914	0,762	1,000
	$U$	11	10	12
	$z$	-0,213	-0,426	0
Periodeneffekt	$p$	1,000	0,352	0,171
	$U$	12	7	5
	$z$	0	-1,066	-1,492
Carry-over-Effekt	$p$	0,762	0,762	0,476
	$U$	10	10	8
	$z$	-0,426	-0,426	-0,853

Wie Abbildung 23 darstellt, erzielten die beiden Sequenzgruppen der Gruppe B 24 h nach „echter“ Stimulation eine geringere Genauigkeit als nach Scheinstimulationsbedingungen. Insgesamt zeigten sich in beiden Perioden eine ähnliche Genauigkeit.

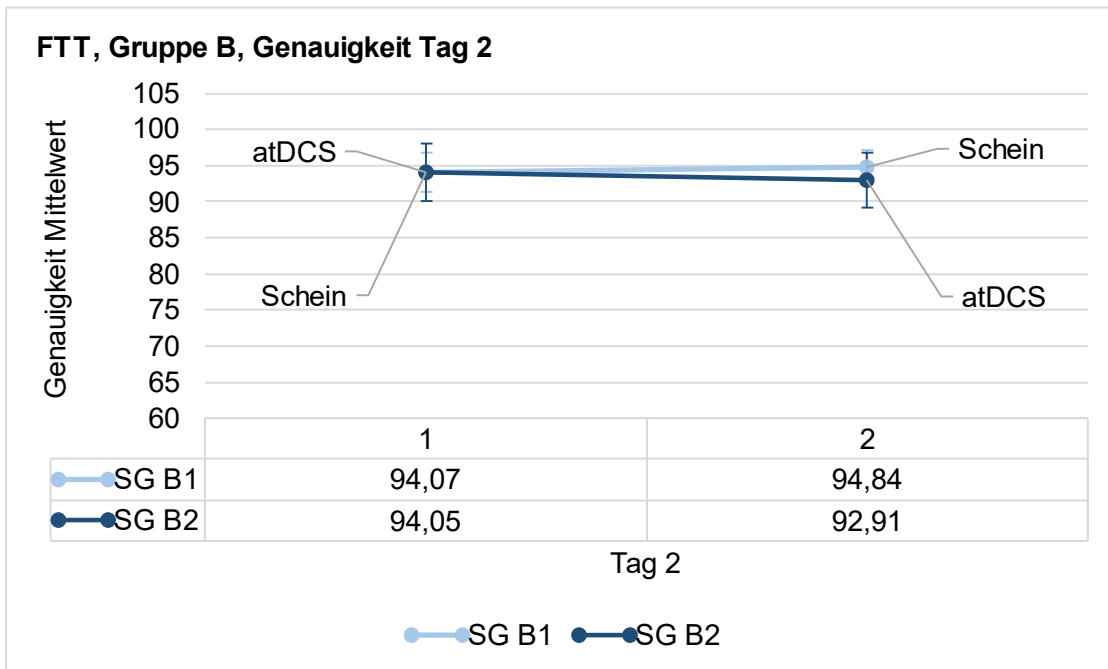


Abbildung 23: **Mittlere Genauigkeit im FTT je nach Periode von Gruppe B, unterteilt nach Sequenzgruppe B1 und B2, an Tag zwei.** Die x-Achse ist nach Periode eins (P1) und Periode zwei (P2) des Testes an Tag zwei aufgegliedert. Die y-Achse zeigt die mittlere prozentuale Genauigkeit ((richtige Sequenzen / Gesamtzahl an Sequenzen) x 100) im Finger-Tapping-Task (FTT) Block eins bis zehn. Hierbei ist die mittlere Genauigkeit der *danach* Stimulierten (Gruppe B) ( $n = 10$ ) je nach Sequenzgruppe B1 (SG B1) ( $n = 6$ ) als hell-blaue Linie und B2 (SG B2) ( $n = 4$ ) als dunkel-blaue Linie dargestellt. Jeder Mittelwert ist mit der dazugehörigen Standardabweichung versehen. Sequenzgruppe B1 erhielt in P1 eine a-tDCS und in P2 eine Scheinstimulation, bei Sequenzgruppe B2 fand in P1 zunächst eine Scheinstimulation Anwendung und in P2 die a-tDCS. ( $n =$  Anzahl der Fälle)

Abbildung 24 stellt dar, dass Sequenzgruppe B1 unter „echten“ Stimulationsbedingungen eine höhere Sequenzdauer als nach der Scheinstimulation aufwies. Diese Tendenz war in Sequenzgruppe B2 gegensätzlich. Gruppe B zeigte einen stärkeren Trend zur Verbesserung der Sequenzdauer in der zweiten Periode.

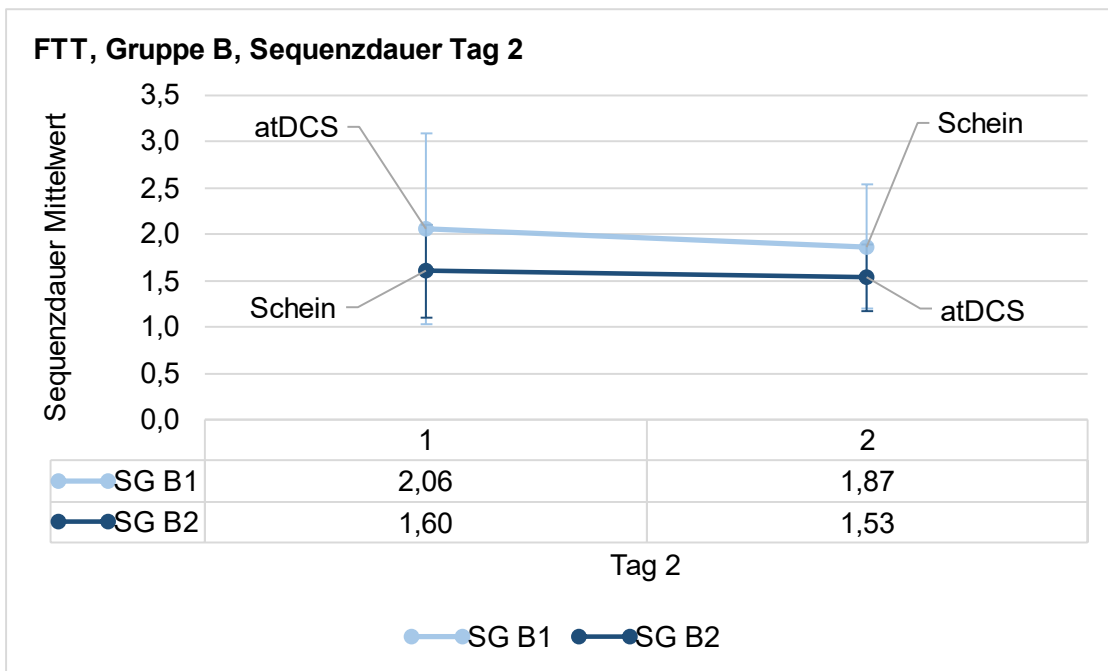


Abbildung 24: **Mittlere Sequenzdauer im FTT je nach Periode von Gruppe B, unterteilt nach Sequenzgruppe B1 und B2, an Tag zwei.** Die x-Achse ist nach Periode eins (P1) und Periode zwei (P2) des Testes an Tag zwei aufgegliedert. Die y-Achse zeigt die mittlere Sequenzdauer (Mittlere Zeit in Sekunden / richtige Sequenz) im Finger-Tapping-Task (FTT) Block eins bis zehn. Hierbei ist die mittlere Sequenzdauer der *danach* Stimulierten (Gruppe B) ( $n = 10$ ) je nach Sequenzgruppe B1 (SG B1) ( $n = 6$ ) als hell-blaue Linie und B2 (SG B2) ( $n = 4$ ) als dunkel-blaue Linie dargestellt. Jeder Mittelwert ist mit der dazugehörigen Standardabweichung versehen. Sequenzgruppe B1 erhielt in P1 eine a-tDCS und in P2 eine Scheinstimulation, bei Sequenzgruppe B2 fand in P1 zunächst eine Scheinstimulation Anwendung und in P2 die a-tDCS. ( $n =$  Anzahl der Fälle)

Wie Abbildung 25 illustriert, zeigte Sequenzgruppe B1 24 h nach a-tDCS eine bessere Fähigkeit möglichst schnell und genau zu tippen als unter Scheinstimulation, wohingegen Sequenzgruppe B2 nach a-tDCS eine geringere Fähigkeit aufwies.

Im Ganzen lag für Gruppe B eine Verringerung des SI in P2 und somit tendenziell eine geringere Fähigkeit vor, schnell und gleichzeitig genau einzutippen.

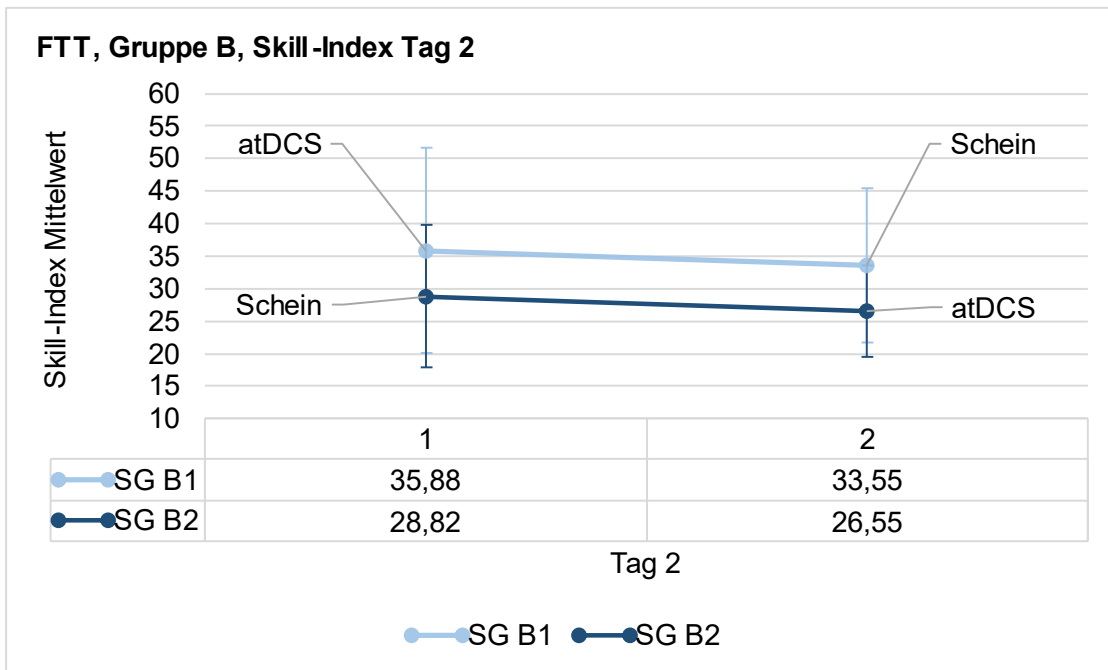


Abbildung 25: **Mittlerer SI im FTT je nach Periode von Gruppe B, unterteilt nach Sequenzgruppe B1 und B2, an Tag zwei.** Die x-Achse ist nach Periode eins (P1) und Periode zwei (P2) des Testes an Tag zwei aufgegliedert. Die y-Achse zeigt den mittleren Skill-Index (SI) (% Genauigkeit / Reaktionsgeschwindigkeit) im Finger-Tapping-Task (FTT) Block eins bis zehn. Hierbei ist der mittlere SI der *danach* Stimulierten (Gruppe B) ( $n = 10$ ) je nach Sequenzgruppe B1 (SG B1) ( $n = 6$ ) als hell-blaue Linie und B2 (SG B2) ( $n = 4$ ) als dunkel-blaue Linie dargestellt. Jeder Mittelwert ist mit der dazugehörigen Standardabweichung versehen. Sequenzgruppe B1 erhielt in P1 eine a-tDCS und in P2 eine Scheinstimulation, bei Sequenzgruppe B2 fand in P1 zunächst eine Scheinstimulation Anwendung und in P2 die a-tDCS. ( $n =$  Anzahl der Fälle)

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es existiert ein wachsendes Interesse für die Anwendung der tDCS am Kleinhirn, deren Durchführung jedoch noch eine hohe Variabilität bezüglich Intensität, Dauer, Position und Zeitpunkt der Stimulation aufweisen (Kumari et al. 2019). Wie die bisherigen Forschungsergebnisse darlegen, gibt es zudem auch Unterschiede in der Beurteilbarkeit der Effektivität der Anwendung von tDCS zwischen jüngeren und älteren Probanden, teilweise basierend auf dem natürlichen Alterungsprozess. Insgesamt liegen jedoch auch für die Anwendung von anodaler zerebellärer Gleichstromstimulation bei älteren Probanden noch eine geringe Anzahl an Studien vor (siehe 1.2.4; 1.3.5).

Im Cross-over-Design wurde das Sequenzlernen in Form eines Finger-Tapping-Task nach unterschiedlichen Stimulationszeitpunkten unter Verum- und Scheinstimulationsbedingungen der linken Kleinhirnhemisphäre untersucht. Hierbei erhielt die Gruppe A, bestehend aus zehn Probanden, vor einer motorischen Übungsaufgabe eine Stimulation, entweder als a-tDCS oder Scheinstimulation. Bei Gruppe B, ebenfalls bestehend aus zehn Probanden, fand die Stimulation *nach* der Übungsaufgabe statt. Der Lernerfolg wurde anhand der Genauigkeit (richtige Sequenzen pro eingetippte Sequenzen), der Sequenzdauer (Zeit, die für eine richtige Sequenz benötigt wurde) und des Skill-Index (Fähigkeit möglichst schnell und genau einzutippen) in einem FTT-Test aus insgesamt zehn Blöcken gemessen. Hiermit sollte untersucht werden, welche Auswirkungen eine zerebelläre Gleichstromstimulation zu verschiedenen Zeitpunkten auf das motorische Lernen bei gesunden älteren Probanden hat. Dabei wurden die Parameter einerseits am Stimulationstag selbst, Tag eins und andererseits 24 h nach dem Stimulationstag zur Überprüfung von Langzeiteffekten, Tag zwei, überprüft.

Alle zwanzig in die Studie eingeschlossenen Probanden waren zwischen 50 und 70 Jahren alt und erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die klinisch-demografischen Kriterien. Alle waren Rechtshänder (> 12 Punkte im Händigkeitsfragebogen) und hatten eine ähnliche Schlafeffizienz bis zu vier Wochen vor der Studienteilnahme (< 6 Punkte im PSQI). Bei den Teilnehmern lag laut MMST keine relevante kognitive Beeinträchtigung vor (> 28 Punkte im MMST).

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine zerebelläre a-tDCS vor einer Übungsaufgabe zu einer Verbesserung der Konsolidierung der Fähigkeit möglichst schnell und gleichzeitig genau einzutippen führt, während die zerebelläre a-tDCS *nach* einer Übungsaufgabe das motorische Lernen bei gesunden älteren Probanden nicht zu beeinflussen scheint.

Im FTT zeigte Gruppe A in der Sequenzgruppe A1 und A2 an Tag eins unter a-tDCS bezüglich der Genauigkeit tendenziell eine geringere Präzision, in der Sequenzdauer ebenfalls schlechtere Ergebnisse und im SI gegensätzliche Tendenzen. An Tag zwei tendierte Gruppe A unter a-tDCS zu niedrigeren Werten in der Genauigkeit, einer schlechteren Sequenzdauer und einem besseren SI als unter Scheinstimulationsbedingungen. Hierbei ergab sich ein signifikanter Carry-over-Effekt im SI für Tag zwei. Die separate Prüfung in Periode eins ergab ebenfalls einen signifikant höheren und besseren SI unter a-tDCS nach 24 h. Dies würde implizieren, dass zerebelläre a-tDCS *vor* einem motorischen Übungsblock die Fähigkeit möglichst schnell und gleichzeitig genau mind. 24 h nach dem Stimulationstag positiv zu beeinflussen scheint.

Darüber hinaus ergaben sich in Gruppe A keine signifikanten Carry-over-Effekte, Behandlungseffekte oder Periodeneffekte.

Gruppe B zeigte hinsichtlich der Genauigkeit, der Sequenzdauer und des SI in den einzelnen Sequenzgruppen unter a-tDCS an Tag eins und Tag zwei gegensätzliche Tendenzen mit Ausnahme der Genauigkeit an Tag zwei – hier ergaben sich für beide Gruppen unter a-tDCS eine geringere Genauigkeit. Insgesamt konnten in Gruppe B keine signifikanten Carry-over-Effekte, Behandlungseffekte oder Periodeneffekte festgestellt werden. Dieser Befund spricht eher dafür, dass zerebelläre a-tDCS *nach* einem Übungsblock keine Auswirkungen auf das motorische Lernen hat.

Die Auswertung des Empfindungsfragebogens der Gruppe A und B wies verschiedene signifikante Zusammenhänge in Bezug auf die Anwendung von zerebellärer a-tDCS und der Scheinstimulation auf. Probanden, die zunächst eine Scheinstimulation erhielten und im zweiten Durchlauf eine a-tDCS, erkannten deutlich häufiger die Stimulationsart im zweiten Durchlauf. Das Vorhandensein einer Hautrötung im Bereich, in dem zuvor eine Elektrode angebracht war, stand im signifikanten Zusammenhang mit einer a-tDCS. Hohe Werte der Impedanz hingen signifikant mit der Scheinstimulation zusammen, niedrige Werte mit der a-tDCS.

Diese Ergebnisse untermauern einerseits die Möglichkeit der einfachen Verblindung einer „echten“ und einer Scheinstimulation gegenüber dem Probanden. Andererseits stellen sie jedoch die Anwendung beider Stimulationsarten am selben Probanden und die Doppelverblindung in Frage. Der Proband kann die Stimulation hierbei vergleichen und der Untersucher erhält indirekt Hinweise auf den Stimulationsmodus (Impedanz).

Insgesamt kann mit dieser Arbeit die Frage, welche Auswirkungen die zerebelläre Gleichstromstimulation auf das motorische Lernen bei gesunden älteren Probanden hat, nicht abschließend geklärt werden.

Aufgrund der Ergebnisse im FTT und der eingeschränkten technischen Umsetzbarkeit der CBI kann zudem nicht beantwortet werden, ob sich tDCS-Effekte in Bezug auf die inhibitorische Wirkung des Kleinhirns auf den motorischen Kortex durch die CBI-Messung objektivieren lassen.

## 4.2 Diskussion der Methoden

Zunächst wird auf allgemeine Aspekte der Studie eingegangen. Hierbei werden vor allem die Probandenanzahl, das Studiendesign, die Verblindung sowie die Ein- und Ausschlusskriterien näher betrachtet.

Insgesamt wurde nur eine kleine Anzahl von jeweils zehn Probanden pro Gruppe in die Auswertung der Studie eingeschlossen. Die gewünschte Probandenzahl von 30, um eine Power von 80 % zu erhalten, wurde somit nicht erreicht. Diese Limitation der Probandenanzahl war durch verschiedene Faktoren bedingt.

Zunächst einmal war der Begriff Gleichstromstimulation bei manchen potenziellen Probanden negativ konnotiert, was somit im Vorfeld die Bereitschaft für eine Teilnahme einschränkte.

Des Weiteren führten die strikten Ein- und Ausschlusskriterien zu einer Einschränkung der in Frage kommenden Zielgruppe. Zum Beispiel fiel es schwer, ältere Probanden zu finden, die an keiner neurologischen oder psychischen Erkrankung litten bzw. keine Medikamente einnahmen, die zentral wirksam waren. Dies erscheint vor dem Hintergrund, dass die Gesamtprävalenz für Erwachsene in Deutschland, die an einer psychischen Erkrankung leiden, bei 27,7 % liegt und darüber hinaus fast 60 % der Deutschen an einer neurologischen Erkrankung leiden (Deuschl et al. 2020; Jacobi et al. 2016), nicht zu überraschend. Zusätzlich gaben Probanden mit initialem Interesse an einer Studienteilnahme an, nicht auf Kaffee oder ein alkoholisches Getränk während der Studientage verzichten zu wollen. Auch schränkte sich die Anzahl an Probanden aufgrund des Schlafragebogens ein. Da ein Proband nicht weiter an der Studie teilnehmen konnte, sofern er mehr als fünf Gesamtpunkte in diesem Fragebogen erreichte, mussten zwei Probanden von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen werden.

Ein ebenfalls entscheidender Faktor war die Tatsache, dass ein großer Teil der Studie während der Corona-Pandemie stattfand. Aus diesem Grund musste die Studie für mehrere Monate pausiert werden. Außerdem reduzierte sich die Bereitschaft, an einer Studie in einem Krankenhaus teilzunehmen. So begründete zum Beispiel ein Teilnehmer den Abbruch der Studie mit seiner Angst vor einer möglichen Ansteckung, wenngleich die

geltenden Hygieneregeln eingehalten wurden. Anderen potenziellen Probanden waren die Hygieneregeln wiederum zu aufwendig und sie wollten deshalb nicht teilnehmen. Auch das gewählte Cross-over-Design mit jeweils zwei Studientagen im Abstand von mindestens einem Monat und dem zeitlichen Umfang der einzelnen Studientage von zum Teil mehreren Stunden forderte von den Probanden viel Disziplin. Ein Proband brach die Studie aufgrund des Umfangs der Studie ab. Aus diesen Gründen wurde die Auswertung mit einer geringeren als der zunächst avisierten Probandenanzahl durchgeführt.

Das doppelverblindete Cross-over-Design als Studiendesign wurde nach Beratung im Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg gewählt. Darüber hinaus fand dieses Design auch bei verschiedenen bisherigen Studien, die die Auswirkungen zerebellärer tDCS untersuchten, Anwendung (Barretto et al. 2019; Benussi et al. 2018). Mit der Wahl dieser Erhebungsmethode sollte die hohe Fallzahl reduziert werden, die in einem Paralleldesign notwendig gewesen wäre, um valide Ergebnisse zu erhalten (Wellek und Blettner 2012). Wie die durchgeführte Studie zeigte, hatte die Anwendung des Cross-over-Designs den Vorteil, aus der insgesamt geringen Fallzahl mehr Fälle zu generieren. Im Gegenzug jedoch bedingte das Studiendesign, wie oben aufgeführt, mitunter die Nicht-Teilnahme oder den Abbruch der Studie.

Ein vorzeitiges Ausscheiden eines Probanden hat in einer Cross-over-Studie besondere Bedeutung, da dies einen großen Datenverlust bewirkt. Eine Teilauswertung ist aufgrund des speziellen Auswertungsverfahrens nicht möglich (Schumacher und Schulgen 2009). Die Daten von drei Probanden, welche nur die erste Periode komplett durchlaufen hatten, konnten somit nicht mit in die Auswertung eingehen.

Die wiederholte Teilnahme des Probanden bei nahezu gleichen Studienbedingungen birgt zudem die Gefahr von Verzerrungen. Einerseits durch länger anhaltende Wirkeffekte der Behandlung (Carry-over-Effekte). Andererseits durch die bereits gesammelten Erfahrungen in der ersten Periode, die zur Beeinflussung der Ergebnisse in der zweiten Periode führen können (Periodeneffekte). Beide Effekte würden zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen und die Aussagekraft schmälern (Schumacher und Schulgen 2009). Um einen möglichen Carry-over-Effekt zu vermeiden, wurde eine Washout-Phase von mindestens 30 Tagen eingehalten. In der Literatur sind bisher vor allem Effekte von bis zu 48 Stunden nach Stimulation nachgewiesen worden, hier wurde jedoch meist eine wiederholte Anwendung von tDCS durchgeführt. Bei einer einmaligen Anwendung schei-



nen die Effekte nur über wenige Stunden anzuhalten. Insgesamt existiert nur eine begrenzte Anzahl von Studien, die Langzeiteffekte über einen Zeitraum von 24 Stunden untersucht haben (Kumari et al. 2019; Nitsche und Paulus 2000, 2001; Samaei et al. 2017).

Grundsätzlich ist es schwerer, eventuelle Periodeneffekte im Vorfeld zu minimieren. Um die Ergebnisse der einzelnen Durchläufe vergleichen zu können, durfte sich die Lernaufgabe im Schwierigkeitsgrad und der Handhabung nicht unterscheiden. Jedoch verbessert ein gesunder Mensch im Normalfall durch Wiederholung seine motorischen Fähigkeiten (siehe 1.2.1). Übertragen auf die Studie bedeutet dies, dass allein durch die mehrmalige Durchführung des FTT ein Lernerfolg erzielt werden würde. Um mögliche Periodeneffekte zu minimieren, wurde deshalb beim zweiten Versuchsdurchlauf eine neue Zahlensequenz, ebenfalls aus fünf Zahlen bestehend, verwendet. Wie im Verlauf aus der Diskussion der Ergebnisse des FTT jedoch näher zu entnehmen ist, gab es trotzdem Hinweise auf tendenzielle Wechselwirkungseffekte.

Auch hatte das gewählte Design vermutlich Auswirkungen auf die etablierte Verblindung in Form der Scheinstimulation vs. a-tDCS, was im Folgenden weiter erläutert wird.

Zusammenfassend kann in Anbetracht der gesammelten Erfahrungen bezüglich des Cross-over-Designs und der verwendeten Methodik der Schluss gezogen werden, dass Design und Fragestellung in dieser Studie nicht ausreichend kompatibel waren.

Die Studie wurde randomisiert, doppelt-verblindet und sham-kontrolliert im Cross-over-Design durchgeführt. Die Intersubjektvariabilität konnte auf ein Minimum reduziert werden (Jamil et al. 2017; Li et al. 2015). Für jeden Probanden und jede tDCS-Anwendung wurde ein neuer individueller Code verwendet. Somit hatte jeder Proband zwei eigene Codes, die entweder für eine echte Stimulation oder eine Scheinstimulation standen. Es war also während der Studie nicht möglich, anhand des Codes Vorhersagen über die Stimulationsart zu treffen. Aus der Verwendung der individuellen Codes ergab sich jedoch ein Nachteil. Bei nachträglichem Ausschluss oder Austreten eines Probanden aus der Studie bestand das Risiko einer ungleichen Fallzahl. Dies traf auf Sequenzgruppe B1 ( $n = 6$ ) und B2 ( $n = 4$ ) zu.

Die angewendete Scheinstimulation sollte dazu dienen mögliche Empfindungen, die durch a-tDCS entstehen können, zu imitieren. Wie in bisherigen Untersuchungen sowie in dieser Studie ermittelt werden konnte, kommt es zu ähnlich wahrgenommenen Empfindungen wie beispielsweise Jucken, Schmerz, Brennen, Wärme-/Hitzegefühl, Metall-/Eisengeschmack oder Ermüdung/verringertes Aufmerksamkeitsniveau. Des Weiteren kann eine

Hautrötung in dem Bereich beobachtet werden, in dem zuvor eine Elektrode angebracht war (Ambrus et al. 2012). Darüber hinaus wird eine Verblindung in Form einer Scheinstimulation auch in anderen tDCS-Studien im Cross-over-Design angewendet und dort als effektive Art der Verblindung angesehen (Barretto et al. 2019; Benussi et al. 2018). Insgesamt stützen die oben beschriebenen Aspekte die Annahme der effektiven Verblindung.

Allerdings gibt es Faktoren, die die Effektivität der Verblindung reduzierten. Beispielsweise kann nicht ausgeschlossen werden, dass Probanden durch den direkten Vergleich der Scheinstimulation und der a-tDCS die Art der Stimulation erkannt haben.

Die Auswertung des Empfindungsfragebogens weist darauf hin, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der richtigen Einschätzung der Stimulationsart und der Periode bestand. Dieser Zusammenhang zeigte sich vor allem in der zweiten Periode bei denjenigen Probanden, welche bereits die Erfahrung mit einer Scheinstimulation aus der ersten Periode gemacht hatten. Dies steht im Gegensatz zu bisherigen Studien, die die Effektivität der Verblindung mittels Scheinstimulation auch bei Probanden nachgewiesen hatten, die mit der Anwendung von tDCS vertraut waren (Ambrus et al. 2012). In vielen Studien wird jedoch eine Effektivität der Verblindung angenommen, ohne diese zu überprüfen. Weitere Gründe für die Diskrepanz könnten beispielsweise eine unterschiedliche Stromstärke oder ein differenter zeitlicher Abstand zwischen den tDCS-Anwendungen sein. In der Untersuchung von Ambrus und Kollegen galten die Probanden als erfahren, wenn sie jemals an einer Studie mit tDCS teilgenommen hatten. Somit lagen möglicherweise Monate oder Jahre zwischen der letzten Stimulation und den zum damaligen Zeitpunkt geprüften Stimulationsbedingungen. In dieser Studie lag jeweils mindestens ein Monat, jedoch lagen nie mehr als vier Monate dazwischen, sodass die Probanden einen direkteren Vergleich hatten.

Einen weiteren möglichen Einflussfaktor stellen die Rahmenbedingungen während der Anwendung von tDCS dar. Die Probanden befanden sich in dieser Untersuchung während der jeweiligen Stimulation im Ruhezustand, sodass sie sich mit voller Aufmerksamkeit der Intervention widmen konnten. Möglicherweise werden bei Stimulationen beispielsweise während einer Motorik-Aufgabe einzelne Nuancen in den Unterschieden der Stimulationsarten nicht wahrgenommen.

Ein weiterer die Verblindung einschränkender Faktor ist die unterschiedliche Höhe der Impedanz, die Rückschluss auf die Art der Stimulation geben könnte. Wie in dieser Studie nachgewiesen werden konnte, deutet eine Impedanz von größer 5,5 kOhm auf die Anwendung einer Scheinstimulation hin, während sich niedrigere Werte bei der a-tDCS

verzeichnen ließen. Insbesondere bei Vorliegen von intraindividuellen Vergleichsdaten könnte dies zu einer Einschränkung der Verblindung des Untersuchers führen. Da in dieser Arbeit die Auswertung der Daten erst nach Abschluss der Versuchsdurchläufe aller Probanden durchgeführt wurde, kann versichert werden, dass eine Verblindung trotz der Erkenntnis der unterschiedlichen Impedanzen vorlag.

Zusammenfassend war die Verwendung der Scheinstimulation in dieser Cross-over-Studie als Mittel zur Verblindung nicht im vollen Maße effektiv.

Die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien dienten zum einen dazu, mögliche Störfaktoren vorab zu reduzieren und zum anderen die Sicherheit der tDCS zu gewährleisten. Im Folgenden werden einzelne Kriterien, welche nicht auf die Sicherheit oder die gewünschte Zielgruppe abzielten, sowie die Methodik, mit der diese Voraussetzungen überprüft wurden, diskutiert.

- Rechtshänder

In dieser Studie sollte die subdominante Hand beübt und an ihr der Effekt der tDCS nachgewiesen werden. Da aufgrund der Neuroanatomie die tDCS und auch die CBI seitenabhängig ist, wurden zur Vereinfachung des Versuchsaufbaus nur Rechtshänder eingeschlossen. Die Händigkeit wurde mittels Händigkeitsfragebogen „The Edinburgh Handedness Inventory“ nach Oldfield 1971 erfasst.

- Keine Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten oder Schlafmitteln
- 24 Stunden vor und während der Studie keine Einnahme koffeinhaltiger Getränke oder Mittel, welche die Wachsamkeit beeinflussen
- 72 Stunden vor und während der Studie keine Einnahme von Drogen oder Opiaten

Um mögliche Einflüsse auf die Ergebnisse zu reduzieren, wurden Probanden, die während der Studie zentral wirksame Medikamente oder Mittel zu sich nahmen, die die Wachsamkeit beeinflussen könnten, von der Untersuchung ausgeschlossen. Hierbei erwies sich vor allem der Verzicht auf koffeinhaltige Getränke als nachteilig. Wie oben aufgeführt, nahmen potenzielle Probanden teilweise nicht an der Studie teil, weil sie nicht auf Kaffee verzichten wollten. Zudem berichteten verschiedene Studienteilnehmer, dass ihnen der Verzicht schwergefallen sei und zu Beschwerden wie Kopfschmerzen und Müdigkeit geführt hätten. Entzugssymptome, wie beispielsweise verringerte Aufmerksamkeit und Kopfschmerzen bei ausbleibenden Kaffeekonsum wurden in bisherigen

Forschungen beschrieben (Hughes et al. 1991; Phillips-Bute 1997). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass es aufgrund der Entzugssymptomatik zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein könnte. Zusammenfassend ist es deshalb bei weiteren Studien ratsam, den Koffeinkonsum nicht zu pausieren, sondern beispielsweise eine zusätzliche Randomisierung der Kaffeetrinker durchzuführen.

- geistige Gesundheit

Zur Feststellung einer möglichen Einschränkung der geistigen Fähigkeiten diene der Mini-Mental-Status-Test. Ebenfalls wären andere ähnliche Fragebögen in Betracht gekommen, wie beispielsweise der Mini-Cog-Test, Addenbrooke´s-Cognitive-Examination-Revised sowie Montreal-Cognitive-Assesment (Bashir et al. 2019). Die Ergebnisse des MMST wurden unter Beachtung der Schulbildung und des Alters gewertet, weshalb sich der Fragebogen als geeigneter Test erwies.

- Schlafeffizienz

Wie in der Einleitung beschrieben wurde, kann der Lernprozess unter anderem durch die Schlafeffektivität beeinflusst werden (Rasch und Born 2013; Yang et al. 2014). Um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden, war es deshalb von Bedeutung, Teilnehmende, die einen ineffektiven Schlaf aufwiesen, vorab zu identifizieren. Hierfür erwies sich der Schlafqualitäts-Fragebogen „Pittsburgh-Sleep-Quality-Index“ als geeignet (Buysse et al. 1989). Zum einen konnten die Probanden den Fragebogen selbstständig ausfüllen und zum anderen war die Auswertung, wenn vorab eine Matrix zur Auswertung geschaffen wurde, schnell und unkompliziert. Es konnten insgesamt zwei Probanden mit reduzierter Schlafeffizienz ermittelt und von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen werden.

Nachteilig war jedoch, dass der Fragebogen aufgrund seines Umfangs von mehreren Seiten viel Zeit in Anspruch nahm. Wie oben geschildert, war die Dauer der Studie eine der Ursachen, weshalb nur eine niedrige Fallzahl erreicht wurde. Des Weiteren könnte die Notwendigkeit der Ermittlung der Schlafeffizienz in Frage gestellt werden. Denn Erstens könnte ein verändertes Schlafverhalten auch als Teil des natürlichen Alterungsprozesses gesehen werden (Gulia und Kumar 2018). Zweitens gibt es Hinweise, dass das Sequenzlernen bei älteren Menschen durch den Schlaf unbeeinflusst bleibt (Spencer et al. 2007; Wilson et al. 2012).

Insgesamt erwies sich der PSQI als geeignetes Instrument die Schlafeffizienz zu eruieren. Im Gegenzug wirkte sich der Fragebogen jedoch nachteilig auf die Fallzahl aus. Die

Notwendigkeit in dieser Studie kann in Anbetracht der Literatur angezweifelt werden. Daher erscheint es vertretbar, bei zukünftigen Studien, die die Auswirkungen zerebellärer Gleichstromstimulation auf das motorische Lernen bei gesunden älteren Probanden untersuchen, auf den Schlafragebogen und somit auf das Ausschlusskriterium „Schlafeffizienz“ zu verzichten.

Der Fragebogen zur Erfassung der Empfindungen während der Anwendung von tDCS erfasste neben den Empfindungen und deren Beurteilung auch die Einschätzung der Stimulationsart sowie zusätzliche Auffälligkeiten in Bezug auf die Anwendung von tDCS durch den Untersuchenden.

Insgesamt erwies sich die Beantwortung des Fragebogens als wichtiges Instrument, einzelne Schwächen der Studie aufzudecken und die sichere Anwendung von tDCS in dieser Studie zu bestätigen.

Im Folgenden wird das experimentelle Prozedere, bestehend aus 9HPT, FTT, tDCS und CBI genauer betrachtet.

Der 9HPT diene als eine Art Basistest, um mögliche Gruppenunterschiede in den motorischen Fähigkeiten festzustellen. Zudem sollte er in Bezug zu den Ergebnissen des FTT gesetzt werden können. Es wurde ein Test benötigt, der die Handgeschicklichkeit getrennt voneinander zu überprüfen vermag sowie leicht und schnell durchführbar war. Zudem sollte die Durchführung des Tests nicht zu nah an der Bewegungsabfolge des FTT sein, um dessen Ergebnisse nicht zu verzerren. Der 9HPT, der auch in der Wissenschaft eine breite Anwendung findet, war in der durchgeführten Studie eine gute Methode, um diese Voraussetzungen zu vereinen (Czell et al. 2019; Liepert et al. 2004; Mathiowetz et al. 1985; Platz et al. 2018; Ruet et al. 2014).

Der Finger-Tapping-Task, bestehend aus fünf Zahlenelementen, erwies sich in seiner Durchführung insgesamt als solides Verfahren, was von den Probanden leicht umsetzbar war und gut verstanden wurde. Zum Nachweis etwaiger Effekte der Anwendung von tDCS am Kleinhirn schien der FTT geeignet, da die Auswirkungen von tDCS von der Motorik-Aufgabe abzuhängen scheinen und das Kleinhirn, wie unter 1.2.3 beschrieben, am motorischen Lernen und im Besonderen auch mit dem Sequenzlernen in Verbindung steht (Karni et al. 1995; Molinari et al. 1997; Saucedo Marquez et al. 2013; Seitz und

Roland 1992). Zudem wurde der FTT in diversen Studien zur Untersuchung des motorischen Lernverhaltens unter der Anwendung von tDCS eingesetzt (Saucedo Marquez et al. 2013; Shimizu et al. 2017). Insgesamt besteht jedoch noch keine einheitliche Einschätzung darüber, welcher Motorik-Test der geeignetste ist, um die Effekte zerebellärer tDCS nachzuweisen. Alternativ zum FTT käme beispielsweise auch der Sequential-Visual-Isometric-Pinch-Task in Betracht (Hashemirad et al. 2016; Saucedo Marquez et al. 2013; Cantarero et al. 2015).

Ein weiterer Vorteil des FTT war die Möglichkeit, mit ihm parametrische Vergleiche zu generieren. Neben einfachen Werten, wie der Anzahl der richtig eingetippten Sequenzen, ließen sich mit ihm auch komplexere Schlüsse erzielen. Beispielsweise konnte die Fähigkeit, wie schnell und gleichzeitig genau getippt wird, untersucht werden, indem die richtig getippten Sequenzen ins Verhältnis zu der Zeit, die benötigt wurde, um eine Ziffer einzutippen, gesetzt wurde (Skill Index).

Ein Nachteil war nicht der FTT selbst, sondern der zeitliche Umfang der Übungs- und Testeinheiten. Der 20-minütige Übungsblock mit anschließendem zehnminütigem Testblock war den Probanden teilweise zu langwierig. Ein effektiver Lernprozess hängt jedoch mit Übung und Wiederholung zusammen (siehe 1.2.1; 1.2.2; 1.2.3). Außerdem sollte der Testblock eine aussagekräftige Mittelung der Ergebnisse darstellen. Als Resümee kann gezogen werden, dass der Umfang des FTT angemessen war.

Die tDCS ist eine einfach anzuwendende nicht-invasive Technik, um langanhaltende funktionelle Veränderungen im menschlichen Gehirn zu induzieren (Ferrucci et al. 2015). Wie eingangs beschrieben (siehe 1.3.8) und durch diese Studie eruiert, stellte tDCS zudem ein nebenwirkungsarmes Verfahren dar, durch dessen Anwendung sich die Probanden kaum in ihrem Allgemeinbefinden beeinflusst fühlten (Brunoni et al. 2011; Po-reisz et al. 2007). Da die Effektivität der Stimulation abhängig von situativen Bedingungen ist, wurden die Probanden angehalten, während der Stimulation nicht zu sprechen und ruhig zu sitzen (Antal et al. 2007). Zudem stehen die Effektivität und die Sicherheit der Stimulation in Zusammenhang mit der Kontinuität der Stromstärke und spiegeln sich zum Teil in der Höhe der Impedanz wieder (Nitsche et al. 2003a). Die Elektrodenimpedanz ist das Resultat elektrochemischer Prozesse und hängt von der Wellenform der Stimulation und der Stimulationszeit ab. Hierbei lässt sich die Impedanz im Inneren des Körpers, beispielsweise des Schädels, des Liquor cerebrospinalis und des Hirngewebes, nicht direkt beeinflussen, die Hautimpedanz hingegen schon (Kalia und Guy 1995; Merrill et al. 2005; Prausnitz 1996; Wang et al. 2021). Deshalb war es während der Anwendung

der tDCS von besonderer Bedeutung die Impedanz möglichst gering zu halten, was mittels regelmäßiger Kontrolle der Elektrodenposition und sorgfältiger Wässerung der Schwämme mit isotonischer Kochsalzlösung geschah (Bikson et al. 2016; Dundas et al. 2007; Kalia und Guy 1995). Wie die mittlere Impedanz von 3,98 (SD = 0,68) kOhm in der Gruppe mit a-tDCS widerspiegelt, konnte diese Bedingung für Sicherheit und Effektivität erfüllt werden. Die höher gelegenen Werte bei der Scheinstimulation lassen sich am ehesten aufgrund des diskontinuierlichen Stromflusses erklären. Insgesamt erreicht die Scheinstimulation keine Stromstärken, die wirkungsvolle Effekte hätten (Hahn et al. 2013). Die Stimulationsdauer von 20 min, eine Stromstärke von 2 mA, die Elektrodenposition nach der Celnik-Montage und auch die Elektrodengröße von 5 x 5 cm basierten auf den bisherigen Studienergebnissen (siehe 1.3.6). Es herrscht jedoch noch keine Einigkeit darüber, welches die effektivsten Rahmenbedingungen der tDCS am Zerebellum sind (Kumari et al. 2019; Rezaee et al. 2019). Wegen der in Relation zum Kleinhirn gesehen großen Elektroden kann nur bedingt vorhergesagt werden, welche Areale genau stimuliert werden. Die Kleinhirnneuroanatomie, genauer seine Lage und Gyrierung, bedingen, dass Neuronen in verschiedener Ausrichtung erreicht werden. Dies könnte zu unterschiedlichen Wirkung geführt haben (Creutzfeldt et al. 1962; Gomez-Tames et al. 2019; Rezaee et al. 2019). Eine Möglichkeit, die Zielgenauigkeit zu verbessern, wäre es, kleinere Elektroden anzubringen, was jedoch aufgrund der Montage mit der Gummibandfixation insgesamt schwerer sein könnte. Hierfür könnten Konstruktionen, die die Elektroden in einer Art Kopfbedeckung integrieren, verwendet werden (Hunold et al. 2020). Diese befinden sich noch in der Entwicklung.

Mit Hilfe von TMS sollten in dieser Studie mögliche Effekte von tDCS auf die inhibitorische Verbindung zwischen Kleinhirn und motorischem Kortex objektiv dargestellt werden. Dies sollte auf Basis einer zerebellären Konditionierung eines Test-MEP über dem kontralateralen Motorkortex unter Anwendung eines Doppelpuls-Protokolls stattfinden. Wie unter 1.4.2 und 1.4.3 beschrieben, stellt TMS laut bisheriger Forschungsergebnisse eine vielversprechende Methode dar, um nicht-invasiv kortikale Funktionszusammenhänge und die Verschaltung neuronaler Netzwerke zu eruieren. Die Effektivität der Inhibition bei der CBI hängt hierbei unter anderem von der Position der Spulen, der Intensität und dem Interstimulusintervall ab. Basierend auf den bisherigen Erkenntnissen, welche zumeist auf den Untersuchungen von Ugawa und Kollegen beruhen, orientierte sich das Studienprotokoll an dem Protokoll von Pinto und Kollegen (Pinto und Chen 2001). Bei

der Durchführung des Protokolls ergab sich jedoch das Problem, dass es, bei der kombinierten Anwendung zweier Spulen zu Wechselwirkungen der Signale kam, wodurch die MEPs aufgrund starker Artefakte zum Teil nicht mehr abgrenzbar und somit nicht auswertbar waren. Dabei konnte beobachtet werden, dass dies ab einer Stimulationsintensität von über 60 % bei dem Kleinhirnstimulator der Fall war. Trotz verschiedenster Versuche, beispielsweise mit mehrfacher Erdung, Verwendung eines extra für TMS konzipierten Stuhls, Vermeidung des Kontakts der Spulen mit dem Metall der Kopfstützen, Änderungen der Kabelposition, unterschiedlicher Abstandsgenerierung der Geräte und Spulen sowie einer Änderung der Geräteeinstellung auf biphasisch, konnte das Problem nicht behoben werden.

Zusammenfassend war eine Objektivierung der Effekte durch tDCS mit Hilfe von CBI nicht umsetzbar.

### 4.3 Diskussion der Ergebnisse im Finger-Tapping-Task

#### 4.3.1 Diskussion Finger-Tapping-Task Gruppe A

Die Ergebnisse des FTT in Gruppe A lassen zunächst vermuten, dass mit zerebellärer a-tDCS vor einer Übungseinheit tendenziell unterschiedliche Effekte auf das motorische Lernen bei gesunden älteren Probanden bewirkt werden. Was sich in dieser Studie anhand einer geringeren Genauigkeit und längeren Sequenzdauer an Tag eins und zwei, aber eines verbesserten SI an Tag zwei, sowohl in der Sequenzgruppe A1 als auch der Sequenzgruppe A2 zeigte. Zudem scheint die Tatsache, dass diese Tendenzen in den Kategorien auch an Tag zwei vorlagen, auf einen Langzeiteffekt der a-tDCS vor einer Übungseinheit hinzudeuten. Ein Erklärungsansatz für die zunächst auseinanderweichend wirkenden Tendenzen wäre folgender: Wenn ein Proband versucht, möglichst schnell zu tippen, dabei jedoch mehr Fehler macht, verschlechtert sich die Genauigkeit und in dieser Studie auch die Variable, die als Sequenzdauer bezeichnet wurde. Der SI hingegen setzt die Fähigkeit, möglichst schnell und gleichzeitig genau zu tippen, ins Verhältnis. Für ihn zeigte sich unter a-tDCS an Tag zwei ein signifikanter Carry-over-Effekt und ein signifikant höherer SI, wenn nur die Ergebnisse aus Periode eins miteinander verglichen wurden. Dies würde bedeuten, dass die a-tDCS über längere Zeit die Fähigkeit, schnell und gleichzeitig genau zu tippen, positiv zu beeinflussen vermag, auch noch nach einem Monat.

Dies steht zum Teil im Einklang mit den bisherigen Forschungsergebnissen, bei denen unter (teilweise zerebellärer) a-tDCS eine Verbesserung des motorischen Lernens sowohl kurzfristig als auch längerfristig nachgewiesen wurde (Cantarero et al. 2015; Galea



et al. 2011; Galea et al. 2009; Kumari et al. 2019; Rumpf et al. 2017). Diese Studien sind jedoch nur bedingt mit der vorliegenden vergleichbar. Die unterschiedlichen Stimulationszeitpunkte, Unterschiede der Protokolle und nicht zuletzt das Alter der Probanden können, wie in der Einleitung (siehe 1.3.5) beschrieben, zu unterschiedlichen Effekten von tDCS führen. Dies könnte zudem erklären, warum in Studien im Cross-over-Design, die tDCS repetitiv anwendeten, wenige Monate ausreichten, um keine Carry-over-Effekte mehr zu erzielen, während der Wirkeffekt in dieser Studie nach der einmaligen Anwendung lange anzuhalten schien. Eine beträchtliche Anzahl von Studien weist darauf hin, dass eine wiederholte Anwendung von tDCS notwendig ist, um länger währende Effekte zu erreichen (Benussi et al. 2018; Barretto et al. 2019).

Vereinzelte Studien erbrachten Hinweise auf einen nachteiligen Effekt der a-tDCS auf das sequenzielle Lernen, wenn es vor einer Übungseinheit appliziert wurde. Beispielsweise stellten Jongkees und Kollegen nach zerebellärer a-tDCS bei jungen Probanden eine Reduktion der Reaktionszeit nach 24 Stunden fest, was auf negative Auswirkungen bezüglich der Konsolidierung hindeutet (Jongkees et al. 2019). Bei einer Untersuchung von Stagg und Kollegen fanden sich Hinweise, dass a-tDCS über dem motorischen Kortex zu einer Verlangsamung im Sequenzlernen führte (Stagg et al. 2011b). Eine Studie von Nguemeni und Kollegen hingegen konnte keine Effekte von a-tDCS vor einer Motorik-Übung nachweisen. Vor allem die letztgenannte Studie ist aufgrund Stimulationsart, Stimulationsdauer, Stimulationszeitpunkt, Elektrodenposition und Motorik-Aufgabe vergleichbar mit der vorliegenden Studie, bei welcher jedoch das Alter der Probanden deutlich höher lag, was eine Erklärung für die abweichenden Tendenzen sein könnte (Nguemeni et al. 2021).

Zusammenfassend gibt es in der Literatur sowohl Studien, die sich mit den hier beschriebenen Effekten bei Gruppe A decken, als auch solche, die im Widerspruch dazu stehen. Da die Fallzahl in dieser Studie insgesamt gering war, könnte der signifikante Unterschied zufällig zustande gekommen sein, wenn nämlich Sequenzgruppe A1 unabhängig der Stimulation eine bessere Handgeschicklichkeit zeigte als Sequenzgruppe A2. Die genaue Betrachtung der Ergebnisse im 9HPT bestätigt eine ungleiche Verteilung bezüglich der Ausgangsvoraussetzungen in der Handgeschicklichkeit. Jedoch sprechen die höheren Werte der Sequenzgruppe A1 sowohl für die rechte als auch für die linke Hand an jedem Tag für eine schlechtere Handgeschicklichkeit als bei Sequenzgruppe A2. Somit war die verbesserte Fähigkeit schnell und gleichzeitig genau zu tippen nicht in einer

grundsätzlich unterschiedlichen Geschicklichkeit begründet. Dies stützt eher die Annahme, dass a-tDCS in der Gruppe A zu einer Verbesserung des SI nach 24 h geführt haben könnte.

Zusammenfassend scheint die a-tDCS vor einer Übungsaufgabe bei gesunden älteren Probanden zu einer Verbesserung der Langzeitkonsolidierung hinsichtlich der Fähigkeit, möglichst genau und gleichzeitig schnell zu tippen, zu führen. Dieser Befund bleibt jedoch aufgrund der oben diskutierten Limitierungen, besonders der geringen Gruppengröße, vorläufig und bedarf der Überprüfung in einer größeren Probandengruppe.

#### 4.3.2 Diskussion Finger-Tapping-Task Gruppe B

In Gruppe B kam es zu keinerlei signifikanten Ergebnissen. Bezüglich eines potenziellen Effekts von a-tDCS *nach* einer Übungsaufgabe ergaben sich gegensätzliche Tendenzen der Sequenzgruppe B1 und B2. Lediglich in der Genauigkeit an Tag zwei ergaben sich für beide Gruppen unter a-tDCS schlechtere Werte, was darauf hindeuten könnte, dass a-tDCS *nach* einer Übungsaufgabe die Konsolidierung 24 h nach dem Lernprozess negativ beeinflusst. Diese Tendenz in Gruppe B würde bisherigen Befunden widersprechen, wonach a-tDCS nach einer Aufgabe mit einer Verbesserung des Lernprozesses einherging (Cantarero et al. 2015; Galea et al. 2011; Galea et al. 2009; Kumari et al. 2019; Rumpf et al. 2017). Wie schon bei den Ergebnissen der Gruppe A diskutiert wurde, ist es jedoch möglich, dass unterschiedliche Zeitpunkte der Stimulation auch zu unterschiedlichen Effekten führen (Jongkees et al. 2019; Nguemini et al. 2021; Rauscher et al. 2020; Stagg et al. 2011b). Eine Reduktion der Genauigkeit kann aber auch zu Gunsten einer Verbesserung der Geschwindigkeit zu Stande gekommen sein und nicht aufgrund der a-tDCS. Insgesamt sind die Ergebnisse in Gruppe B wohl eher dahingehend zu werten, dass a-tDCS *nach* einer Übungsaufgabe keine Auswirkungen auf das motorische Sequenzlernen hat. Dies würde sich mit den Untersuchungen von Nguemini und Kollegen decken (Nguemini et al. 2021).

In Gruppe B deuteten die Ergebnisse zudem darauf hin, dass ein Trend aufgrund der wiederholten Teilnahme, somit aufgrund der Periode vorlag. Sowohl Sequenzgruppe B1 als auch B2 tendierte in Periode zwei an Tag eins zu einer besseren Genauigkeit und an beiden Tagen zu besseren Ergebnissen in der Sequenzdauer, jedoch schlechteren im SI. Diese Tendenzen entsprechen zum Teil der Vorstellung, dass durch Übung eine Besserung im Lernprozess erreicht wird und somit die gemessenen Parameter in Periode zwei tendenziell besser ausfallen müssten, unabhängig von der Stimulationsart (siehe 1.2.1; 1.2.2).

Zusätzlich zu den bereits benannten Einschränkungen lag in Gruppe B eine ungleiche Fallzahl der Sequenzgruppen vor, sodass die einzelnen Ergebnisse der Probanden unterschiedlich ins Gewicht fielen.

Zusammenfassend scheint a-tDCS *nach* einer Übungsaufgabe bei gesunden älteren Probanden keine Änderung des motorischen Lernens zu bewirken. Jedoch ist die Aussagekraft auch hier aufgrund der genannten Faktoren limitiert.

#### 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine zerebelläre a-tDCS vor einer Übungsaufgabe zu einer Verbesserung der Konsolidierung der Fähigkeit, eine Zahlenfolge möglichst schnell und gleichzeitig genau zu tippen, führt, während die zerebelläre a-tDCS *nach* einer Übungsaufgabe das motorische Lernen bei älteren Probanden nicht zu beeinflussen scheint. Aufgrund diverser Limitationen ist die Aussagekraft jedoch begrenzt. Wie im Verlauf der Diskussion schon näher beschrieben wurde, ergaben sich infolge der verwendeten Methodik verschiedene Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse limitieren könnten. Haupteinflussfaktoren waren die kleine Probandenzahl in Kombination mit dem Studiendesign und der sich daraus ergebenden reduzierten Effektivität der Verblindung. Des Weiteren war der Vergleich dieser Studie mit bisherigen Forschungsergebnissen nur eingeschränkt möglich, da sie sich bezüglich Stimulationsart, -ort oder -dauer, Motorik-Aufgaben, mit denen die möglichen Effekte von tDCS überprüft wurden, und intraindividuellen Faktoren der Zielpopulation unterschieden.

Eine erneute Studie zur vorliegenden Fragestellung könnte beispielsweise im Parallel-design geplant werden mit einer Randomisierung der Probanden anhand einer Motorik-Aufgabe, wie des 9HPT, um möglichst gleiche Gruppen bezogen auf die Handgeschicklichkeit zu erhalten. Mit dem Paralleldesign an Stelle des Cross-over-Designs würde zwar die wünschenswerte Reduktion konfundierender Variablen wegfallen, da nicht mehr jeder Proband seine eigene Kontrolle darstellen würde. Jedoch könnte im Parallel-design der zeitliche Umfang reduziert werden, was die Chance auf eine größere Teilnehmerzahl erhöht. Außerdem könnte die Gefahr eines über die Washout-Phase andauernden Effektes vermieden werden. Auch würde die Änderung des Studiendesigns eine effektivere Verblindung gewährleisten.

Zudem ergaben sich in dieser Studie Hinweise auf Schwächen der Scheinstimulation und Verblindung. Deshalb wäre es sinnvoll, diese Hinweise an einem größeren Probandenkollektiv genauer zu überprüfen und ggf. auf dieser Basis eine effektivere Scheinstimulation zu entwickeln.

## 5 Zusammenfassung

Sowohl neurologische Erkrankungen als auch der natürliche Alterungsprozess gehen regelhaft mit einem Untergang von Neuronen einher und bedingen neurologische Funktionsverluste. Diese mit Hilfe nicht-invasiver Techniken, beispielsweise tDCS, zu reduzieren, stellt ein wichtiges Ziel der neurowissenschaftlichen Forschung dar. Neben Arbeiten, die tDCS-Effekte auf das motorische Lernen bei Stimulation des motorischen Kortex nachweisen konnten, gibt es auch Hinweise für solche Effekte bei Stimulation des Kleinhirns. Allerdings besteht derzeit noch eine hohe Variabilität und damit einhergehend eine schlechte Vergleichbarkeit der Studien bezüglich ihrer Stimulationsbedingungen. Das Ansprechen unterschiedlicher Altersgruppen bleibt unklar.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte zerebellärer a-tDCS auf das motorische Lernen bei gesunden älteren Probanden untersucht. Im Cross-over-Design wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten (vor bzw. nach der motorischen Aufgabe) stimuliert und im 24-Stunden-Verlauf die Langzeitwirkung evaluiert. Gruppe A erhielt *vor* einer motorischen Übungsaufgabe eine zerebelläre Stimulation, entweder als a-tDCS oder Scheinstimulation, Gruppe B *nach* der Übungsaufgabe. Zur Überprüfung der Effekte auf das Sequenzlernen diente der Finger-Tapping-Task. Der Lernerfolg wurde anhand der Genauigkeit, der Sequenzdauer und des Skill-Index gemessen.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine zerebelläre a-tDCS *vor* einer Übungsaufgabe zu einer Verbesserung der Konsolidierung der Fähigkeit, eine Zahlenfolge möglichst schnell und gleichzeitig genau einzutippen, führt, während die Stimulation *nach* einer Übungsaufgabe das motorische Lernen nicht zu beeinflussen scheint. Insgesamt stützen die Ergebnisse zum Teil die bisherigen Hinweise, dass eine zerebellär applizierte a-tDCS das motorische Lernen verbessern kann. Aufgrund einiger Limitationen, besonders der geringen Gruppengröße, verbleibt dieses Ergebnis jedoch vorläufig und bedarf einer Bestätigung in größeren Probandengruppen. Es bleibt von hohem Interesse, die optimalen Bedingungen für die Anwendung von tDCS am Kleinhirn zu definieren, um motorische Lernprozesse positiv zu beeinflussen. Dies ist die Voraussetzung dafür, zerebelläre tDCS mittelfristig auch zu therapeutischen Zwecken anwenden zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

Albus, J. S. (1971): A theory of cerebellar function. In: *Mathematical Biosciences* 10 (1-2), S. 25–61. DOI: 10.1016/0025-5564(71)90051-4.

Aldini, Giovanni (1804): Essai théorique et expérimental sur le galvanisme avec une série d'expériences faites en présence des Commissaires de l'Institut national de France et en divers amphithéâtres anatomiques de Londres. Paris: De l'Imprimerie de Fournier fils.

Ambrus, G. G.; Al-Moyed, H.; Chaieb, L.; Sarp, L.; Antal, A.; Paulus, W. (2012): The fade-in--short stimulation--fade out approach to sham tDCS--reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. In: *Brain stimulation* 5 (4), S. 499–504. DOI: 10.1016/j.brs.2011.12.001.

Andersen, B. B.; Korbo, L.; Pakkenberg, B. (1992): A quantitative study of the human cerebellum with unbiased stereological techniques. In: *The Journal of comparative neurology* 326 (4), S. 549–560. DOI: 10.1002/cne.903260405.

Antal, A.; Terney, D.; Poreisz, C.; Paulus, W. (2007): Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. In: *European Journal of Neuroscience* 26 (9), S. 2687–2691. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05896.x.

Aoki, T.; Fukuoka, Y. (2010): Finger tapping ability in healthy elderly and young adults. In: *Medicine and science in sports and exercise* 42 (3), S. 449–455. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181b7f3e1.

Azevedo, F. A. C.; Carvalho, L. R. B.; Grinberg, L. T.; Farfel, J. M.; Ferretti, R. E. L.; Leite, R. E. P. et al. (2009): Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. In: *The Journal of comparative neurology* 513 (5), S. 532–541. DOI: 10.1002/cne.21974.

Barretto, T. L.; Bandeira, I. D.; Jagersbacher, J. G.; Barretto, B. L.; Oliveira e Torres, Â. F. S.; Peña, N. et al. (2019): Transcranial direct current stimulation in the treatment of cerebellar ataxia: A two-phase, double-blind, auto-matched, pilot study. In: *Clinical Neurology and Neurosurgery* 182, S. 123–129. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.05.009.

Barton, R. A.; Venditti, C. (2014): Rapid evolution of the cerebellum in humans and other great apes. In: *Current biology : CB* 24 (20), S. 2440–2444. DOI: 10.1016/j.cub.2014.08.056.

- Bashir, S.; Al-Hussain, F.; Hamza, A.; Asim Niaz, T.; Albaradie, R.; Habib, S. S. (2019): Cognitive function assessment during 2 mA transcranial direct current stimulation in DLPFC in healthy volunteers. In: *Physiological Reports* 7 (20). DOI: 10.14814/phy2.14264.
- Baumann, O.; Borra, R. J.; Bower, J. M.; Cullen, K. E.; Habas, C.; Ivry, R. B. et al. (2014): Consensus Paper: The Role of the Cerebellum in Perceptual Processes. In: *Cerebellum (London, England)* 14 (2), S. 197–220. DOI: 10.1007/s12311-014-0627-7.
- Bear, M. F.; Malenka, R. C. (1994): Synaptic plasticity: LTP and LTD. In: *Current opinion in neurobiology* 4 (3), S. 389–399. DOI: 10.1016/0959-4388(94)90101-5.
- Bennett, K. M.; Castiello, U. (1994): Reach to grasp: changes with age. In: *Journal of gerontology* 49 (1), P1-7. DOI: 10.1093/geronj/49.1.p1.
- Benussi, A.; Dell'Era, V.; Cantoni, V.; Bonetta, E.; Grasso, R.; Manenti, R. et al. (2018): Cerebello-spinal tDCS in ataxia: A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial. In: *Neurology* 91 (12), e1090-e1101. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006210.
- Bikson, M.; Grossman, P.; Thomas, C.; Zannou, A. L.; Jiang, J.; Adnan, T. et al. (2016): Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. In: *Brain stimulation* 9 (5), S. 641–661. DOI: 10.1016/j.brs.2016.06.004.
- Bindman, L. J.; Lippold, O. C.; Redfearn J. W. (1964): the action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat during current flow and in the production of long lasting after effects. In: *The Journal of physiology* 172, S. 369–382. DOI: 10.1113/jphysiol.1964.sp007425.
- Birbaumer, N.; Schmidt, R. F. (2018): *Biologische Psychologie*. 7., überarbeitete und ergänzte Auflage. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://www.springer.com/>.
- Bliss, T. V.; Collingridge, G. L. (1993): A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. In: *Nature* 361 (6407), S. 31–39. DOI: 10.1038/361031a0.
- Bloedel, J. R.; Ebner, T. J.; Wise, S. P. (Hg.) (1996): *The acquisition of motor behavior in vertebrates*. Satellite Seminar. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Boggio, P. S.; Castro, L. O.; Savagim, E. A.; Brite, R.; Cruz, V. C.; Rocha, R. R. et al. (2006): Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. In: *Neuroscience letters* 404 (1), S. 232–236. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.05.051.

- Brooks, V. B. (1986): The neural basis of motor control. 2.[print]. New York: Oxford University Press.
- Brown, B. W. (1980): The crossover experiment for clinical trials. In: *Biometrics* 36 (1), S. 69–79.
- Brunoni, A. R.; Amadera, J.; Berbel, B.; Volz, M. S.; Rizzerio, B. G.; Fregni, F. (2011): A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 14 (8), S. 1133–1145. DOI: 10.1017/S1461145710001690.
- Buyse, D. J.; Reynolds, C. F.; Monk, T. H.; Berman, S. R.; Kupfer, D. J. (1989): The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. In: *Psychiatry Research* 28 (2), S. 193–213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- Canavan, A.G.M.; Passingham, R. E.; Marsden, C. D.; Quinn, N.; Wyke, M.; Polkey, C. E. (1990): Prism adaptation and other tasks involving spatial abilities in patients with Parkinson's disease, patients with frontal lobe lesions and patients with unilateral temporal lobectomies. In: *Neuropsychologia* 28 (9), S. 969–984. DOI: 10.1016/0028-3932(90)90112-2.
- Cantarero, G.; Spampinato, D.; Reis, J.; Ajagbe, L.; Thompson, T.; Kulkarni, K.; Celnik, P. (2015): Cerebellar direct current stimulation enhances on-line motor skill acquisition through an effect on accuracy. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35 (7), S. 3285–3290. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2885-14.2015.
- Centeno, C.; Medeiros, D.; Beck, M. M.; Lugassy, L.; Gonzalez, D. F.; Nepveu, J. F.; Roig, M. (2018): The effects of aging on cortico-spinal excitability and motor memory consolidation. In: *Neurobiology of aging* 70, S. 254–264. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.035.
- Creutzfeldt, O. D.; Fromm, G. H.; Kapp, H. (1962): Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. In: *Experimental neurology* 5 (6), S. 436–452. DOI: 10.1016/0014-4886(62)90056-0.
- Crum, R. M.; Anthony, J. C.; Bassett, S. S.; Folstein, M. F. (1993): Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. In: *JAMA* 269 (18). Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8479064/>.

- Curran, T. (1997): Effects of aging on implicit sequence learning: accounting for sequence structure and explicit knowledge. In: *Psychological research* 60 (1-2), S. 24–41. DOI: 10.1007/BF00419678.
- Czell, D.; Neuwirth, C.; Weber, M.; Sartoretti-Schefer, S.; Gutzeit, A.; Reischauer, C. (2019): Nine Hole Peg Test and Transcranial Magnetic Stimulation: Useful to Evaluate Dexterity of the Hand and Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: *Neurology Research International* 2019, S. 7397491. DOI: 10.1155/2019/7397491.
- Daum, I.; Schugens, M. M.; Ackermann, H.; Lutzenberger, W.; al, et (1993): Classical conditioning after cerebellar lesions in humans. In: *Behavioral Neuroscience* 107 (5), S. 748–756. DOI: 10.1037//0735-7044.107.5.748.
- Deuschl, G.; Beghi, E.; Fazekas, F.; Varga, T.; Christoforidi, K. A.; Sipido, E. et al. (2020): The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. In: *The Lancet Public Health* 5 (10), e551-e567. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30190-0.
- Di Lazzaro, V.; Molinari, M.; Restuccia, D.; Leggio, M. G.; Nardone, r.; Fogli, D.; Tonali, P. (1994): Cerebro-cerebellar interactions in man: neurophysiological studies in patients with focal cerebellar lesions. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 93 (1), S. 27–34. DOI: 10.1016/0168-5597(94)90088-4.
- Di Lazzaro, V.; Restuccia, D.; Nardone, r.; Leggio, M. G.; Oliviero, A.; Profice, P. et al. (1995): Motor cortex changes in a patient with hemispherectomy. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 97 (5), S. 259–263. DOI: 10.1016/0924-980X(95)00110-7.
- Draganski, B.; Gaser, C.; Kempermann, G.; Kuhn, H. G.; Winkler, J.; Büchel, C.; May, A. (2006): Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26 (23), S. 6314–6317. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4628-05.2006.
- Draganski, B.; May, A. (2008): Training-induced structural changes in the adult human brain. In: *Behavioural Brain Research* 192 (1), S. 137–142. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.02.015.
- Dundas, J. E.; Thickbroom, G. W.; Mastaglia, F. L. (2007): Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge



- electrodes. In: *Clinical Neurophysiology* 118 (5), S. 1166–1170. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.01.010.
- Ernst, T. M.; Brol, A. E.; Gratz, M.; Ritter, C.; Bingel, U.; Schlamann, M. et al. (2019): The cerebellum is involved in processing of predictions and prediction errors in a fear conditioning paradigm. In: *eLife* 8. DOI: 10.7554/eLife.46831.
- Falk, Dean (2016): Evolution of brain and culture: the neurological and cognitive journey from Australopithecus to Albert Einstein. In: *Journal of anthropological sciences = Rivista di antropologia : JASS* 94, S. 99–111. DOI: 10.4436/JASS.94027.
- Ferrucci, R.; Cortese, F.; Priori, A. (2015): Cerebellar tDCS: how to do it. In: *Cerebellum (London, England)* 14 (1), S. 27–30. DOI: 10.1007/s12311-014-0599-7.
- Flöel, A. (2014): tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. In: *NeuroImage* 85 Pt 3, S. 934–947. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.098.
- Flourens, P. (1824): *Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés*. Paris: Crevot.
- Floyer-Lea, A.; Wylezinska, M.; Kincses, T.; Matthews, P. M. (2006): Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. In: *Journal of neurophysiology* 95 (3), S. 1639–1644. DOI: 10.1152/jn.00346.2005.
- Folstein, M. F.; Folstein, S. E.; McHugh, P. R. (1975): “Mini-mental state”. In: *Journal of Psychiatric Research* 12 (3), S. 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Fregni, F.; Boggio, P. S.; Nitsche, M.; Bermanpohl, F.; Antal, A.; Feredoes, E. et al. (2005): Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. In: *Experimental brain research* 166 (1), S. 23–30. DOI: 10.1007/s00221-005-2334-6.
- Fritsch, B.; Reis, J.; Martinowich, K.; Schambra, H. M.; Ji, Y.; Cohen, L. G.; Lu, B. (2010): Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. In: *Neuron* 66 (2), S. 198–204. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.03.035.
- Galea, J. M.; Jayaram, G.; Ajagbe, L.; Celnik, P. (2009): Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (28), S. 9115–9122. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2184-09.2009.

Galea, J. M.; Vazquez, A.; Pasricha, N.; Xivry, J. O.; Celnik, P. (2011): Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 21 (8), S. 1761–1770. DOI: 10.1093/cercor/bhq246.

Gao, Z.; Davis, C.; Thomas, A. M.; Economo, M. N.; Abrego, A. M.; Svoboda, K. et al. (2018): A cortico-cerebellar loop for motor planning. In: *Nature* 563 (7729), S. 113–116. DOI: 10.1038/s41586-018-0633-x.

Gomes (2019): luigi luciani the italian claude bernard with german shaping and his studies on the cerebellum with projections to nowadays. In: *Revista Brasileira de Neurologia* 2019 (3), S. 55. Online verfügbar unter <https://revistas.ufrj.br/index.php/rbn/article/view/29774>.

Gomez-Tames, J.; Asai, A.; Mikkonen, M.; Laakso, I.; Tanaka, S.; Uehara, S. et al. (2019): Group-level and functional-region analysis of electric-field shape during cerebellar transcranial direct current stimulation with different electrode montages. In: *J. Neural Eng.* 16 (3), S. 36001. DOI: 10.1088/1741-2552/ab0ac5.

Grafton, S. T.; Mazziotta, J. C.; Presty, S.; Friston, K. J.; Frackowiak, R. S.; Phelps, M. E. (1992): Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. In: *The Journal of Neuroscience* 12 (7), S. 2542–2548. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.12-07-02542.1992.

Grimaldi, G.; Argyropoulos, G. P.; Bastian, A.; Cortes, M.; Davis, N. J.; Edwards, D. J. et al. (2016): Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS): A Novel Approach to Understanding Cerebellar Function in Health and Disease. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 22 (1), S. 83–97. DOI: 10.1177/1073858414559409.

Guell, X.; Schmahmann, J. D.; Gabrieli, J.; Ghosh, S. S. (2018): Functional gradients of the cerebellum. In: *eLife* 7. DOI: 10.7554/eLife.36652.

Gulia, K. K.; Kumar, V. M. (2018): Sleep disorders in the elderly: a growing challenge. In: *Psychogeriatrics* 18 (3), S. 155–165. DOI: 10.1111/psyg.12319.

Hadders-Algra, M. (2018): Early human brain development: Starring the subplate. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 92, S. 276–290. DOI: 10.1016/j.neubio-rev.2018.06.017.

- Hahn, C.; Rice, J.; Macuff, S.; Minhas, P.; Rahman, A.; Bikson, M. (2013): Methods for extra-low voltage transcranial direct current stimulation: current and time dependent impedance decreases. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 124 (3), S. 551–556. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.07.028.
- Hardwick, R. M.; Celnik, P. A. (2014): Cerebellar direct current stimulation enhances motor learning in older adults. In: *Neurobiology of aging* 35 (10), S. 2217–2221. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.030.
- Hartzell, J. F.; Davis, B.; Melcher, D.; Miceli, G.; Jovicich, J.; Nath, T. et al. (2016): Brains of verbal memory specialists show anatomical differences in language, memory and visual systems. In: *NeuroImage* 131, S. 181–192. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.027.
- Hashemirad, F.; Zoghi, M.; Fitzgerald, P. B.; Jaberzadeh, S. (2016): The effect of anodal transcranial direct current stimulation on motor sequence learning in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis. In: *Brain and Cognition* 102, S. 1–12. DOI: 10.1016/j.bandc.2015.11.005.
- Hebb (1949): *The Organization of Behavior. a neuropsychological theory*. New York: Wiley (6).
- Heindel, W. C.; Salmon, D. P.; Shults, C. W.; Walicke, P. A.; Butters, N. (1989): Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. In: *The Journal of Neuroscience* 9 (2), S. 582–587. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.09-02-00582.1989.
- Heuninckx, S.; Wenderoth, N.; Swinnen, S. P. (2008): Systems neuroplasticity in the aging brain: recruiting additional neural resources for successful motor performance in elderly persons. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28 (1), S. 91–99. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3300-07.2008.
- Hills, M.; Armitage, P. (1979): The two-period cross-over clinical trial. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 8 (1), S. 7–20. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1979.tb05903.x.
- Hughes, J. R.; Higgins, S. T.; Bickel, W. K.; Hunt, W. K.; Fenwick, J. W.; Gulliver, S. B.; Mireault, G. C. (1991): Caffeine self-administration, withdrawal, and adverse effects among coffee drinkers. In: *Archives of general psychiatry* 48 (7), S. 611–617. DOI: 10.1001/archpsyc.1991.01810310029006.

- Hunold, A.; Ortega, D.; Schellhorn, K.; Haueisen, J. (2020): Novel flexible cap for application of transcranial electrical stimulation: a usability study. In: *BioMed Eng OnLine* 19 (1), S. 50. DOI: 10.1186/s12938-020-00792-1.
- Huttenlocher, P. R. (1979): Synaptic density in human frontal cortex — Developmental changes and effects of aging. In: *Brain Research* 163 (2), S. 195–205. DOI: 10.1016/0006-8993(79)90349-4.
- Hyde, K. L.; Lerch, J.; Norton, A.; Forgeard, M.; Winner, E.; Evans, A. C.; Schlaug, G. (2009): The effects of musical training on structural brain development: a longitudinal study. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1169, S. 182–186. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04852.x.
- Ito, M. (1984): The cerebellum and neural control. New York: Raven Press.
- Jacobi, F.; Höfler, M.; Strehle, J.; Mack, S.; Gerschler, A.; Scholl, L. et al. (2016): Erratum zu: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul "Psychische Gesundheit" (DEGS1-MH). In: *Nervenarzt* 87 (1), S. 88–90. DOI: 10.1007/s00115-015-4458-7.
- Jamil, A.; Batsikadze, G.; Kuo, H.; Labruna, L.; Hasan, A.; Paulus, W.; Nitsche, M. A. (2017): Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation. In: *J Physiol* 595 (4), S. 1273–1288. DOI: 10.1113/JP272738.
- Jamil, A.; Batsikadze, G.; Kuo, H.; Meesen, R. L. J.; Dechent, P.; Paulus, W.; Nitsche, M. A. (2020): Current intensity- and polarity-specific online and aftereffects of transcranial direct current stimulation: An fMRI study. In: *Human brain mapping* 41 (6), S. 1644–1666. DOI: 10.1002/hbm.24901.
- Jang, D. C.; Shim, H. G.; Kim, S. J. (2020): Intrinsic Plasticity of Cerebellar Purkinje Cells Contributes to Motor Memory Consolidation. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 40 (21), S. 4145–4157. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1651-19.2020.
- Jayaram, G.; Tang, B.; Pallegadda, R.; Vasudevan, E. V. L.; Celnik, P.; Bastian, A. (2012): Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation. In: *Journal of neurophysiology* 107 (11), S. 2950–2957. DOI: 10.1152/jn.00645.2011.

- Jongkees, B. J.; Immink, M. A.; Boer, O. D.; Yavari, F.; Nitsche, M. A.; Colzato, L. S. (2019): The Effect of Cerebellar tDCS on Sequential Motor Response Selection. In: *Cerebellum* 18 (4), S. 738–749. DOI: 10.1007/s12311-019-01029-1.
- Jörntell, H.; Bengtsson, F.; Schonewille, M.; Zeeuw, C. I. (2010): Cerebellar molecular layer interneurons - computational properties and roles in learning. In: *Trends in Neurosciences* 33 (11), S. 524–532. DOI: 10.1016/j.tins.2010.08.004.
- Jueptner, M.; Frith, C. D.; Brooks, D. J.; Frackowiak, R. S.; Passingham, R. E. (1997): Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. In: *Journal of neurophysiology* 77 (3), S. 1325–1337. DOI: 10.1152/jn.1997.77.3.1325.
- Jueptner, M.; Rijntjes, M.; Weiller, C.; Faiss, J. H.; Timmann, D.; Mueller, S. P.; Diener, H. C. (1995): Localization of a cerebellar timing process using PET. In: *Neurology* 45 (8), S. 1540–1545. DOI: 10.1212/wnl.45.8.1540.
- Kalia, Y. N.; Guy, R. H. (1995): The electrical characteristics of human skin in vivo. In: *Pharmaceutical Research* 12 (11), S. 1605–1613. DOI: 10.1023/A:1016228730522.
- Kammer, T.; Thielscher, U. A. (2003): Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. In: *Nervenheilkunde* 22 (04), S. 168–176. DOI: 10.1055/s-0038-1624397.
- Kandel, E. R. (Hg.) (2013): Principles of neural science. 5. ed. New York, London: McGraw-Hill Medical (McGraw-Hill medical). Online verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=4959346>.
- Karni, A.; Meyer, G.; Jezzard, P.; Adams, M. M.; Turner, R.; Ungerleider, L. G. (1995): Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. In: *Nature* 377 (6545), S. 155–158. DOI: 10.1038/377155a0.
- Kellor, M.; Frost, J.; Silberberg, N.; Iversen, I.; Cummings, R. (1971): Hand strength and dexterity. In: *The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association* 25 (2), S. 77–83.
- Kempermann, G.; Song, H.; Gage, F. H. (2015): Neurogenesis in the Adult Hippocampus. In: *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 7 (9), a018812. DOI: 10.1101/cshperspect.a018812.
- Kennard, M. A. (1936): age and other factors in motor recovery from precentral lesions in monkeys. In: *American Journal of Physiology-Legacy Content* 115 (1), S. 138–146. DOI: 10.1152/ajplegacy.1936.115.1.138.

- Kim, Y. G.; Kim, S. J. (2020): Decreased intrinsic excitability of cerebellar Purkinje cells following optokinetic learning in mice. In: *Molecular brain* 13 (1), S. 136. DOI: 10.1186/s13041-020-00678-2.
- Koch, G.; Bonni, S.; Casula, E. P.; Iosa, M.; Paolucci, S.; Pellicciari, M. C. et al. (2019): Effect of Cerebellar Stimulation on Gait and Balance Recovery in Patients With Hemiparetic Stroke: A Randomized Clinical Trial. In: *JAMA neurology* 76 (2), S. 170–178. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3639.
- Kolasinski, J.; Hinson, E. L.; Divanbeighi Zand, A. P.; Rizov, A.; Emir, U. E.; Stagg, C. J. (2019): The dynamics of cortical GABA in human motor learning. In: *The Journal of physiology* 597 (1), S. 271–282. DOI: 10.1113/JP276626.
- Koppelmans, V.; Hoogendam, Y. Y.; Hirsiger, S.; Mérillat, S.; Jäncke, L.; Seidler, R. D. (2017): Regional cerebellar volumetric correlates of manual motor and cognitive function. In: *Brain structure & function* 222 (4), S. 1929–1944. DOI: 10.1007/s00429-016-1317-7.
- Korte, M.; Schmitz, D. (2016): Cellular and System Biology of Memory: Timing, Molecules, and Beyond. In: *Physiological reviews* 96 (2), S. 647–693. DOI: 10.1152/physrev.00010.2015.
- Kostović, I. (1990): Chapter 10 Structural and histochemical reorganization of the human prefrontal cortex during perinatal and postnatal life. In: Harry B. M. Uylings (Hg.): *The prefrontal cortex. Its structure, function, and pathology ; proceedings of the 16th International Summer School of Brain Research, held at the Royal Tropical Institute and the Royal Netherlands Academy of Sciences Amsterdam, the Netherlands, from 28 August to 1 September 1989, Bd. 85. Amsterdam, New York: Elsevier (Progress in Brain Research, v. 85), S. 223–240.*
- Kubis, N. (2016): Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Post-Stroke Recovery. In: *Frontiers in neural circuits* 10, S. 56. DOI: 10.3389/fncir.2016.00056.
- Kumari, N.; Taylor, D.; Signal, N. (2019): The Effect of Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation on Motor Learning: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. In: *Frontiers in human neuroscience* 13, S. 328. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00328.

Küper, M.; Kaschani, P.; Thürling, M.; Stefanescu, M. R.; Burciu, R. G.; Göricke, S. et al. (2016): Cerebellar fMRI Activation Increases with Increasing Working Memory Demands. In: *Cerebellum (London, England)* 15 (3), S. 322–335. DOI: 10.1007/s12311-015-0703-7.

Küper, M.; Mallick, J. S.; Ernst, T.; Kraff, O.; Thürling, M.; Stefanescu, M. R. et al. (2019): Cerebellar transcranial direct current stimulation modulates the fMRI signal in the cerebellar nuclei in a simple motor task. In: *Brain stimulation* 12 (5), S. 1169–1176. DOI: 10.1016/j.brs.2019.04.002.

Labbé, S.; Meftah, E.; Chapman, C. E. (2016): Effects of transcranial direct current stimulation of primary somatosensory cortex on vibrotactile detection and discrimination. In: *Journal of neurophysiology* 115 (4), S. 1978–1987. DOI: 10.1152/jn.00506.2015.

Lang, N.; Siebner, H. R.; Chadaide, Z.; Boros, K.; Nitsche, M. A.; Rothwell, J. C. et al. (2007): Bidirectional modulation of primary visual cortex excitability: a combined tDCS and rTMS study. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 48 (12), S. 5782–5787. DOI: 10.1167/iovs.07-0706.

Lang, N.; Siebner, H. R.; Ward, N. S.; Lee, L.; Nitsche, M. A.; Paulus, W. et al. (2005): How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? In: *The European journal of neuroscience* 22 (2), S. 495–504. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x.

Langer, N.; Hänggi, J.; Müller, N. A.; Simmen, H. P.; Jäncke, L. (2012): Effects of limb immobilization on brain plasticity. In: *Neurology* 78 (3). DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823fcd9c.

Larsell, O. (1952): The morphogenesis and adult pattern of the lobules and fissures of the cerebellum of the white rat. In: *The Journal of comparative neurology* 97 (2), S. 281–356. DOI: 10.1002/cne.900970204.

Li, L. M.; Uehara, K.; Hanakawa, T. (2015): The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. In: *Front. Cell. Neurosci.* 9, S. 181. DOI: 10.3389/fncel.2015.00181.

Liepert, J.; Kucinski, T.; Tüscher, O.; Pawlas, F.; Bäumer, T.; Weiller, C. (2004): Motor cortex excitability after cerebellar infarction. In: *Stroke* 35 (11), S. 2484–2488. DOI: 10.1161/01.STR.0000143152.45801.ca.

Ling, H.; Hardy, J.; Zetterberg, H. (2015): Neurological consequences of traumatic brain injuries in sports. In: *Molecular and cellular neurosciences* 66 (Pt B), S. 114–122. DOI: 10.1016/j.mcn.2015.03.012.

Luciani (1891): *Il cervelletto; nuovi studi di fisiologia normale e patologica*. Florenz: Le Monnier.

Lynch, G.; Larson, J.; Kelso, S.; Barrionuevo, G.; Schottler, F. (1983): Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. In: *Nature* 305 (5936), S. 719–721. DOI: 10.1038/305719a0.

Malenka, R. C.; Bear, M. F. (2004): LTP and LTD: an embarrassment of riches. In: *Neuron* 44 (1), S. 5–21. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.09.012.

Malenka, R. C.; Nicoll, R. A. (1999): Long-term potentiation--a decade of progress? In: *Science (New York, N.Y.)* 285 (5435), S. 1870–1874. DOI: 10.1126/science.285.5435.1870.

Marklund, N.; Bellander, B-M; Godbolt, A. K.; Levin, H.; McCrory, P.; Thelin, E. P. (2019): Treatments and rehabilitation in the acute and chronic state of traumatic brain injury. In: *Journal of internal medicine* 285 (6), S. 608–623. DOI: 10.1111/joim.12900.

Mathiowetz, V.; Weber, K.; Kashman, N.; Volland, G. (1985): Adult Norms for the Nine Hole Peg Test of Finger Dexterity. In: *The Occupational Therapy Journal of Research* 5 (1), S. 24–38. DOI: 10.1177/153944928500500102.

Mathôt, S.; Schreij, D.; Theeuwes, J. (2012): OpenSesame: an open-source, graphical experiment builder for the social sciences. In: *Behav Res* 44 (2), S. 314–324. DOI: 10.3758/s13428-011-0168-7.

Medina, J. F. (2011): The multiple roles of Purkinje cells in sensori-motor calibration: to predict, teach and command. In: *Current opinion in neurobiology* 21 (4), S. 616–622. DOI: 10.1016/j.conb.2011.05.025.

Merrill, D. R.; Bikson, M.; Jefferys, J. G. R. (2005): Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. In: *Journal of Neuroscience Methods* 141 (2), S. 171–198. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2004.10.020.

Milak, M. S.; Shimansky, Y.; Bracha, V.; Bloedel, J. R. (1997): Effects of inactivating individual cerebellar nuclei on the performance and retention of an operantly conditioned forelimb movement. In: *Journal of neurophysiology* 78 (2), S. 939–959. DOI: 10.1152/jn.1997.78.2.939.



Molinari, M.; Leggio, M. G.; Solida, A.; Ciorra, R.; Misciagna, S.; Silveri, M. C.; Petrosini, L. (1997): Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. In: *Brain : a journal of neurology* 120 (Pt 10) (10), S. 1753–1762. DOI: 10.1093/brain/120.10.1753.

Nguemeni, C.; Stiehl, A.; Hiew, S.; Zeller, D. (2021): No Impact of Cerebellar Anodal Transcranial Direct Current Stimulation at Three Different Timings on Motor Learning in a Sequential Finger-Tapping Task. In: *Frontiers in human neuroscience* 15, Artikel 631517, S. 631517. DOI: 10.3389/fnhum.2021.631517.

Nicoll, R. A.; Malenka, R. C. (1999): Expression mechanisms underlying NMDA receptor-dependent long-term potentiation. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 868, S. 515–525. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb11320.x.

Nielsen, J. B.; Cohen, L. G. (2008): The Olympic brain. Does corticospinal plasticity play a role in acquisition of skills required for high-performance sports? In: *The Journal of physiology* 586 (1), S. 65–70. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.142661.

Nishiyama, H. (2014): Learning-induced structural plasticity in the cerebellum. In: *International review of neurobiology* 117, S. 1–19. DOI: 10.1016/B978-0-12-420247-4.00001-4.

Nitsche, M. A.; Cohen, L. G.; Wassermann, E. M.; Priori, A.; Lang, N.; Antal, A. et al. (2008): Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. In: *Brain stimulation* 1 (3), S. 206–223. DOI: 10.1016/j.brs.2008.06.004.

Nitsche, M. A.; Liebetanz, D.; Antal, A.; Lang, N.; Tergau, F.; Paulus, W. (2003a): Chapter 27 Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation – technical, safety and functional aspects. In: *Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation, Proceedings of the 2nd International Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Symposium*, Bd. 56: Elsevier (Supplements to Clinical Neurophysiology), S. 255–276.

Nitsche, M. A.; Nitsche, M. S.; Klein, C. C.; Tergau, F.; Rothwell, J. C.; Paulus, W. (2003b): Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. In: *Clinical Neurophysiology* 114 (4), S. 600–604. DOI: 10.1016/S1388-2457(02)00412-1.

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

- Nitsche, M. A.; Paulus, W. (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. In: *Neurology* 57 (10), S. 1899–1901. DOI: 10.1212/wnl.57.10.1899.
- O'Connell, N. E.; Marston, L.; Spencer, S.; DeSouza, L. H.; Wand, B. M. (2018): Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 4, CD008208. DOI: 10.1002/14651858.CD008208.pub5.
- Otal, B.; Olma, M. C.; Flöel, A.; Wellwood, I. (2015): Inhibitory non-invasive brain stimulation to homologous language regions as an adjunct to speech and language therapy in post-stroke aphasia: a meta-analysis. In: *Frontiers in human neuroscience* 9, S. 236. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00236.
- Oxford Grice, K.; Vogel, K. A.; Le, V.; Mitchell, A.; Muniz, S.; Vollmer, M. A. (2003): Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. In: *The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association* 57 (5), S. 570–573. DOI: 10.5014/ajot.57.5.570.
- Paulus, W. (2015): Unter Strom. In: *Das Stimulierte Gehirn. Strom, Magnetfelder, Ultraschall: Wie Forscher das Geist stärken wollen. Gehirn und Geist* (6). Heidelberg: Spektrum der Wissenschaft, S. 36–44.
- Petrides, M. (1985): Deficits on conditional associative-learning tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. In: *Neuropsychologia* 23 (5), S. 601–614. DOI: 10.1016/0028-3932(85)90062-4.
- Pfurtscheller, G. (1970): Änderungen in der evozierten und spontanen Hirnaktivität des Menschen bei extracranialer Polarisation. In: *Z. Gesamte Exp. Med.* 152 (4), S. 284–293. DOI: 10.1007/BF02044912.
- Phillips-Bute, B. (1997): Caffeine Withdrawal Symptoms Following Brief Caffeine Deprivation. In: *Physiology & behavior* 63 (1), S. 35–39. DOI: 10.1016/s0031-9384(97)00384-3.
- Pinto, A. D.; Chen, R. (2001): Suppression of the motor cortex by magnetic stimulation of the cerebellum. In: *Experimental brain research* 140 (4), S. 505–510. DOI: 10.1007/s002210100862.
- Platz, T.; Adler-Wiebe, M.; Roschka, S.; Lotze, M. (2018): Enhancement of motor learning by focal intermittent theta burst stimulation (iTBS) of either the primary motor (M1)

or somatosensory area (S1) in healthy human subjects. In: *Restorative Neurology and Neuroscience* 36 (1), S. 117–130. DOI: 10.3233/RNN-170774.

Poreisz, C.; Boros, K.; Antal, A.; Paulus, W. (2007): Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. In: *Brain research bulletin* 72 (4-6), S. 208–214. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2007.01.004.

Prausnitz, M. R. (1996): The effects of electric current applied to skin: A review for transdermal drug delivery. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 18 (3), S. 395–425. DOI: 10.1016/0169-409X(95)00081-H.

Puri, R.; Hinder, M. R.; Fujiyama, H.; Gomez, R.; Carson, R. G.; Summers, J. J. (2015): Duration-dependent effects of the BDNF Val66Met polymorphism on anodal tDCS induced motor cortex plasticity in older adults: a group and individual perspective. In: *Frontiers in Aging Neuroscience* 7. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00107.

Purves, D.; LaBar, K.; Platt, M. L.; Woldorff, M.; Cabeza, R.; Huettel, S. (2013): Principles of cognitive neuroscience. 2. ed. Sunderland, Mass.: Sinauer.

Rasch, B.; Born, J. (2013): About sleep's role in memory. In: *Physiological reviews* 93 (2), S. 681–766. DOI: 10.1152/physrev.00032.2012.

Rauscher, M.; Yavari, F.; Batsikadze, G.; Ludolph, N.; Ilg, W.; Nitsche, M. A. et al. (2020): Lack of cerebellar tDCS effects on learning of a complex whole body dynamic balance task in middle-aged (50-65 years) adults. In: *Neurol. Res. Pract.* 2 (1), S. 38. DOI: 10.1186/s42466-020-00085-x.

Rezaee, Z.; Dutta, A. (2020): Lobule-Specific Dosage Considerations for Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation During Healthy Aging: A Computational Modeling Study Using Age-Specific Magnetic Resonance Imaging Templates. In: *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. DOI: 10.1111/ner.13098.

Rezaee, Z.; Ruszala, B.; Dutta, A. (2019): A computational pipeline to find lobule-specific electric field distribution during non-invasive cerebellar stimulation. In: *IEEE ... International Conference on Rehabilitation Robotics : [proceedings] 2019*, S. 1191–1196. DOI: 10.1109/ICORR.2019.8779453.

Roig, M.; Ritterband-Rosenbaum, A.; Lundbye-Jensen, J.; Nielsen, J. B. (2014): Aging increases the susceptibility to motor memory interference and reduces off-line gains in

- motor skill learning. In: *Neurobiology of aging* 35 (8), S. 1892–1900. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.022.
- Rueda-Delgado, L. M.; Heise, K. F.; Daffertshofer, A.; Mantini, D.; Swinnen, S. P. (2019): Age-related differences in neural spectral power during motor learning. In: *Neurobiology of aging* 77, S. 44–57. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.013.
- Ruet, A.; Hamel, D.; Deloire, M. S. A.; Charré-Morin, J.; Saubusse, A.; Brochet, B. (2014): Information processing speed impairment and cerebellar dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. In: *Journal of the Neurological Sciences* 347 (1-2), S. 246–250. DOI: 10.1016/j.jns.2014.10.008.
- Rumpf, J.; Wegscheider, M.; Hinselmann, K.; Fricke, C. King, B. R.; Weise, D.; Klann, J. et al. (2017): Enhancement of motor consolidation by post-training transcranial direct current stimulation in older people. In: *Neurobiology of aging* 49, S. 1–8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.003.
- Sabel, B. A.; Schneider, G. E. (1988): The principle of "conservation of total axonal arborizations": massive compensatory sprouting in the hamster subcortical visual system after early tectal lesions. In: *Experimental brain research* 73 (3), S. 505–518. DOI: 10.1007/bf00406608.
- Sakamoto, T.; Arissian, K.; Asanuma, H. (1989): Functional role of the sensory cortex in learning motor skills in cats. In: *Brain Research* 503 (2), S. 258–264. DOI: 10.1016/0006-8993(89)91672-7.
- Samaei, A.; Ehsani, F. Zoghi, M.; Yosephi, M. H.; Jaberzadeh, S. (2017): Online and offline effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on motor learning in healthy older adults: a randomized double-blind sham-controlled study. In: *The European journal of neuroscience* 45 (9), S. 1177–1185. DOI: 10.1111/ejn.13559.
- Sarlegna, F. R. (2006): Impairment of online control of reaching movements with aging: a double-step study. In: *Neuroscience letters* 403 (3), S. 309–314. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.05.003.
- Sathyamurthy, A.; Barik, A.; Dobrott, C. I.; Matson, K. J. E.; Stoica, S.; Pursley, R. et al. (2020): Cerebellospinal Neurons Regulate Motor Performance and Motor Learning. In: *Cell reports* 31 (6), S. 107595. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107595.

- Saucedo Marquez, C.; Zhang, X.; Swinnen, S. P.; Meesen, R.; Wenderoth, N. (2013): Task-specific effect of transcranial direct current stimulation on motor learning. In: *Frontiers in human neuroscience* 7, S. 333. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00333.
- Schumacher, M.; Schulgen, G. (2009): Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. 3., überarb. Aufl. Berlin: Springer (Statistik und ihre Anwendungen).
- Seitz, R. J.; Roland, E.; Bohm, C.; Greitz, T.; Stone-Elander, S. (1990): Motor learning in man: a positron emission tomographic study. In: *Neuroreport* 1 (1), S. 57–60. DOI: 10.1097/00001756-199009000-00016.
- Seitz, R. J.; Roland, P. E. (1992): Learning of Sequential Finger Movements in Man: A Combined Kinematic and Positron Emission Tomography (PET) Study. In: *European Journal of Neuroscience* 4 (2), S. 154–165. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1992.tb00862.x.
- Shim, H. G.; Jang, D. C.; Lee, J.; Chung, G.; Lee, S.; Kim, Y. G. et al. (2017): Long-Term Depression of Intrinsic Excitability Accompanied by Synaptic Depression in Cerebellar Purkinje Cells. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 37 (23), S. 5659–5669. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3464-16.2017.
- Shimizu, R. E.; Wu, A. D.; Samra, J. K.; Knowlton, B. J. (2017): The impact of cerebellar transcranial direct current stimulation (tDCS) on learning fine-motor sequences. In: *Phil. Trans. R. Soc. B* 372 (1711), S. 20160050. DOI: 10.1098/rstb.2016.0050.
- Siebner, H. R.; Ziemann, U. (2007): Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10210906>.
- Spencer, R. M. C.; Gouw, A. M.; Ivry, R. B. (2007): Age-related decline of sleep-dependent consolidation. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 14 (7), S. 480–484. DOI: 10.1101/lm.569407.
- Squire, L. R. (2011): Memory: Neural Organization and Behavior. In: Ronald Terjung (Hg.): *Comprehensive Physiology*, Bd. 21. Hoboken, NJ, USA: Wiley, S. 189.
- Squire, L. R.; Zola-Morgan, S. (1988): Memory: brain systems and behavior. In: *Trends in Neurosciences* 11 (4), S. 170–175. DOI: 10.1016/0166-2236(88)90144-0.
- Stadlbauer, A.; Salomonowitz, E.; Strunk, G.; Hammen, T.; Ganslandt, O. (2008): Age-related degradation in the central nervous system: assessment with diffusion-tensor

- imaging and quantitative fiber tracking. In: *Radiology* 247 (1), S. 179–188. DOI: 10.1148/radiol.2471070707.
- Stagg, C. J.; Bachtiar, V.; Johansen-Berg, H. (2011a): The role of GABA in human motor learning. In: *Current biology : CB* 21 (6), S. 480–484. DOI: 10.1016/j.cub.2011.01.069.
- Stagg, C. J.; Best, J. G.; Stephenson, M. C.; O'Shea, J.; Wylezinska, M.; Kincses, Z. T. et al. (2009): Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (16), S. 5202–5206. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009.
- Stagg, C. J.; Jayaram, G.; Pastor, D.; Kincses, Z. T.; Matthews, P. M.; Johansen-Berg, H. (2011b): Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. In: *Neuropsychologia* 49 (5), S. 800–804. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.009.
- Stamm, J. S.; Rosen, S. C. (1972): Cortical steady potential shifts and anodal polarization during delayed response performance. In: *Acta neurobiologiae experimentalis* 32 (2), S. 193–209.
- Stoodley, C. J.; Schmahmann, J. D. (2018): Functional topography of the human cerebellum. In: *Handbook of clinical neurology* 154, S. 59–70. DOI: 10.1016/B978-0-444-63956-1.00004-7.
- Stoodley, C. J.; Valera, E. M.; Schmahmann, J. D. (2012): Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. In: *NeuroImage* 59 (2), S. 1560–1570. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.065.
- Timmann, D.; Kolb, F. P.; Baier, C.; Rijntjes, M.; Müller, S. P.; Diener, H. C.; Weiller, C. (1996): Cerebellar activation during classical conditioning of the human flexion reflex: a PET study. In: *Neuroreport* 7 (12), S. 2056–2060. DOI: 10.1097/00001756-199608120-00041.
- Timmann, D.; Kolb, F. P.; Jüptner, M. (1998): Zur Bedeutung des menschlichen Kleinhirns für motorische Lernvorgänge. In: *Akt Neurol* 25 (02), S. 41–49. DOI: 10.1055/s-2007-1017663.

Ugawa, Y.; Day, B. L.; Rothwell, J. C.; Thompson, P. D.; Merton, P. A.; Marsden, C. D. (1991): Modulation of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in man. In: *The Journal of physiology* 441, S. 57–72. DOI: 10.1113/jphysiol.1991.sp018738.

Ugawa, Y.; Genba-Shimizu, K.; Rothwell, J. C.; Iwata, M.; Kanazawa, I. (1994): Suppression of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in ataxia. In: *Annals of neurology* 36 (1), S. 90–96. DOI: 10.1002/ana.410360117.

Ugawa, Y.; Uesaka, Y.; Terao, Y.; Hanajima, R.; Kanazawa, I. (1995): Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. In: *Annals of neurology* 37 (6), S. 703–713. DOI: 10.1002/ana.410370603.

Wang, Y.; Zeng, L.; Song, W.; Liu, J. (2021): Influencing factors and drug application of iontophoresis in transdermal drug delivery: an overview of recent progress. In: *Drug Deliv. and Transl. Res.* DOI: 10.1007/s13346-021-00898-6.

Weiner, M. J.; Hallett, M.; Funkenstein, H. H. (1983): Adaptation to lateral displacement of vision in patients with lesions of the central nervous system. In: *Neurology* 33 (6), S. 766–772. DOI: 10.1212/wnl.33.6.766.

Wellek, S.; Blettner, M. (2012): On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt international* 109 (15), S. 276–281. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0276.

Welzer, H.; Markowitsch, H. J. (Hg.) (2006): Warum Menschen sich erinnern können. Fortschritte in der interdisziplinären Gedächtnisforschung. Stuttgart: Klett-Cotta. Online verfügbar unter <http://d-nb.info/979715288/04>.

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

Wilson, J. K.; Baran, B.; Pace-Schott, E. F.; Ivry, R. B.; Spencer, R. M. C. (2012): Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. In: *Neurobiology of aging* 33 (5), S. 991–1000. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.029.

Yan, J. H.; Abernethy, B.; Li, X. (2010): The effects of ageing and cognitive impairment on on-line and off-line motor learning. In: *Applied Cognitive Psychology* 24 (2), S. 200–212. DOI: 10.1002/acp.1551.

Yang, G.; Lai, C. S. W.; Cichon, J.; Ma, L.; Li, W.; Gan, W. (2014): Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning. In: *Science (New York, N.Y.)* 344 (6188), S. 1173–1178. DOI: 10.1126/science.1249098.

Ziemann, U.; Muellbacher, W.; Hallett, M.; Cohen, L. G. (2001): Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. In: *Brain : a journal of neurology* 124 (Pt 6), S. 1171–1181. DOI: 10.1093/brain/124.6.1171.

Zimmerman, M.; Nitsch, M.; Giraux, P.; Gerloff, C.; Cohen, L. G.; Hummel, F. C. (2013): Neuroenhancement of the aging brain: restoring skill acquisition in old subjects. In: *Annals of neurology* 73 (1), S. 10–15. DOI: 10.1002/ana.23761.

Zola-Morgan, S.; Squire, L. R. (1993): Neuroanatomy of memory. In: *Annual review of neuroscience* 16, S. 547–563. DOI: 10.1146/annurev.ne.16.030193.002555.



# Appendix

## I Abkürzungsverzeichnis

9HPT	nine hole peg test
AMT	aktive motor threshold
a-tDCS	anodale transkranielle Gleichstromstimulation
BDNF	brain derived neurotrophic factor
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
CBI	cerebellar brain inhibition
DCN	deep cerebellar nuclei
DCS-LTP	langanhaltende synaptische Potenzierung, engl. long term potentiation
EEG	Elektroenzephalografie
FDI	first dorsal interosseous
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FTT	Finger-Tapping-Task
GABA	gamma aminobutyric acid
HD	high definition
k-tDCS	kathodale transkranielle Gleichstromstimulation
LFS	engl. low frequency synaptic activation
M1	primär motorische Rinde
MEP	motorisch evozierte Potenziale
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRS	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NaCl	Natrium-Chlorid
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NSE	neuronenspezifische Enolase
p	Signifikanzniveau
P1	Periode 1
P1T1	Periode eins Tag eins
P2	Periode 2
P2T1	Periode zwei Tag eins
PC	purkinje cells

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSQI	Pittsburgh-Sleep-Quality-Index
<i>r</i>	Pearson Korrelationskoeffizient
rCBF	regional cerebral blood flow
SI	Skill Index
tDCS	transcranial direct current stimulation
Test P1T1	Test in Periode eins Tag eins
Test P1T2	Test Periode eins Tag zwei
Test P2T1	Test in Periode zwei Tag eins
Test P2T2	Test Periode zwei Tag zwei
TMS	transkranielle Magnetstimulation
<i>V</i>	Cramers-V
$\chi^2$	Chi-Quadrat

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lernen und Gedächtnis .....	3
Abbildung 2: Afferente und efferente Bahnen des Kleinhirns .....	6
Abbildung 3: Gliederung des Kleinhirns in Lappen und Läppchen .....	7
Abbildung 4: Erste Versuche mit Strom.....	10
Abbildung 5: Wirkung der zerebellären tDCS auf die zerebello-thalamo-kortikale Verbindung .....	16
Abbildung 6: Verteilung der Probanden im Cross-over-Design .....	21
Abbildung 7: Flussdiagramm der Probanden-Rekrutierung .....	23
Abbildung 8: Versuchsperson während des Finger-Tapping-Task .....	26
Abbildung 9: Position der linken Hand während des Finger-Tapping-Task.....	26
Abbildung 10: Stimulationsgerät für die zerebelläre tDCS .....	27
Abbildung 11: Montage der Elektroden für die zerebelläre tDCS .....	28
Abbildung 12: Übersicht des Versuchsablaufs .....	31
Abbildung 13: Übereinstimmung der Stimulationseinschätzung der verblindeten Probanden mit der Stimulationsart .....	38
Abbildung 14: Mittlere Genauigkeit im FTT, je nach Periode von Gruppe A, unterteilt nach Sequenzgruppe A1 und A2 an Tag eins .....	41
Abbildung 15: Mittlere Sequenzdauer im FTT je nach Periode von Gruppe A, unterteilt nach Sequenzgruppe A1 und A2, an Tag eins.....	42
Abbildung 16: Mittlerer SI im FTT je nach Periode von Gruppe A, unterteilt nach Sequenzgruppe A1 und A2, an Tag eins.....	43
Abbildung 17: Mittlere Genauigkeit im FTT je nach Periode von Gruppe A, unterteilt nach Sequenzgruppe A1 und A2, an Tag zwei.....	45
Abbildung 18: Mittlere Sequenzdauer im FTT je nach Periode von Gruppe A, unterteilt nach Sequenzgruppe A1 und A2, an Tag zwei .....	46
Abbildung 19: Mittlerer SI im FTT je nach Periode von Gruppe A, unterteilt nach Sequenzgruppe A1 und A2, an Tag zwei .....	47
Abbildung 20: Mittlere Genauigkeit im FTT je nach Periode von Gruppe B, unterteilt nach Sequenzgruppe B1 und B2, an Tag eins .....	49
Abbildung 21: Mittlere Sequenzdauer im FTT je nach Periode von Gruppe B, unterteilt nach Sequenzgruppe B1 und B2, an Tag eins.....	50
Abbildung 22: Mittlerer SI im FTT je nach Periode von Gruppe B, unterteilt nach Sequenzgruppe B1 und B2, an Tag eins.....	51

Abbildung 23: Mittlere Genauigkeit im FTT je nach Periode von Gruppe B, unterteilt nach Sequenzgruppe B1 und B2, an Tag zwei.....	53
Abbildung 24: Mittlere Sequenzdauer im FTT je nach Periode von Gruppe B, unterteilt nach Sequenzgruppe B1 und B2, an Tag zwei .....	54
Abbildung 25: Mittlerer SI im FTT je nach Periode von Gruppe B, unterteilt nach Sequenzgruppe B1 und B2, an Tag zwei .....	55

### III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten der Studienteilnehmer .....	35
Tabelle 2: Mittlere Zeit in Sekunden im Neun-Loch-Stecktest der rechten und linken Hand je nach Versuchsdurchlauf und Sequenzgruppe .....	36
Tabelle 3: Wahrnehmung mindestens einer Empfindung je nach Stimulationsart und Stimulationszeitpunkt .....	39
Tabelle 4: Mittlere Impedanz in kOhm je nach Stimulationsart .....	39
Tabelle 5: Mann-Whitney-U-Test für die Effekte im Finger-Tapping-Task der einzelnen Variablen der Gruppe A an Tag eins .....	40
Tabelle 6: Mann-Whitney-U-Test für die Effekte im Finger-Tapping-Task der einzelnen Variablen der Gruppe A an Tag zwei .....	44
Tabelle 7: Mann-Whitney-U-Test für die Effekte im Finger-Tapping-Task der einzelnen Variablen der Gruppe B an Tag eins .....	48
Tabelle 8: Mann-Whitney-U-Test für die Effekte im Finger-Tapping-Task der einzelnen Variablen der Gruppe B an Tag zwei .....	52

## IV Datenanhang

Anhang 1: **Basiswerte für die Prüfung auf Carry-over-Effekte in den einzelnen Sequenzgruppen.** Spaltenweise Angabe der Sequenzgruppe A1 ( $n = 5$ ), A2 ( $n = 5$ ), B1 ( $n = 6$ ) und B2 ( $n = 4$ ), und den einzelnen Variablen Genauigkeit, Sequenzdauer sowie des Skill-Index (SI) an Tag eins (T1) und Tag zwei (T2). Zeilenweise Wiedergabe des Mittelwerts ( $M$ ) und der Standardabweichung ( $SD$ ) der intraindividuellen Summenwerte der jeweils in der Spalte genannten Variable aus Periode eins und zwei. Diese Werte galten als Grundlage für die Testung auf Carry-over-Effekte (COE). ( $n =$  Anzahl der Fälle).

<b>Basiswerte für die Prüfung auf Carry-over-Effekte in den einzelnen Sequenzgruppen</b>							
<b>Sequenzgruppe</b>		<b>intraindividuelle Summe:</b>					
		<b>Genauigkeit</b>		<b>Sequenzdauer</b>		<b>SI</b>	
		<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>	<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>	<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>
<b>A1</b> ( $n = 5$ )	<b><i>M</i></b>	186,12	186,33	5,21	5,32	88,75	90,72
	<b><i>SD</i></b>	10,298	9,852	1,228	1,566	16,041	21,020
<b>A2</b> ( $n = 5$ )	<b><i>M</i></b>	177,12	181,06	4,08	3,90	63,94	64,68
	<b><i>SD</i></b>	23,269	12,925	0,937	0,740	24,337	18,620
<b>B1</b> ( $n = 6$ )	<b><i>M</i></b>	185,99	188,91	4,07	3,93	70,10	69,43
	<b><i>SD</i></b>	9,346	4,634	1,911	1,688	31,955	27,398
<b>B2</b> ( $n = 4$ )	<b><i>M</i></b>	186,30	186,96	3,12	3,14	54,98	55,37
	<b><i>SD</i></b>	11,294	5,210	0,699	0,836	17,607	17,980

Anhang 2: **Basiswerte für die Prüfung auf Periodeneffekt in den einzelnen Sequenzgruppen.** Spaltenweise Angabe der Sequenzgruppe A1 (n = 5), A2 (n = 5), B1 (n = 6) und B2 (n = 4), und den einzelnen Variablen Genauigkeit, Sequenzdauer sowie des Skill-Index (SI) an Tag eins (T1) und Tag zwei (T2). Zeilenweise Wiedergabe des Mittelwerts (M) und der Standardabweichung (SD) der intraindividuellen Differenz der jeweils in der Spalte genannten Variable aus Periode eins und zwei (A1 und B1: P1-P2; A2 und B2: P1-P2). Diese Werte galten als Grundlage für die Testung auf Periodeneffekte (PE). (n = Anzahl der Fälle).

<b>Basiswerte für die Prüfung auf Periodeneffekte in den einzelnen Sequenzgruppen</b>							
<b>Sequenzgruppe</b>		<b>intraindividuelle Differenz:</b>					
		<b>Genauigkeit</b>		<b>Sequenzdauer</b>		<b>SI</b>	
		<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>	<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>	<b>Tag1</b>	<b>Tag 2</b>
<b>A1</b> (n = 5)	<b>M</b>	-2,69	-1,61	0,25	0,15	1,40	1,13
	<b>SD</b>	6,601	2,369	0,453	0,325	5,924	7,188
<b>A2</b> (n = 5)	<b>M</b>	11,97	1,32	-0,18	-0,15	6,52	-1,47
	<b>SD</b>	18,581	5,568	0,824	0,338	8,837	6,350
<b>B1</b> (n = 6)	<b>M</b>	-0,98	-0,77	0,39	0,19	6,16	2,33
	<b>SD</b>	2,336	1,995	0,604	0,415	10,085	5,292
<b>B2</b> (n = 4)	<b>M</b>	-3,14	1,13	0,16	0,07	1,39	2,28
	<b>SD</b>	6,326	5,725	0,217	0,217	4,033	4,044

Anhang 3: **Basiswerte für die Prüfung auf Behandlungseffekt in den einzelnen Sequenzgruppen.** Spaltenweise Angabe der Sequenzgruppe A1 ( $n = 5$ ), A2 ( $n = 5$ ), B1 ( $n = 6$ ) und B2 ( $n = 4$ ), und den einzelnen Variablen Genauigkeit, Sequenzdauer sowie des Skill-Index (SI) an Tag eins (T1) und Tag zwei (T2). Zeilenweise Wiedergabe des Mittelwerts ( $M$ ) und der Standardabweichung ( $SD$ ) der intraindividuellen Differenz der jeweils in der Spalte genannten Variable aus Periode eins und zwei (A1 und B1: P1-P2; A2 und B2: P2-P1). Diese Werte galten als Grundlage für die Testung auf Behandlungseffekte (BE). ( $n =$  Anzahl der Fälle).

<b>Basiswerte für die Prüfung auf Behandlungseffekte in den einzelnen Sequenzgruppen</b>							
<b>Sequenzgruppe</b>		<b>intraindividuelle Differenz:</b>					
		<b>Genauigkeit</b>		<b>Sequenzdauer</b>		<b>SI</b>	
		<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>	<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>	<b>Tag1</b>	<b>Tag 2</b>
<b>A1</b> ( $n = 5$ )	<b><i>M</i></b>	-2,69	-1,61	0,25	0,15	1,40	1,13
	<b><i>SD</i></b>	6,601	2,369	0,453	0,325	5,924	7,188
<b>A2</b> ( $n = 5$ )	<b><i>M</i></b>	-11,97	-1,32	0,18	0,15	-6,52	1,47
	<b><i>SD</i></b>	18,581	5,568	0,824	0,338	8,837	6,351
<b>B1</b> ( $n = 6$ )	<b><i>M</i></b>	-0,98	-0,77	0,39	0,19	6,16	2,33
	<b><i>SD</i></b>	2,336	1,995	0,604	0,415	10,085	5,292
<b>B2</b> ( $n = 4$ )	<b><i>M</i></b>	3,14	-1,13	-0,16	-0,07	-1,39	-2,28
	<b><i>SD</i></b>	6,326	5,725	0,217	0,217	4,033	4,044



## Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten vier Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?

(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

- a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

- b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

- c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. **Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?**

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. **Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. **Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. **Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?**

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. **Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?**

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) **Lautes Schnarchen**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) **Lange Atempausen während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) **Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

---

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: \_\_\_\_\_ Jahre

Körpergröße: .....

Gewicht:.....

Geschlecht:  weiblich  
 männlich

Beruf:  
 Schüler/Student(in)  
 Arbeiter(in)

Rentner(in)  
 selbständig  
 Angestellte(r)  
 arbeitslos/ Hausfrau(mann)

Anhang 5: **Händigkeitsfragebogen nach Oldfield (1971)**

**Händigkeitsfragebogen nach Oldfield (1971)**

- Bitte geben sie Ihre bevorzugte Hand für die folgenden Tätigkeiten an, indem Sie die passende Ziffer in der untenstehenden Tabelle einkreisen.
  - Bei Tätigkeiten, bei denen Ihre Bevorzugung einer Hand so ausgeprägt ist, dass Sie niemals die andere Hand einsetzen würden, es sei denn es geht absolut nicht anders kreuzen Sie bitte entsprechend die „-2“ für links oder „2“ für rechts an.
  - Wenn Sie eine Hand der anderen ein wenig vorziehen, kreuzen Sie die „-1“ oder „1“ an.
  - Wenn sie wirklich beide Hände gleichwertig einsetzen, wählen Sie bitte die „0“.
- Für einige Tätigkeiten benötigt man beide Hände. In diesen Fällen ist der Teil der Aufgabe oder des Objektes, für den die Handpräferenz gefragt ist, in Klammern angegeben.
- Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten und lassen Sie wirklich nur die Fragen aus, bei denen Sie überhaupt keine Erfahrung mit dem Objekt oder der Tätigkeit haben.

Tätigkeit	Bevorzugte Hand				
	Links			Rechts	
Schreiben	-2	-1	0	1	2
Zeichnen	-2	-1	0	1	2
Werfen	-2	-1	0	1	2
Mit einer Schere schneiden	-2	-1	0	1	2
Eine Zahnbürste benutzen	-2	-1	0	1	2
Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel)	-2	-1	0	1	2
Einen Löffel benutzen	-2	-1	0	1	2
Einen Besen halten (die obere Hand)	-2	-1	0	1	2
Ein Streichholz anzünden (das Streichholz halten)	-2	-1	0	1	2
Eine Schachtel öffnen (Deckel)	-2	-1	0	1	2

Anhang 6: **Mini-Mental-Status-Test**

<b>Der Mini – Mental – Status nach Folstein et al. 1975</b>			
Alter:	Probandennummer:	<b>Richtige Antwort = 1 Punkt</b>	<b>Total Punkte</b>
<b>Orientierungsvermögen</b>			
1. Fragen Sie nach:	Jahr	<input type="text"/>	1
	Jahreszeit	<input type="text"/>	1
	Monat	<input type="text"/>	1
	Datum	<input type="text"/>	1
	Wochentag	<input type="text"/>	1
2. Fragen Sie nach:	Staat	<input type="text"/>	1
	Bundesland	<input type="text"/>	1
	Stadt / Ortschaft	<input type="text"/>	1
	Spital / Gebäude	<input type="text"/>	1
	Stockwerk	<input type="text"/>	1
<b>Merkfähigkeit</b>			
3. Nennen Sie 3 Gegenstände (z.B. Uhr, Schilling, Boot). Der Patient soll sie wiederholen (1 Punkt für jede korrekte Antwort). Wiederholen Sie die 3 Begriffe, bis der Patient alle gelernt hat.		<input type="text"/>	3
<b>Aufmerksamkeit und Rechnen</b>			
4. Beginnend mit 100, jeweils 7 subtrahieren (1 Punkt für jede korrekte Antwort; Stopp nach 5 Antworten). Andere Möglichkeit: Lassen Sie ein Wort mit 5 Buchstaben rückwärts buchstabieren (z.B. WIESE).		<input type="text" value="93/E"/> <input type="text" value="86/S"/> <input type="text" value="79/E"/> <input type="text" value="72/I"/> <input type="text" value="65/W"/>	5
<b>Erinnerungsfähigkeit</b>			
5. Fragen Sie nach den Namen der unter (3) genannten Gegenstände (1 Punkt für jeden richtigen Begriff).		<input type="text"/>	3
<b>Sprachvermögen und Verständnis</b>			
6. Zeigen Sie einen Bleistift und eine Uhr. Der Patient soll diese benennen (1 Punkt pro richtiger Antwort).		<input type="text"/>	2
7. Lassen Sie nachsprechen: "Bitte kein Wenn und Aber."		<input type="text"/>	1
8. Lassen Sie eine 3teilige Anweisung ausführen, z.B. "Nehmen Sie das Blatt Papier <u>in die rechte Hand</u> , falten Sie es <u>in der Mitte</u> und legen Sie es <u>auf den Boden</u> "		<input type="text"/>	3
9. Der Patient soll folgende auf einem Blatt (groß!) geschriebene Aufforderung lesen und sie befolgen: "Schließen Sie die Augen."		<input type="text"/>	1
10. Lassen Sie den Patienten einen Satz eigener Wahl schreiben: mit Subjekt und Prädikat; soll einen Sinn ergeben. (Bei der Bewertung spielen Schreibfehler keine Rolle.)		<input type="text"/>	1
11. Lassen Sie den Patienten die unten stehende Abb. Nachzeichnen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel richtig sind und die Überschneidungen ein Viereck bilden).		<input type="text"/>	1
<b>Total Punkte</b>		<input type="text"/>	von 30

## Anhang 7: Empfindungsfragebogen

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

(vorzugsweise vom Teilnehmer und Untersucher gemeinsam auszufüllen)

Untersucher:

Teilnehmer Name/Code: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Experiment/Behandlung: \_\_\_\_\_

Bereits Stimulationserfahrung: Nein  Ja  an bereits absolvierten Stimulationssitzungen: .....

Art der hier verwendeten Stimulation \_\_\_\_\_ Intensität \_\_\_\_\_ mA (wenn bekannt)

Elektrodengröße: Anode (wenn bekannt) \_\_\_\*\_\_\_ Kathode (wenn bekannt) \_\_\_\*\_\_\_ (Form \_\_\_\_\_)

andere \_\_\_\_\_

Teilnehmer:

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

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

<i>Im ..... Stimulationsblock habe ich folgendes wahrgenommen (Vom Teilnehmer auszufüllen, falls möglich, bitte Empfindungen separat auf zweitem Bogen für die jeweilige Elektrodenposition angeben):</i>				
	<i>Keine</i>	<i>Mild</i>	<i>Moderat</i>	<i>Stark</i>
Jucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wärme/Hitze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metallischer/Eisen- geschmack	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ermüdung/verringerte Aufmerksamkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

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

Dauer (mehrere Optionen erlaubt)

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

Wie stark haben diese Empfindungen Ihren allgemeinen Zustand beeinflusst?

- gar nicht     geringfügig     deutlich     stark       sehr stark

Ort der Empfindungen:

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

*Nach jeder Sitzung oder am Ende des gesamten Experiments erheben*

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

- [In der ersten Sitzung]:       echt       Placebo       Ich weiß es nicht

[In der zweiten Sitzung]: usw.

Untersucher:

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

---

---

---

---

---

Zusätzliche Kommentare:

---

---

---

---



## **V Danksagung**

Diese Arbeit wurde an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Würzburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. med. Daniel Zeller gilt mein besonderer Dank, für die Vergabe sowie Verwirklichung des interessanten Projektes und die damit verbundene stets konstruktive, kontinuierliche und freundliche Begleitung.

Frau Dr. Carine Nguemeni PhD danke ich herzlich für die stetige Zusammenarbeit voll Freundlichkeit und Professionalität.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe sowie den Mitarbeitern der Abteilung für Elektrophysiologie der Neurologischen Klinik gebührt eine besondere Wertschätzung bezüglich der Unterstützung insbesondere bei der Umsetzung von der Theorie in die Praxis.

Allen Versuchsteilnehmern danke ich für die investierte Zeit und Ihr Interesse an der Forschung.

Mein besonderer Dank gilt meiner kleinen und großen Familie, die mich in jeder Phase meines Studiums als auch während der Verwirklichung dieses Projektes mit Rückhalt sowie Geduld zu jeder Zeit und jeder auf seine eigene Art unterstützt hat.