

PLASTIZITÄT IM MOTORISCHEN SYSTEM:
FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄT UND DYNAMISCHE INTERAKTIONEN BEIM
ERLERNEN MOTORISCHER SEQUENZEN

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades

der Philosophischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität

zu Kiel

vorgelegt von

Inken Rothkirch geb. Tödt

Kiel

17.07.2018

Erstgutachterin: Prof.

Prof. Dr. Anya Pedersen

Zweitgutachter:

Prof. Dr. Christian Kaernbach

Tag der mündlichen Prüfung:

07.11.2018

Durch den Prodekan für Studium und Lehre,

Prof. Dr. Ulrich Müller, zum Druck genehmigt:

20.12.2018

Für Seb.

Sobald ein Zustand meisterlich gekonnt wird,
muss ein neuer erstrebt werden.

Friedrich Wilhelm Nietzsche (1844 – 1900) in *Nachgelassene Fragmente* (1883)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
Zusammenfassung	11
Vorbemerkung.....	20
1. Einleitung.....	21
2. Explizites und implizites motorisches Sequenzlernen	21
3. Experimentelle Untersuchung motorischen Sequenzlernens	22
3.1. Finger-Tapping Task	22
3.2. Serial Reaction Time Task	23
4. Die Phasen des motorischen Sequenzlernens auf behavioraler Ebene.....	25
4.1. Konsolidierung motorischer Sequenzen	26
4.1.1. Ableitung der Fragestellung zur Publikation „The impact of sleep on gaining insight. A systematic review and meta-analysis.”	27
4.1.2. Ableitung der Fragestellung zur Publikation „Does post-task declarative learning have an influence on early motor memory consolidation over day? An fMRI study.”	29
5. Motorisches Sequenzlernen auf neuronaler Ebene	31
6. Beeinträchtigt motorisches Sequenzlernen bei Patienten mit Bewegungsstörungen.....	33
6.1. Vorarbeiten zur Divergenz im neuronalen Netz bei Dystonien unterschiedlicher Ätiologie ...	34
6.2. Ableitung der Fragestellung zur Publikation „Dynamic causal modeling revealed dysfunctional effective connectivity in both, the cortico-basal-ganglia and the cerebello-cortical motor network in writers’ cramp.”	35
7. Einzelpublikationen	36
7.1. The impact of sleep on gaining insight. A systematic review and meta-analysis.....	37
7.2. Does post-task declarative learning have an influence on early motor memory consolidation over day? An fMRI study.....	63
7.3. Dynamic causal modeling revealed dysfunctional effective connectivity in both, the cortico-basal-ganglia and the cerebello-cortical motor network in writers’ cramp	84
8. Diskussion.....	115
8.1. Die Konversion implizit repräsentierter Gedächtnisinhalte zu explizitem Wissen am Beispiel von motorischen Sequenzlernaufgaben.....	115
8.2. Der Einfluss einer deklarativen Interferenzaufgabe auf die Konsolidierung prozedural gelernter motorischer Gedächtnisinhalte	118
8.3. Ein Vergleich der effektiven Konnektivität im motorischen Netz von Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zu gesunden Kontrollen während einer expliziten Finger-Tapping-Aufgabe	
120	
8.4 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung der Ergebnisse	125

Literaturverzeichnis.....	126
Danksagung	137
Lebenslauf	138

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Beispielstimuli aus dem SRTT.....	24
Abbildung 2. Darstellung des Number Reduction Task (NRT) am Beispiel eines Durchgangs ..	28
Abbildung 3. Neuronale Rahmenmodelle motorischen Lernens.....	32
Figure 1-1.Flowchart for literature search process	46
Figure 1-2. Results of Meta-analysis of dichotomized outcome variables.....	48
Figure 1-3. Results of meta-analysis of the estimated Cohen’s ds after transformation from odds ratios.	49
Figure 1-4. Results of meta-analysis of continuous outcome variables.	50
Figure 2-1. Experimental Design.....	68
Figure 2-2 Behavioral results of the SRTT	73
Figure 2-3 Significant regions in the group x time interaction in the sequence > baseline contrast	76
Figure 3-1. Experimental Design.....	90
Figure 3-2. Schematic illustration of the cerebellar and basal ganglia motor loops	95
Figure 3-3. Behavioral data for controls and patients.....	97
Figure 3-4. Statistical maps of the functional magnetic resonance imaging (fMRI) analysis	99
Figure 3-5. Statistical maps of the functional magnetic resonance imaging (fMRI) analysis of the finger-tapping task.....	100
Figure 3-6. Results of the Bayesian model selection	101
Figure 3-7.Effective connectivity in the motor network in Patients and controls	104

Abkürzungsverzeichnis

BOLD.....	Blood-oxygenation-level-dependent
CB	Cerebellum, Cerebellum
DCM.....	Dynamic Causal Modeling
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FTT	Finger-Tapping Task
GP	Globus Pallidus
HC	Healthy Control
ISI	Interstimulusintervall
M1	primärmotorischer Kortex
MA.....	Motorisches Adaptionlernen
MRT	Magnetresonanztomographie
MSL.....	Motorisches Sequenzlernen
NRT	Number Reduction Task
NVL	nonverbale Lerngruppe
NVLC.....	nonverbale Kontrollgruppe, nonverbale Kontrollgruppe
PU	Putamen
rCBF	cerebraler Blutfluss
SMA	Supplementärmotorisches Areal
SRTT.....	Serial Reaction Time Task
VL.....	Verbale Lerngruppe
VLC.....	Verbale Kontrollgruppe
WC.....	Writer's Cramp

Zusammenfassung

Vorbemerkung

Die vorliegende publikationsbasierte Dissertation befasst sich mit verschiedenen Aspekten des thematisch umfassenden Themengebietes des motorischen Sequenzlernens. Da die drei Einzelpublikationen dieser Arbeit in englischer Sprache abgefasst sind, werden diese hier nun gekürzt in deutscher Übersetzung wiedergegeben. Ich verweise an dieser Stelle auf die ebenfalls deutschsprachige, ausführliche Einführung in die Thematik und die Ableitung der Fragestellungen der Einzelpublikationen zu Beginn, sowie auf die Diskussion der Befunde am Ende der vorliegenden Arbeit.

Einführung und kurze Ableitung der Fragestellungen der Einzelpublikationen

Das Erlernen neuer motorischer Sequenzen ist ein alltagsrelevantes Thema und kann neurologisch erkrankte Patienten in ihrem Alltagsleben deutlich einschränken. Auf behavioraler Ebene lässt sich motorisches Sequenzlernen phänomenologisch in mehrere Phasen gliedern. (1) In der frühen Lernphase findet bei den ersten Ausführungen einer neu zu erlernenden Sequenz ein schneller Lernerfolg statt (Floyer-Lea & Matthews, 2005; Karni et al., 1995; King et al., 2016; Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002), der sich in den darauffolgenden Lerneinheiten abschwächt und sich nur noch in einer (2) langsameren Performanzverbesserung zeigt (langsame Lernphase) (Floyer-Lea & Matthews, 2005; Karni et al., 1995; Walker et al., 2002). (3) Wurde die Sequenz häufig genug wiederholt, kann diese automatisiert ausgeführt werden (Poldrack et al., 2005; Wu, Kansaku, & Hallett, 2004). (4) Zwischen zwei konsekutiven Lerneinheiten kann es zum einen ohne weitere aktive Auseinandersetzung mit dem Lernmaterial zu qualitativen Sprüngen in der Performanz der zu erlernenden Sequenz kommen. Dieser Prozess wird als Konsolidierung bezeichnet (Hotermans, Peigneux, Noordhout, Moonen, & Maquet, 2006; Kemény & Lukács, 2016; Press, Casement, Pascual-Leone, & Robertson, 2005; Robertson, Press, & Pascual-Leone, 2005) Zum anderen ist die erlernte Abfolge nach stattgefundenener Konsolidierung weniger anfällig für interferierende Einflüsse (Robertson, Pascual-Leone & Miall, 2004).

Einer der meist diskutierten Einflussfaktoren auf eine Performanzsteigerung prozeduraler motorischer Gedächtnisinhalte ist der Schlaf während der Konsolidierungsphase. Zunächst wurde in der Literatur der Effekt von Schlaf auf behavioraler Ebene untersucht. Diese

Bemühungen führten zu der Erkenntnis, dass Schlaf im Vergleich zum Wachzustand während der Konsolidierungsphase eine deutlichere Performanzsteigerung im Sinne einer erhöhten Geschwindigkeit und geringeren Fehlerrate beim Tippen einer Sequenz bewirkte (Fischer, Hallschmid, Elsner, & Born, 2002; Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004; Walker et al., 2003, 2002).

Das Erlernen einer motorischen Sequenz kann implizit oder explizit stattfinden. Beim impliziten Lernen ist sich die lernende Person nicht des Umstandes bewusst, dass sie lernt (Reber, 1967). Explizites Lernen hingegen findet in dem Wissen statt, sich eine neue Information oder, im Falle des motorischen Sequenzlernens, eine neue Fertigkeit anzueignen. Es ist jedoch durchaus möglich, dass eine Fertigkeit, die zunächst implizit erlernt wird, eine explizite Gedächtnisrepräsentation erlangt. Diese Umwandlung von implizitem in explizites Wissen wird als implizit-explizit Transformation bezeichnet. Diese kann zum einen direkt während der Ausführung der Fertigkeit auftreten oder nach einer Konsolidierungsphase. Ob eine implizit-explizit Transformation ebenfalls positiv von Schlaf beeinflusst wird, wie es bei der Konsolidierung impliziter oder expliziter Fertigkeiten der Fall sein kann, wurde von Wagner et al. untersucht (Wagner, Gais, Haider, Verleger & Born, 2004). Ihre Ergebnisse zeigten, dass signifikant mehr Probanden, die während der Konsolidierungsphase zwischen zwei Lerneinheiten geschlafen hatten, explizites Wissen über eine versteckte Regel innerhalb des genutzten Paradigmas erlangten als Probanden, die zwischen den Lerneinheiten wach geblieben waren. Es folgten weitere Studien zu dieser Fragestellung mit divergenten Ergebnissen. In einer Meta-Analyse zu diesem Thema haben wir diese Ergebnisse erläutert und diskutiert. Die Meta-Analyse ist in dem Abschnitt "Der Einfluss von Schlaf auf die Transformation implizit repräsentierter Gedächtnisinhalte in explizites Wissen" zusammengefasst.

Auch die zweite im Rahmen dieser Dissertation angefertigte Arbeit befasst sich mit dem Bewusstseinszustand während der Konsolidierungsphase. In dieser experimentellen Arbeit wird die Frage nach dem Einfluss einer deklarativen Interferenzaufgabe auf den Erfolg der Konsolidierungsphase im Sinne einer Performanzverbesserung einer prozeduralen Lernaufgabe bearbeitet. Sie lehnt sich dabei direkt an eine Studie von Brown und Robertson (2007) an. Diese stellten fest, dass das Erlernen einer Wortliste (deklarative Interferenzaufgabe) unmittelbar nach dem impliziten Erlernen einer motorischen Sequenz am Morgen zu einer verbesserten Performanz der Sequenz nach einer Konsolidierungsphase im Wachzustand am Abend führte. Verbrachten die Probanden diese Zeit schlafend, hatte das Erlernen der Wortliste keinen

Einfluss auf die Performanz der motorischen Sequenz nach der Konsolidierungsphase. Da es für diesen behavioralen Effekt bisher keine Korrelate auf neurologischer Ebene gibt, haben wir diese im Rahmen der zweiten Arbeit, die im Abschnitt "Der Einfluss einer deklarativen Interferenzaufgabe auf die Konsolidierung prozedural gelernter motorischer Gedächtnisinhalte" zusammenfasst wird, untersucht.

Wie bereits zu Beginn der Zusammenfassung dieser Dissertation angesprochen, ist das motorische Sequenzlernen bei vielen neurologischen Erkrankungen defizitär, was für die betroffenen Patienten zu einer erheblichen Alltagsbeeinträchtigung führen kann. Der Schreibkrampf ist eine fokale und aufgabenspezifische Form der Dystonie. Bei Patienten mit der einfachen Form dieser Erkrankung ist lediglich das Schreiben beeinträchtigt, bei der komplexen Form des Schreibkrampfes ebenfalls weitere feinmotorische Fertigkeiten. Von diesen können viele wie auch das Schreiben den sequenziellen motorischen Fertigkeiten zugeordnet werden. Die Ausführung dieser beeinträchtigten Tätigkeiten führt bei den Patienten zu einer Verkrampfung der betroffenen Hand, was zu einem Abbruch der Aufgabe führen kann. Die pathophysiologische Ursache dieser Erkrankung ist bisher weitestgehend unklar. Seit den 90er Jahren wurden viele bildgebende Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt, die jedoch keine eindeutige Ursache für das Zustandekommen der Symptomatik aufdecken konnten. Aggregiert man diese Befunde heute, kommt man zu der Annahme, dass es sich beim Schreibkrampf und vermutlich auch bei anderen Formen der Dystonie um eine Erkrankung des motorischen Netzes handelt, bei der es keine abgrenzbare Läsion einzelner Hirnstrukturen gibt. Die dritte Arbeit dieser Dissertation befasst sich nun erstmalig mit dem Vergleich der effektiven Konnektivität des motorischen Netzes bei Schreibkrampfpatienten im Vergleich zu der gesunder Kontrollprobanden. Diese Arbeit ist in dem Abschnitt "Ein Vergleich der effektiven Konnektivität im motorischen Netz von Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zu gesunden Kontrollen während einer Finger-Tapping-Aufgabe" dargestellt.

Es folgen nun die Zusammenfassungen der Einzelarbeiten, die im Rahmen dieser Dissertation angefertigt wurden in deutscher Fassung. Die Originalarbeiten sind der Dissertation in Manuskriptform zu entnehmen und wurden zum Teil bereits in Fachzeitschriften veröffentlicht. Die Veröffentlichungsstellen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung in der Vormerkung der Dissertation.

Der Einfluss von Schlaf auf die Transformation implizit repräsentierter Gedächtnisinhalte in explizites Wissen

In der Arbeit "The impact of sleep on gaining inside. A systematic meta-analysis." gehen wir der Frage nach, ob sich Schlaf zwischen zwei Lernphasen positiv auf die implizit-explizit Transformation prozeduraler Gedächtnisinhalte auswirkt. Die Arbeit erfüllt die PRISMA-Kriterien (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009).

Methoden

Zur Identifikation geeigneter Studien haben wir die Datenbanken PubMed, U.S. National Library of Medicine, Web of Science und PsychInfo anhand spezifischer Schlagwörter durchsucht und die daraus resultierenden Studien systematisch auf Ihre Eignung hin untersucht. Ein Paradigma galt dabei als passend, wenn es eine prozedurale Lernaufgabe, mit einer zu Beginn der Durchführung für die Probanden versteckten deklarativen Regel, enthält. Zudem musste das Paradigma zu zwei durch eine Konsolidierungsphase voneinander getrennten Zeitpunkten erhoben worden sein. Neben einer Gruppe, die während der Konsolidierungsphase geschlafen hat, musste die Studie außerdem mindestens eine adäquate Kontrollgruppe mit Probanden im Wachzustand untersucht haben, um einen unmittelbaren Vergleich zwischen tag- und nachtgebundener Konsolidierung zu erhalten. In einigen der eingeschlossenen Studien wurde die implizit-explizit Transformation über ein dichotomes Maß operationalisiert ($n = 4$). Hier haben die Autoren zwischen Probanden, die explizites Wissen über die versteckte Regel innerhalb der Aufgabe erlangt haben, und denen, die dies nicht konnten, unterschieden. In anderen Studien ($n = 9$) wurde ein kontinuierliches Maß für die implizit-explizit Transformation genutzt. Als Effektstärke wählten wir abhängig von der Skala der erhobenen abhängigen Variable Cohen's d oder das Odds Ratio. Letztere wurden zur Vergleichbarkeit der Studien untereinander zusätzlich in Cohen's d transformiert. Zur Aggregation der Studien haben wir ein gewichtetes Odds Ratio sowie Cohen's d berechnet. Zusätzlich haben wir ein aggregiertes Cohen's d über alle die Studien hinweg berechnet, einschließlich der aus den Odds Ratios transformierten Effektstärken.

Ergebnisse

Für die Meta-Analyse legten wir insgesamt einen Alpha-Fehler von 5% zugrunde und adjustierten für die einzelnen in den Methoden beschriebenen Testverfahren nach Bonferroni. Die Meta-Analyse ergab kein signifikantes Ergebnis für das aggregierte Odds Ratio. Das gemittelte Cohen's d über die Studien mit einem kontinuierlichen Maß wurde hingegen

signifikant. Eine Analyse über alle 13 Studien basierend auf allen Effektstärken ergab eine lediglich auf nicht korrigiertem Alpha-Niveau signifikante Teststatistik.

Diskussion

Insgesamt konnten wir in der Meta-Analyse zeigen, dass Schlaf während der Konsolidierung einer prozeduralen Aufgabe mit einer verborgenen deklarativen Regel die Wahrscheinlichkeit erhöht, Einsicht in die verborgene Regel zu erlangen. Insbesondere zeigte sich der positive Einfluss von Schlaf auf die Regelextraktion, wenn das explizite Wissen mit einem kontinuierlichen Maß erhoben wurde. Auf Grund dieses Ergebnisses vermuten wir, dass die Einsicht in die Lösung eines bisher unbekanntes Problems einem kontinuierlichen Wachstum unterliegt und stellen damit die Vermutung einer plötzlichen und punktuellen Einsicht in eine verborgene Regel infrage.

Der Einfluss einer deklarativen Interferenzaufgabe auf die Konsolidierung prozedural gelernter motorischer Gedächtnisinhalte

Die Arbeit mit dem Titel „Does post-task declarative learning have an influence on early motor memory consolidation over day? A fMRI study.“ führt die Arbeit früherer Studien fort, die die Bedeutung der kurzen Phase unmittelbar im Anschluss an einen Lernprozess auf die Konsolidierung der prozeduralen motorischen Gedächtnisspur untersuchten. In dieser frühen Phase nach dem initialen Erlernen sind motorische Fertigkeiten tatsächlich hochgradig vulnerabel gegenüber Interferenzen (Walker, Brakefield, Hobson & Stickgold, 2003). So können bestimmte spezifische Interferenzaufgaben wie das Erlernen einer Wortliste, einer in hohem Maße deklarativen Aufgabe, innerhalb dieser frühen Konsolidierungsphase die motorische Performanz nach einem verstrichenen Zeitintervall verbessern. Dies wird als Hinweis einer erfolgreichen Konsolidierung der prozeduralen Fertigkeit interpretiert (Brown & Robertson, 2007).

Methoden

Mithilfe funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) haben wir den Einfluss verschiedener Interferenzaufgaben direkt nach dem initialen impliziten Erlernen einer motorischen Sequenz auf die frühe Konsolidierungsphase dieser untersucht. Als Paradigma für implizites motorisches Sequenzlernen verwendeten wir den Serial Reaction Time Task (SRTT) in einer Abwandlung der ursprünglichen Version von Nissen und Bullemer (1989). Alle Probanden führten morgens um 8.00 Uhr den SRTT durch und wurden dann randomisiert einer

von fünf Gruppen zugeordnet, in der entweder keine weitere Aufgabe, eine deklarative oder eine weitere prozedurale Interferenzaufgabe ausführt wurde: (1) Die erste Gruppe erlernte als Interferenzaufgabe eine Wortliste ($n = 12$), während (2) die zweite Gruppe als direkte Kontrollgruppe zu dieser fungierte und Vokale in sinnfreien Buchstabenfolgen zählte ($n = 14$). Bei dieser Aufgabe handelt es sich um eine eher prozedurale Aufgabe mit hoher Aufmerksamkeitsbeanspruchung. Neben diesen beiden Gruppen, deren Interferenzaufgaben auf lexikalischem Material basierte, schlossen wir zwei weitere Gruppen ein, deren Interferenzaufgaben aus figuralem Material bestanden: (3) Die Experimentalgruppe spielte ein Memory-Spiel ($n = 13$), während (4) die direkte Kontrollgruppe figurale Zielreize unter ebenfalls figuralen Distraktoren zählte ($n = 12$). Die Idee für den Einschluss dieser beiden Gruppen rührte von der Überlegung der Verallgemeinerung des deklarativen Lernmaterials her, da der positive Effekt einer Interferenzaufgabe auf behavioraler Ebene bisher lediglich basierend auf lexigraphischem Material gezeigt werden konnte. Sollte dieser Effekt jedoch universeller Natur sein, sollte er sich bei jeder Lernaufgabe mit starker deklarativer Komponente zeigen. Um ausschließen zu können, dass lediglich die Ausführung einer beliebigen Zweitaufgabe einen Effekt auf die frühe Konsolidierungsphase motorischer Gedächtnisinhalte hat, schlossen wir (5) eine Gruppe ein, die keine weitere Aufgabe nach dem SRTT ausführte ($n = 15$). Am Abend um 20.00 Uhr führten erneut allen Probanden den SRTT aus. Die Durchführung der motorischen Aufgabe erfolgte zu beiden Messzeitpunkten im MRT Scanner. Basierend auf den Ergebnissen von Brown und Robertson (2007) vermuteten wir eine stärkere Verbesserung der motorischen Performanz nach der Konsolidierungsphase in der Gruppe, die die Wortliste gelernt hat (Gruppe 1), im Vergleich zu ihren beiden Kontrollgruppen (Gruppen 2 und 5) sowohl auf behavioraler als auch auf neurophysiologischer Ebene. Eine eventuelle Verbesserung in der prozeduralen Performanz war auch in der Gruppe mit dem Memory-Spiel (Gruppe 3) denkbar, wiederum im Vergleich zu den beiden entsprechenden Kontrollgruppen (Gruppen 4 und 5).

Ergebnisse

Auf behavioraler Ebene zeigte sich ein sequenzspezifischer Lerneffekt im SRTT durch eine stärkere Abnahme der Reaktionszeiten auf die sequenziellen als auf die randomisierten Stimuli während eines initialen Lernens. Diesen Effekt konnten wir über alle Probanden hinweg zeigen, jedoch konnten wir keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen. Auf neurophysiologischer Ebene ergab sich eine Interaktion zwischen der Gruppe, die die Wortliste gelernt hat, und deren beiden Kontrollgruppen und den beiden Testzeitpunkten. Das BOLD-

Signal, ein indirektes Maß für die neuronale Aktivität, zeigte eine Abnahme im ipsilateralen Cerebellum und dem supplementärmotorischen Areal für die Gruppe mit der Wortliste als Zweitaufgabe nach der Konsolidierungsphase im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen. Für die Gruppen mit dem figuralen Lernmaterial ergaben sich keine neurophysiologischen Veränderungen durch die Konsolidierung im motorischen Netz.

Diskussion

Da wir auf behavioraler Ebene den Effekt der deklarativen Interferenzaufgabe auf die Konsolidierung der implizit gelernten Sequenz nicht replizieren konnten (Brown & Robertson, 2007), können wir die Abnahme in der neuronalen Aktivierung nur unter Vorbehalt als eine Entlastung des motorischen Netzes nach der Konsolidierungsphase interpretieren. Für das Fehlen des Effektes auf Verhaltensebene können verschiedene methodische Aspekte ursächlich sein. So werden in der von uns durchgeführten Version des SRTT deutlich weniger Wiederholungen der Sequenz pro Durchgang von den Probanden getippt, was zu einer instabileren impliziten Repräsentation der Sequenz führen kann. Des Weiteren ist die von uns erhobene Stichprobengröße deutlich geringer als die in der Vorgängerstudie, was zu einer geringeren statistischen Power führt. Um den entlastenden Effekt der deklarativen Zweitaufgabe auf die taggebundene Konsolidierung zweifelsfrei auf die Abkopplung des deklarativen Aspektes von dem SRTT zurückführen zu können, ist eine Replikation des Effektes, den Brown und Robertson postuliert haben, notwendig.

Ein Vergleich der effektiven Konnektivität im motorischen Netz von Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zu gesunden Kontrollen während einer Finger-Tapping Aufgabe

Schreibkrampf ist eine fokale aufgabenspezifische Form der Dystonie charakterisiert durch andauernde oder wiederkehrende Muskelkontraktionen während des Schreibens mit der dominanten Hand. Beim idiopathischen Schreibkrampf gibt es zahlreiche neurophysiologische und experimentell-bildgebenden Untersuchungen, deren Ergebnisse darauf hindeuteten, dass eine funktionelle Fehlanpassung des sensomotorischen Systems vorliegt, bei der sowohl die kortiko-cerebelläre (Bradnam, Graetz, McDonnell, & Ridding, 2015; Gallea et al., 2018) als auch die kortiko-striatale Schleife (Ibáñez, Sadato, Karp, Deiber, & Hallett, 1999; Islam et al., 2009; Oga et al., 2002; Wu et al., 2010) betroffen sind. Da es unseres Wissens nach bisher keine Studien gibt, die die effektive Konnektivität innerhalb des gesamten motorischen Netzwerkes bei Schreibkrampfpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei einer motorischen Aufgabe, die keine dystonen Symptome hervorruft, gibt, haben wir uns dieser

Aufgabenstellung gewidmet. Dabei legten wir unseren Fokus insbesondere auf Abweichungen in der Konnektivität innerhalb der kortiko-cerebellären und der kortiko-striatalen Schleife.

Methoden

Wir ließen eine Gruppe Schreibkrampfpatienten ($n = 15$) und gesunde, altersangepasste Kontrollprobanden ($n = 18$) im MRT Scanner eine Finger-Tapping Aufgabe mit der linken, nicht-dominanten und klinisch nicht betroffenen Hand ausführen. Neben der Analyse der funktionellen Konnektivität untersuchten wir mit Dynamic Causal Modeling (DCM) die effektive Konnektivität, die die kausalen Einflüsse der Hirnregionen untereinander innerhalb eines vordefinierten Netzwerkes beschreibt. Aufgrund früherer Studien zur neuronalen Aktivität bei ähnlichen Aufgaben, wählten wir als Regionen des motorischen Netzwerkes kontralateral den primärmotorischen Kortex (M1), das supplementärmotorische Areal (SMA), den Globus Pallidus (GP), das Putamen (PU) und ipsilateral das Cerebellum (CB).

Ergebnisse

Die Auswertung der Verhaltensdaten ergab keine Unterschiede zwischen Patienten und Probanden. In der funktionellen Bildgebung zeigte sich eine Unteraktivierung in der SMA, dem PU und dem GP. Durch das DCM wurde eine identische Struktur des motorischen Netzwerkes bei Patienten und Kontrollen identifiziert, wobei sich innerhalb dieses Netzwerkes Unterschiede in der effektiven Konnektivität zeigte, die sowohl der kortiko-cerebellären als auch der kortiko-striatalen Schleife zuzuordnen sind. Beispielsweise ergab sich eine schwächere Inhibition des Globus Pallidus über den primärmotorischen Kortex und eine starke bidirektionale fazilitierende (erregende) Konnektivität zwischen dem Putamen und dem Cerebellum, sowie von dem Cerebellum auf den primärmotorischen Kortex.

Diskussion

In der von uns genutzten Methode des DCM zur Untersuchung der effektiven Konnektivität im motorischen Netzwerk bei Schreibkrampfpatienten hatten wir die Möglichkeit, die Konnektivitäten zwischen den beteiligten Regionen bidirektional zu untersuchen. Dies gibt uns eine differentielle Sicht auf pathophysiologische Ursachen des Schreibkrampfes, die anhand anderer Methoden wie der strukturellen und funktionellen Konnektivität nicht möglich ist. Insgesamt konnten wir bei den Schreibkrampfpatienten abweichende Konnektivitäten in der kortiko-cerebellären und der kortiko-striatalen Schleife feststellen, die im Einklang stehen mit

bereits publizierten Befunden (unter anderen: Delmaire et al., 2009; Gallea et al., 2018; Hinkley et al., 2013; Simonyan, Cho, Sichani, Rubien-Thomas & Hallett, 2017).

Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation werden systematisch drei Aspekte des motorischen Sequenzlernens untersucht: Die initiale Lernphase anhand einer expliziten Finger-Tapping Aufgabe, die frühe Konsolidierungsphase bei Wachheit unter Einfluss verschiedener Interferenzaufgaben und der Einfluss der frühen schlafgebundenen Konsolidierung auf die Transformation impliziten in explizites Wissen. Ausgangspunkt für die Fragestellungen ist das Rahmenmodell des motorischen Sequenzlernens auf behavioraler Ebene (Floyer-Lea & Matthews, 2005; Karni et al., 1995; King et al., 2016; Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002, Wu, Kansaku, & Hallett, 2004) und Befunde zur funktionellen Konnektivität innerhalb des beteiligten neuronalen Netzwerkes (Doyon & Benali, 2005; Hardwick, Rottschy, Miall, & Eickhoff, 2013; Hikosaka, Nakamura, Sakai, & Nakahara, 2002). In der dritten Studie konnte die effektive Konnektivität innerhalb des motorischen Netzwerkes bei Schreibkrampfpatienten während einer expliziten Finger-Tapping Aufgabe im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden charakterisiert werden. Es zeigte sich, dass in der kortiko-cerebellären und kortiko-striatalen Schleife bei dieser Erkrankung des motorischen Netzes spezifische Änderungen in der Konnektivität hervorgerufen werden, die mit früheren Befunden der funktionellen Konnektivität im Einklang stehen. Die zweite Arbeit untersucht die frühe Konsolidierungsphase einer implizit erlernten motorischen Sequenz und zeigt die Interaktion der deklarativen und prozeduralen Gedächtnissysteme mit der Konsolidierung und wie diese Interaktion durch die Hinzunahme einer Interferenzaufgabe manipuliert werden kann. Die erste Arbeit beleuchtet in einer Meta-Analyse die Transformation implizit erworbener Fertigkeiten in explizites Faktenwissen durch schlafgebundene Konsolidierung. Dabei wurde die implizit-explizit Transformation nicht ausschließlich, aber unter besonderer Berücksichtigung des motorischen Sequenzlernens untersucht. Die Analyse ergab Hinweise für schlafgebundene Konsolidierungsprozesse im Sinne eines kontinuierlichen, qualitativen Wandels von implizit gelernten Informationen hin zu explizitem Wissen, die auch bei motorischem Sequenzlernen eine Rolle spielen könnten.

Vorbemerkung

Bei der vorliegenden kumulativen Dissertation handelt es sich um eine verkürzte Darstellung meiner Forschungsergebnisse. Eine ausführliche Darstellung der Forschungsarbeiten findet sich in den bereits veröffentlichten oder zur Veröffentlichung vorgesehenen Artikeln in folgenden Fachzeitschriften:

1. Rothkirch, I., Pawlitzki, E., Witt, K. (2018). The impact of sleep on gaining insight. A systematic review and meta-analysis. *Zur Veröffentlichung vorgesehen*
2. Rothkirch, I., Wolff, S., Margraf, N. G., Pedersen, A., & Witt, K. (2018b). Does Post-task Declarative Learning Have an Influence on Early Motor Memory Consolidation Over Day? An fMRI Study. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00280>
3. Rothkirch, I., Granert, O., Knutzen, A., Wolff, S., Gövert, F., Pedersen, A., ... Witt, K. (2018a). Dynamic causal modeling revealed dysfunctional effective connectivity in both, the cortico-basal-ganglia and the cerebello-cortical motor network in writers' cramp. *NeuroImage: Clinical*, 18, 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.015>

Die Arbeiten sind in Manuskriptform Kern dieser Dissertation. Die wichtigsten Ergebnisse der einzelnen Publikationen sind unmittelbar folgend in der Diskussion in deutscher Sprache dargelegt.

1. Einleitung

Die wissenschaftliche Grundlage aller Forschungsfragen rund um das Konzept des motorischen Lernens, wie wir es heute kennen, wurde zu Beginn der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts durch eine intensive Auseinandersetzung mit dem Thema geschaffen. Lernen im Allgemeinen wird heute sehr breit definiert und umfasst somit eine Vielzahl unterschiedlicher Zweige, deren Definitionsbereich mit zunehmender Spezialisierung immer enger gefasst werden kann. In der Einleitung dieser Arbeit soll zunächst der thematische Schwerpunkt des motorischen Sequenzlernens eingegrenzt, die für das Verständnis relevanten Kernkonzepte definiert und bestehende Modelle auf behavioraler und neuronaler Ebene eingeführt und erklärt werden. Im Anschluss daran finden sich die drei Einzelarbeiten, die im Rahmen dieser Dissertation angefertigt wurden und die abschließend im Kontext des motorischen Lernens diskutiert werden sollen.

Die Bedeutsamkeit des motorischen Sequenzlernens (MSL) und damit die Rechtfertigung meines Forschungsschwerpunktes auf diesem, ergeben sich unmittelbar aus der Alltagsrelevanz motorisch sequenzieller Fertigkeiten. MSL findet immer dann statt, wenn motorische Fertigkeiten erworben und angewendet werden, die sich als Anreihung von Segmenten (= Einzelbausteine der Sequenz) zu einem Ganzen (= gesamte Sequenz) zusammenfügen lassen. Die Alltagsbeispiele sind sehr vielfältig. Einige Beispiele aus unterschiedlichen Lebensbereichen sind das Erlernen eines Musikstückes auf einem Instrument, Fahrradfahren und viele weitere Sportarten, sowie unzählige Aktivitäten im Bereich der Hausarbeit wie Eier trennen oder eine Schraube mit einem Schraubendreher montieren. Dabei erlernen wir diese Fertigkeiten schrittweise durch Übung und Interaktion mit unserer Umwelt (Doyon, Penhune, & Ungerleider, 2003). Zur experimentellen Untersuchung sequenzieller Fertigkeiten stehen heute verschiedene Paradigmen zur Verfügung, mit denen sowohl implizites als auch explizites Sequenzlernen betrachtet werden kann. Im folgenden Kapitel werden die Kernkonzepte des impliziten und expliziten Lernens kurz dargelegt (Kapitel 2), gefolgt von den experimentellen Möglichkeiten zur Untersuchung motorischen Sequenzlernens (Kapitel 3).

2. Explizites und implizites motorisches Sequenzlernen

Der Begriff des impliziten Lernens geht zurück auf Reber, der diesen Ende der 60er Jahre definierte und prägte (Reber, 1967). Demnach ist implizites Lernen zum einem dadurch charakterisiert, dass in der Regel eine relativ komplexe Stimuluskonfiguration inzidentell (=

ohne gezielte Absicht) gelernt wird und zum anderen zu abstraktem Wissen führt, das häufig nur schwer oder gar nicht verbalisiert werden kann (Dienes & Berry, 1997). Der Begriff des expliziten Lernens beschreibt hingegen einen intentionalen (= bewusst gesteuerten) Lernvorgang und steht somit dem impliziten Lernen scheinbar konträr gegenüber. Allerdings wird in der Literatur die Abgrenzung zwischen implizitem und explizitem Lernen immer wieder diskutiert (Shanks & St. John, 1994; Destrebecqz & Cleeremans, 2001; Cleeremans, Destrebecqz and Boyer, 1998). An dieser Stelle verweise ich auf die zitierte Literatur. Als Arbeitsdefinitionen für implizites und explizites Lernen wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit auf die Abgrenzung zwischen unbewusstem, nicht verbalisierbarem und bewusstem, verbalisierbarem Lernen Bezug genommen.

3. Experimentelle Untersuchung motorischen Sequenzlernens

Zur standardisierten Untersuchung von MSL in experimentellen Settings wurden in der Vergangenheit verschiedene Paradigmen herangezogen. Eine der Einzelpublikationen, die im Rahmen dieser Dissertation entstanden sind, hat einen *Finger-Tapping Task* (FTT) als Paradigma für explizites Sequenzlernen genutzt, um Unterschiede im neuronalen motorischen Netzwerk zwischen Schreibkrampfpatienten und gesunden Kontrollen zu untersuchen. In einer weiteren Einzelpublikation wurde der *Serial Reaction Time Task*, im Folgenden abgekürzt mit SRTT, genutzt, um die an den Tag gebundene Konsolidierung, bei der die Zeit zwischen zwei Lerndurchgängen in wachem Zustand verbracht wird, bei implizitem motorischen Sequenzlernen zu untersuchen. Eine detaillierte Beschreibung der Paradigmen mit der Auflistung der verwendeten Aufgabenparameter ist dem Methodenteil der jeweiligen Publikation zu entnehmen. Im Folgenden werden die Grundkonzepte der Paradigmen und relevante Vorarbeiten für das Verständnis der im Rahmen dieser Promotion entstandenen Publikationen vorgestellt.

3.1. Finger-Tapping Task

Die Klasse der *Finger-Tapping Tasks* umfasst eine Vielzahl an Varianten von Aufgaben, bei denen mit einem oder mehreren Fingern der linken, rechten Hand oder beiden Händen eine sich wiederholende motorische Sequenz ausgeführt wird. Je nach Anzahl der eingebundenen Finger variiert der Komplexitätsgrad der Aufgabe. Der Vorteil dieser in der Regel recht einfachen

Aufgaben liegt darin, dass sie sowohl von gesunden, aber auch von neurologisch erkrankten Menschen durchgeführt werden können. Die von uns genutzte Variante des FTT wurde von allen Probanden monomanual mit der linken Hand computergestützt durchgeführt. Die zu tippende Sequenz umfasste fünf Tastendrucke (5-2-4-3-5) auf einer Computertastatur, wobei jedem der vier Finger der linken Hand eine der Zahlen von 2 bis 5 zugeordnet war. Die Aufgabe wurde in einem Block-Design durchgeführt, das heißt, dass die Abfolge 30 Sekunden tippen gefolgt von 30 Sekunden Pause in 15 Blöcken wiederholt wurde.

3.2. Serial Reaction Time Task

Eines der meistgenutzten Paradigmen zur experimentellen Untersuchung von MSL ist der SRTT. Dieser wurde erstmals 1987 von Nissen und Bullemer durchgeführt und seither in vielen Abwandlungen der Originalversion immer wieder zur Untersuchung von MSL eingesetzt. Es handelt sich hierbei, ebenso wie bei dem FTT, um eine Aufgabe mit einer relativ geringen motorischen Anforderung und dem Fokus auf dem Erlernen neuer sequenzieller motorischer Abläufe. Der SRTT ist eine computerbasierte Aufgabe, bei der auf dem Monitor horizontal vier mögliche Stimuluspositionen angeordnet sind, wobei immer ein Stimulus visuell hervorgehoben wird, auf den die Versuchsperson so schnell und akkurat wie möglich durch Tastendruck mit dem korrespondierenden Finger der linken oder rechten Hand reagieren soll (Abbildung 1A). Nach dem Tastendruck wird dann das nächste Kästchen hervorgehoben, auf das wiederum reagiert werden soll. Dabei werden die Stimuli in einer bestimmten sequenziellen Reihenfolge dargeboten, wobei die Sequenzlänge über die Studien hinweg variiert. Ursprünglich umfasst die Sequenz 10 Items (Nissen & Bullemer, 1987), allerdings dominieren mittlerweile SRTTs mit 8- und 12-elementigen Sequenzen (vergleiche beispielsweise Borragán, Slama, Destrebecqz, & Peigneux, 2016; Brown & Robertson, 2007; Hallgató, Györi-Dani, Pekár, Janacsek, & Nemeth, 2013; Nemeth et al., 2010). Neben den sequenziellen werden auch blockweise randomisierte Stimuli dargeboten, also Stimuli, die keiner festen Sequenz folgen, sondern eine zufällige Abfolge der Ziffern „1“ bis „4“ bilden. Erlangt ein Proband eine implizite Repräsentation der Sequenz, werden die Reaktionszeiten im Verlauf der Aufgabe auf sequenzielle Stimuli kürzer. Auch für randomisierte Stimuli kommt es zu einer Abnahme in den Reaktionszeiten, da es mit fortschreitender Durchführung auch zu einer Gewöhnung an die Aufgabe und damit zu einem unspezifischen Übungseffekt kommt. Gemessen wird das Sequenzwissen dann zumeist über die Differenz der Reaktionszeiten für sequentielle im Gegensatz zu den randomisiert dargebotenen Stimuli (Nissen & Bullemer, 1987; Willingham & Goedert-Eschmann, 1999; Willingham, Nissen & Bullemer, 1989). Von erfolgreich

stattgefundenen Sequenzlernen wird ausgegangen, wenn die Probanden eine signifikant verkürzte Reaktionszeit bei Darbietung sequentieller im Vergleich zur Darbietung randomisierter Stimuli zeigen (Robertson, 2007) (Abbildung 1C). In der zweiten im Rahmen dieser Dissertation angefertigten Arbeit haben die Probanden den SRTT mit der nicht-dominanten linken Hand durchgeführt. Die optischen Stimuli (1-4) waren den vier Fingern (exklusive Daumen) der linken Hand zugeordnet. Dabei stand die „1“ für den Zeige-, die „2“ für den Mittel-, die „3“ für den Ring- und die „4“ für den kleinen Finger (Abbildung 1A). Die Sequenz lautete „2-4-1-2-3-1-4-2-1-3-4-3“. Das Interstimulusintervall betrug 800 ms, d.h. es wurde unabhängig vom Tastendruck der Versuchspersonen nach spätestens 800 ms der nächste Stimulus dargeboten. Reagierten die Probanden schneller als 800 ms, erlosch das grüne Kästchen unmittelbar nach dem Tastendruck und es wurden bis zum Ablauf der 800 ms und dem Erscheinen des nächsten Stimulus die vier grauen Kästchen gezeigt. Im Anschluss an jeden Block, der aus 24 randomisierten, 48 sequenziellen (2 Mal die 12er Sequenz) und erneut 24 randomisierten Stimuli bestand, schloss sich eine 28-sekündige Pause an. Der Task bestand aus insgesamt 6 Blöcken pro Testzeitpunkt.

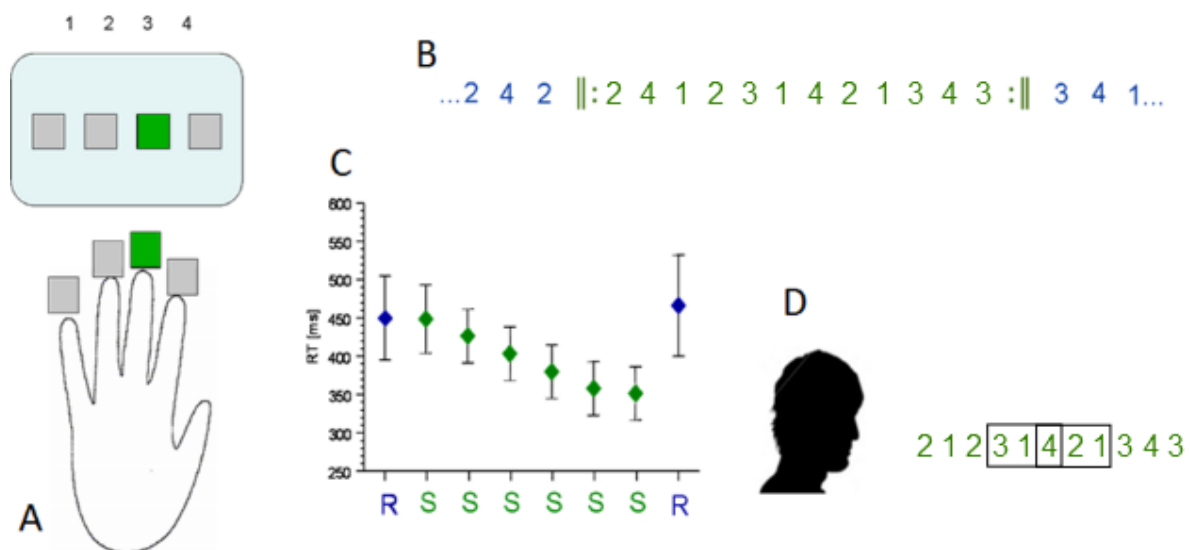


ABBILDUNG 1. BEISPIELSTIMULI AUS DEM SRTT

(A) zeigt die vier horizontal auf dem Monitor angeordneten möglichen Stimuluspositionen und die korrespondierenden Fingerpositionen. (B) beschreibt die Abfolge der Stimuli, hier in einer 12 item Sequenz. (C) zeigt die Reaktionszeiten auf zufällige Stimuli (R) und auf sequentielle Stimuli (S). Dabei findet sich ein signifikanter Anstieg, wenn die sequentielle Anordnung der Stimuli in die zufällige Anordnung wechselt. In (D) ist die Befragung nach dem Test dargestellt, der Proband referiert von 2 Triplets (im Kasten dargestellt), welche sich in der Sequenz finden (siehe Teil B)

Im Falle einer impliziten sequentiellen Lernaufgabe wird im Anschluss an die Durchführung in der Regel geprüft, inwieweit die gelernte Sequenz den Probanden explizit zugänglich geworden ist. Der explizite Wissenserwerb von zuvor implizit gelernten Inhalten wird im Folgenden als implizit-explizit Transformation bezeichnet und ist Forschungsgegenstand der ersten Publikation, die im Rahmen dieser Dissertation entstanden ist (Rothkirch et al., *under Review*). Im Falle des SRTT kann diese Transformation mit Hilfe verschiedener Verfahren untersucht werden. Zum einen können die Probanden nach der Aufklärung über die Struktur des Task mit der Bitte zur freien Reproduktion der gelernten Sequenz ohne weitere Vorgaben zu einem sogenannten „free recall“ angeregt werden (Abbildung 1D). Diese Wiedergabe kann entweder mündlich oder schriftlich stattfinden (Willingham & Goedert-Eschmann, 1999; Willingham et al., 1989). Neben diesem *Free Recall Task* kann durch *Recognition Tasks* ein Wiedererkennen drei konsekutiver Positionen der gelernten Sequenz und das Ausmaß der Sicherheit, mit der das Triplet wiedererkannt wurde, untersucht werden (Destrebecqz & Cleeremans, 2001). Eine dritte Möglichkeit, die gleichzeitig ein methodisches Bindeglied zwischen den beiden bereits vorgestellten Tasks darstellt, ist der *Generation Task*, bei dem die Probanden darum gebeten werden, nach Vorgabe einer Position aus der gesuchten Sequenz die folgerichtig nächste Position zu generieren, beziehungsweise vorherzusagen (Fischer, Drosopoulos, Tsen, & Born, 2006; Willingham et al., 1989).

Haider und Rose (2007) postulieren, dass 10 bis 70% aller Probanden explizites Wissen aus zuvor implizit gelernten Inhalten bei der Durchführung von Lernparadigmen wie dem SRTT oder dem Number reduction task (Wagner, Gais, Haider, Verleger, & Born, 2004) erlangen. Diese Art der Reorganisation des Wissens von einer impliziten zu expliziten Repräsentation erlaubt den Probanden eine qualitative Performanzänderung, operationalisierbar beispielsweise durch eine signifikante Verringerung in den Reaktionszeiten auf sequenzielle Stimuli.

4. Die Phasen des motorischen Sequenzlernens auf behavioraler Ebene

Aus der empirischen Beobachtung heraus, dass MSL untersucht durch standardisierte Paradigmen einen immer ähnlichen temporalen Ablauf zeigt, entwickelte sich ein Lernmodell, nach dem das Erlernen motorischer Fertigkeiten in Phasen eingeteilt wird. (1) In der frühen oder schnellen Phase des Lernens, die bereits innerhalb der ersten Trainingseinheit stattfindet, wird ein erheblicher Lernfortschritt erzielt, der messbar ist in einer signifikanten Steigerung der

behavioralen Performanz (Floyer-Lea & Matthews, 2005; Karni et al., 1995; King et al., 2016; Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002). Mit dieser Phase des MSL befassen sich auch die zweite und dritte im Rahmen dieser Dissertation angefertigten Arbeiten. (2) Die späte oder langsame Phase erfolgt dann über mehrere konsekutive Trainingseinheiten, bei der sich eine im Vergleich zur initialen Phase langsamere Performanzsteigerung zeigt (Floyer-Lea & Matthews, 2005; Karni et al., 1995; Walker et al., 2002). (3) Wurde eine motorische Sequenz hinreichend häufig wiederholt, kann diese auch mit einer relativ geringen kognitiven Kontrolle im Sinne von Aufmerksamkeitsfokussierung korrekt ausgeführt werden. Diese Phase der MSL wird als Automatisierung bezeichnet und kann mit Hilfe von Dual-Task-Paradigmen untersucht werden (Poldrack et al., 2005; Wu, Kansaku, & Hallett, 2004). (4) Die letzte Phase wird als Retention bezeichnet, bei der die motorische Fertigkeit langfristig gespeichert wird und ohne weiteres Üben der Sequenz erneut ausgeführt werden kann (Romano, Howard, & Howard, 2010; Savion-Lemieux & Penhune, 2005).

Neben diesen Phasen wird in der Literatur die Phase der Konsolidierung beschrieben. Dieses Phänomen wurde bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Müller und Pilzecker (1900) berichtet unter dem Begriff der Perseverations-Konsolidierungshypothese des Gedächtnisses, ohne dass sie sich dabei ausschließlich auf die Konsolidierung von prozeduralen Gedächtnisinhalten bezogen haben, sondern allgemein von der Konsolidierung von prozeduralen und deklarativen Inhalten sprechen. Diese Hypothese ist auch 100 Jahre später zu Beginn des 21. Jahrhunderts noch Gegenstand aktueller Forschung und wird unter Berufung auf Müller und Pilzecker erneut beschrieben unter anderem bei Lechner, Squire und Byrne (1999) und McGaugh (2000). Ursprünglich bezieht sich der Begriff der Konsolidierung auf den Prozess der Stabilisierung von Gedächtnisinhalten, bei der eine gerade gelernte Information resistent wird gegenüber störenden Einflüssen wie beispielsweise interferierende neuere Informationen (Müller und Pilzecker, 1900). Da das Konzept der Konsolidierung ein zentrales Element in zwei der im Rahmen dieser Dissertation angefertigten Publikationen ist, werden im Folgenden die für das Verständnis der Publikationen notwendigen Erkenntnisse dargestellt.

4.1. Konsolidierung motorischer Sequenzen

In den 1990er Jahren wurde die Konsolidierungshypothese wieder intensiv aufgegriffen und verschiedenste Einflussfaktoren auf den Erfolg der Gedächtniskonsolidierung diskutiert. In Bezug auf prozedurales Lernen, was das Erlernen motorischer Sequenzen einschließt, erweitern Robertson et al. (2004) die Definition der Konsolidierung und schließen neben der qualitativen

Entwicklung, die sich auf die Stabilität der Gedächtnisspur bezieht, auch eine quantitative Veränderung in den Konsolidierungsbegriff mit ein. Demnach spiegelt sich diese ebenfalls in der behavioralen Performanz wider. So kann die gelernte Sequenz ohne eine weitere Trainingseinheit während der Konsolidierungsphase nach dieser mit einer erhöhten Schnelligkeit und Genauigkeit ausgeführt werden (Hotermans, Peigneux, Noordhout, Moonen, & Maquet, 2006; Kemény & Lukács, 2016; Press, Casement, Pascual-Leone, & Robertson, 2005; Robertson, Press, & Pascual-Leone, 2005). Diesen zweiten Aspekt der Konsolidierung prozeduraler Gedächtnisinhalte wird als *off-line Konsolidierung* bezeichnet (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Wie gut eine gelernte motorische Sequenz zwischen den Trainingseinheiten konsolidiert wird, ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig. Einer der meist diskutierten Einflussfaktoren auf eine Performanzsteigerung prozeduraler motorischer Gedächtnisinhalte ist der Schlaf während der Konsolidierungsphase. Zunächst wurde in der Literatur der Effekt von Schlaf auf behavioraler Ebene untersucht. Diese Bemühungen führten zu der Erkenntnis, dass Schlaf im Vergleich zum Wachzustand während der Konsolidierungsphase eine deutlichere Performanzsteigerung im Sinne einer erhöhten Geschwindigkeit und geringeren Fehlerrate bewirkt (Fischer, Hallschmid, Elsner, & Born, 2002; Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004; Walker et al., 2003, 2002).

4.1.1. Ableitung der Fragestellung zur Publikation

„The impact of sleep on gaining insight. A systematic review and meta-analysis.”

In unserer Arbeit „The impact of sleep on gaining insight. A systematic review and meta-analysis.”, die sich derzeit unter Begutachtung bei der Zeitschrift *SLEEP* befindet, gehen wir mittels einer Meta-Analyse der Frage nach, ob sich Schlaf zwischen zwei Lernphasen positiv auf die implizit-explizit Transformation prozeduraler Gedächtnisinhalte auswirkt. Diese Fragestellung fußt auf einer 2004 von Wagner et al. veröffentlichten Studie, in der die Autoren untersucht haben, ob Schlaf während der Konsolidierungsphase vermehrt dazu führt, dass Probanden eine Art Einsicht in eine zuvor verborgene Regel innerhalb einer implizit erlernten Aufgabe erlangten. Die Autoren nutzen zur Untersuchung dieser Fragestellung den *Number Reduction Task*, folgend als NRT bezeichnet. NRT soll anhand des Beispieldurchgangs in Abbildung 2 erläutert werden.

Jeder Durchgang des NRT besteht aus einer pseudorandomisierten Abfolge von acht Ziffern aus den Ziffern 1, 4 und 9. Die Probanden haben die Aufgabe, die vorgegebene Ziffernfolge anhand zweier Regeln, die ihnen vor Beginn erklärt werden, Zahl für Zahl in eine andere Folge

Paradigmen sind in dem Manuskript „The impact of sleep on gaining insight. A systematic review and meta-analysis.“ aufgeführt, im Methodenteil kurz erläutert und für weitere Informationen über die Paradigmen mit entsprechenden Zitationen versehen Die Meta-Analyse wurde nach den PRISMA-Kriterien erstellt (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009).

4.1.2. Ableitung der Fragestellung zur Publikation

„Does post-task declarative learning have an influence on early motor memory consolidation over day? An fMRI study.“

Auch die zweite im Rahmen dieser Dissertation angefertigte Arbeit befasst sich mit dem Bewusstseinszustand während der Konsolidierungsphase. Diese Arbeit ist jedoch experimenteller Natur und integriert die Fragestellung des Einflusses einer Interferenzaufgabe auf den Erfolg der Konsolidierungsphase im Sinne einer Performanzverbesserung.

Brown und Robertson (2007) untersuchten in dem Kontext der Konsolidierung prozeduraler Gedächtnisinhalte den Einfluss einer deklarativen Interferenzaufgabe auf die Veränderung der Performanz im motorischen Sequenzlernen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass das unmittelbare Erlernen einer Wortliste als deklarative Aufgabe nach der Durchführung des SRTT zu einer verbesserten Performanz nach off-line Konsolidierung im SRTT führte, wenn die Probanden während der off-line Phase wach waren. Wurde die Konsolidierungsphase schlafend verbracht, hatte das Erlernen der Wortliste keine Performanzsteigerung im SRTT zufolge. Die Autoren interpretieren diesen Befund unter der Berücksichtigung der Annahme, dass prozedurale und deklarative Aspekte von zuvor gelernten Inhalten nur während des Schlafes getrennt voneinander konsolidiert werden können, da das deklarative und prozedurale Gedächtnissystem während Wachphasen vermutlich aufgrund sich überlappender neuroanatomischer Strukturen funktionell interagieren und nur während des Schlafes voneinander abgekoppelt werden (Robertson, 2009). Somit sollte die Wortliste unmittelbar erlernt nach dem SRTT die deklarativen Aspekte des SRTT von den prozeduralen abkoppeln, wodurch diese auch über Tag konsolidiert werden können. Findet die Konsolidierung schlafgebunden statt, hat die Interferenzaufgabe nach dem SRTT hingegen keinen Einfluss, da prozedurale und deklarative Aspekte von zuvor gelernten Inhalten während des Schlafes getrennt voneinander konsolidiert werden. Dieser auf behavioraler Ebene gezeigte Effekt ist die Grundlage für die zweite im Rahmen dieser Dissertation angefertigte Untersuchung. Unser Bestreben war es, für diesen Effekt auf der behavioralen Eben ein Korrelat auf neuronaler Ebene zu finden (Rothkirch et al., 2018b).

Für das Design dieser Untersuchung übernahmen wir den Grundaufbau von Brown und Robertson (2007) mit zwei Gruppen, einer Experimentalgruppe, die nach dem SRTT eine Wortliste lernte und eine Kontrollgruppe, die Vokale in willkürlichen Buchstabenfolgen zählte. Dies ist eine Konzentrationsaufgabe ohne deklarativen Lerninhalt. Um ausschließen zu können, dass sich lediglich die Durchführung einer Zweitaufgabe auf das neuronale motorische Netz während der Konsolidierungsphase auswirkt, haben wir neben der eben beschriebenen Kontrollgruppe, noch eine weitere Kontrollgruppe in das Design eingeschlossen, die keine Interferenzaufgabe im Anschluss an den SRTT zu lösen hatte. Außerdem wollten wir in diesem Rahmen untersuchen, ob der von Brown und Robertson (2007) postulierte Effekt sich auch bei anderem deklarativen Lernmaterial zeigt. Hierfür haben wir eine weitere Gruppe eingeschlossen, die als Zeitaufgabe ein Memoryspiel gespielt hat. Dabei handelt es sich erneut um eine Aufgabe mit hohem deklarativen Anteil, allerdings nicht unter Verwendung von verbalem Material. Die entsprechende Kontrollgruppe führte erneut eine Aufmerksamkeitsaufgabe durch, ebenfalls basierend auf figuralem Material. Alle Probanden führten den SRTT zu beiden Testzeitpunkten in einem 3-Tesla Magnetresonanztomographen (MRT) durch. Mit Hilfe der funktionellen MRT (fMRT) konnten wir neben der statistischen Auswertung der Verhaltensdaten auch das neuronale motorisch Netz basierend auf dem *Blood Oxygenation Level Dependent- Effect*, (BOLD-Effekt) vor und nach der Konsolidierungsphase im Gruppenvergleich untersuchen. Die fMRT basiert auf der Messung des BOLD-Signals, das als indirektes Maß für die neuronale Aktivität betrachtet wird, die bisher direkt nicht messbar ist. Bei der Messung des BOLD-Signals macht man sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem (sauerstoffreich) und desoxygeniertem (sauerstoffarm) Blut zunutze. Während oxygeniertes Blut nicht magnetisch ist und somit zu keiner Signaländerung im Magnetfeld des Scanners führt, ist desoxygeniertes Blut paramagnetisch, wodurch es im Magnetfeld zu leichten Störungen kommt. Verarbeitet das Gehirn nun einen Stimulus, so führt dies zu einem Anstieg in der neuronalen Aktivität in den entsprechenden Hirnarealen. Ein Anstieg in der neuronalen Aktivität führt wiederum zu einer Steigerung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF), woraufhin als Überkompensation mehr oxygeniertes Blut antransportiert wird als benötigt. Dieses Ungleichgewicht zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut führt zu einer messbaren Änderung im BOLD-Signal als indirekter Marker einer neuronalen Aktivierung (Ogawa et al., 1992; Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990).

5. Motorisches Sequenzlernen auf neuronaler Ebene

Seit den frühen 1990er Jahren wird motorisches Sequenzlernen auf neuronaler Ebene mit Hilfe der jeweils aktuellen bildgebenden Verfahren untersucht, um ein über die behaviorale Ebene hinausgehendes Verständnis für die Grundlagen dieses Lernprozesses zu erlangen. Anfang der 2000er Jahre war die Studienlage bereits derart breit gefächert, dass zwei Modelle motorischen Sequenzlernens entstehen konnten, die dem größten Teil der heute veröffentlichten Studien zum MSL immer noch als Rahmenmodell dienen. Zunächst postulierten Hikosaka und Kollegen (2002) ein Modell motorischen Sequenzlernens, das auf der Annahme basiert, dass jede zu erlernende Sequenz auf neuronaler Ebene zu Beginn des Lernprozesses zunächst in räumlichen Koordinaten repräsentiert wird, die dann in motorische Koordinaten umgewandelt werden (Hikosaka, Nakamura, Sakai, & Nakahara, 2002). Das bedeutet, dass die räumlichen Informationen, die durch ein retinales Signal bereitgestellt werden, umgewandelt werden in ein Bewegungsmuster, das die beteiligten Muskeln und Gelenke ausführen können. Das Modell von Hikosaka und Kollegen geht davon aus, dass der sensorische Input in den sensorischen Assoziationsfeldern der Basalganglien und des Cerebellums als räumliche Koordinaten repräsentiert wird. Durch ein Zusammenspiel des präsupplementär-motorischen Areals und des prämotorischen Kortex werden diese als motorische Koordinaten zum Motorkortex weitergeleitet, der durch diese einen motorischen Output veranlassen kann (vertikale Verbindung in Abbildung 3A). Mit weiter fortschreitendem Lernprozess etablieren sich die räumliche und motorische Repräsentation der Sequenz in zwei unabhängigen Schleifen (horizontale Verbindungen in Abbildung 3). Die räumlich gelernte Sequenz wird kodiert von einem Netzwerk der assoziativen Teile der Basalganglien und des Cerebellums, verbunden über den präfrontalen und parietalen Kortex. Auch die motorisch gelernte Sequenz wird in einem Netzwerk bestehend aus den Basalganglien und dem Cerebellum repräsentiert. Hier interagieren die motorischen Anteile dieser Hirnareale verbunden über den motorischen Kortex miteinander. Das zweite Modell über die neuronale Grundlage motorischen Lernens stammt von der Arbeitsgruppe um Julien Doyon (Doyon, Gabbitov, Vahdat, Lungu, & Boutin, 2018; Doyon et al., 2009, 2003; Doyon & Benali, 2005). Der Schwerpunkt dieses Modelles liegt auf der differenzierteren Betrachtung der Beteiligung einzelner Hirnareale an den verschiedenen Lernstadien und der Unterscheidung zwischen motorischem Sequenzlernen und motorischem adaptiven Lernen (Abbildung 3B). Während das Erlernen einer neuen Sequenz unter einer Beteiligung der kortiko-striatalen Schleife stattfindet, ist bei dem adaptiven Lernen die kortiko-cerebelläre Schleife aktiv.

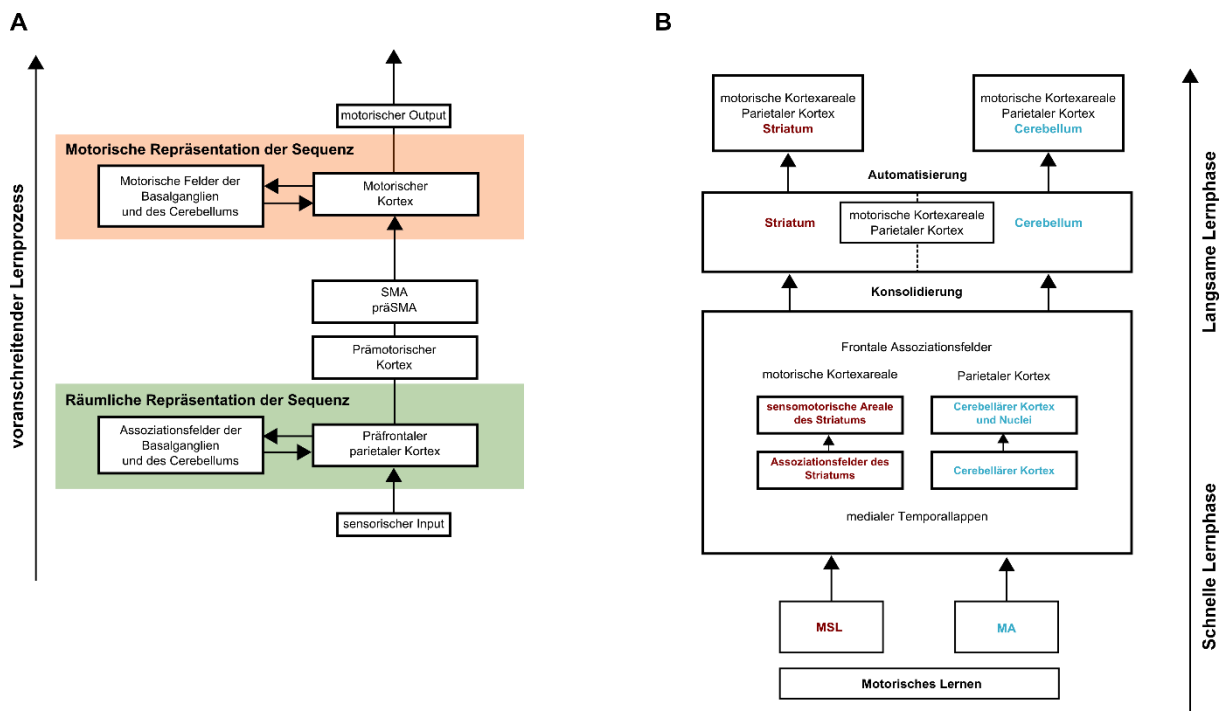


ABBILDUNG 3. NEURONALE RAHMENMODELLE MOTORISCHEN LERNENS.

Die linke Abbildung (A) zeigt das Modell motorischen Sequenzlernens von Hikosaka et al. (2002). Mit voranschreitendem Lernprozess wird die zunächst räumliche Repräsentation der Sequenz (grün unterlegt) transformiert in motorische Koordinaten (orange hinterlegt). Im rechten Teil der Abbildung (B) ist das Modell motorischen Lernens nach Doyon und Benali (2005) dargestellt, die zwischen dem motorischen Sequenzlernen (MSL) und dem motorischen Adaptionslernen (MA) unterscheiden, wobei ersteres insbesondere zu einer Aktivierung im Striatum führt, letzteres seine neuronale Repräsentation im Cerebellum und den cerebellären Nuclei hat.

Hardwick et al. haben eine Metaanalyse veröffentlicht, in der sie 70 experimentelle Studien aggregiert haben, bei denen entweder eine Variante des SRTT oder eine sensomotorische Aufgabe durchgeführt wurde (Hardwick, Rottschy, Miall, & Eickhoff, 2013). Aufgrund des Fokus dieser Arbeit auf motorisches Sequenzlernen, sind hier nur die Befunde für den SRTT dargestellt. Insgesamt konnten die Autoren 35 SRTT Experimente einschließen. Die Analyse resultierte in dem Ergebnis, dass bei der Durchführung des SRTT bilateral der dorsale prämotorische Kortex und der supplementär motorische Kortex eine Zunahme im BOLD-Signal zeigten, ebenso wie der linke primärmotorische Kortex und der linke superiore Parietallappen auf kortikaler Ebene. Auf subkortikaler Ebene zeigte sich eine Zunahme in der Aktivierung des linken Thalamus und des rechten 6. cerebellären Lobulus. Bei einer Subanalyse, bei der lediglich Versionen des SRTT eingeschlossen wurden, bei denen für Bewegung kontrolliert wurde (N = 24), ergab sich eine Beteiligung des bilateralen dorsalen prämotorischen Kortex sowie des linken Thalamus und des rechten 6. cerebellären Lobulus im

Sinne eines erhöhten BOLD-Signals. Eine weitere interessante Subanalyse bezieht sich auf den Aufmerksamkeitsfokus der Probanden auf das Vorhandensein einer Sequenz bei der Durchführung des SRTT. Bei einer expliziten Durchführung des SRTT ergab sich eine stärkere Aktivierung im bilateralen dorsalen prämotorischen Kortex und im supplementär motorischen Areal, sowie im linken Thalamus und superioren Parietallappen. Wurde der SRTT implizit durchgeführt, also ohne das Wissen auf Seiten der Probanden, dass die Aufgabe eine Sequenz enthalten hat, kam es zu einer konstanteren Aktivierung im linken Nucleus Caudatus.

Die Beteiligung der Hirnareale ist weiterhin abhängig von der Phase des Lernens, die in den vorangegangenen beiden Abschnitten bereits vorgestellt wurden. Während der frühen Phase wird insbesondere das Striatum aktiviert zur Enkodierung der motorischen Sequenz zusammen mit Arealen des motorischen Kortex (Doyon, Owen, Petrides, Sziklas, & Evans, 1996; Grafton, Hazeltine, & Ivry, 1995; Lehéricy et al., 2005; Seidler et al., 2005). Diese Aktivierungsmuster finden sich sowohl beim impliziten als auch beim expliziten Sequenzlernen (Grafton et al., 1995; Jenkins, Brooks, Nixon, Frackowiak, & Passingham, 1994). Neben der striatalen Beteiligung zeigt auch das Cerebellum über viele Studien hinweg eine konstante Beteiligung am anfänglichen Erlernen neuer Sequenzen (Doyon et al., 2002; Friston, Frith, Passingham, Liddle, & Frackowiak, 1992; Jenkins et al., 1994; Lehéricy et al., 2005). Jedoch nimmt die cerebelläre Aktivität mit zunehmendem Lernfortschritt wieder ab (Friston et al., 1992; Lehéricy et al., 2005; Steele & Penhune, 2010). Das Striatum hingegen bleibt auch nach dem Erreichen der bestmöglichen Performanz aktiv (Doyon et al., 1996; Grafton, Woods, & Tyszka, 1994; Jueptner, Frith, Brooks, Frackowiak, & Passingham, 1997).

6. Beeinträchtigt motorisches Sequenzlernen bei Patienten mit Bewegungsstörungen

Im vorangegangenen Abschnitt wurde herausgestellt, dass bei MSL zwar ein extensives Netzwerk neuronaler Areale aktiviert wird, die Bedeutung der Basalganglien und des Cerebellums jedoch immer wieder im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen standen. Eine Großzahl an heute bekannten Bewegungsstörungen lassen sich zumindest teilweise auf eine dysfunktionale Beteiligung oder eine Läsion dieser Areale zurückführen (Oertel, 2012). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Patienten mit Morbus Parkinson, einer neurodegenerativen Erkrankung, bei der die dopaminergen Neurone in der Substantia nigra, einem Teil der Basalganglien, degenerieren, signifikant schlechter motorische Sequenzen

erlernen als vergleichbare gesunde Kontrollprobanden. Für einen Überblick über wissenschaftliche Befunde zu diesem Thema wird an dieser Stelle auf zwei aktuelle Übersichtsarbeiten verwiesen (Clark, Lum, & Ullman, 2014; Ruitenbergh, Duthoo, Santens, Notebaert, & Abrahamse, 2015). Der Fokus dieses Kapitels soll auf dem Bereich der dystonen Bewegungsstörungen liegen, die den extrapyramidalen Störungen zugeordnet werden und gekennzeichnet sind durch unwillkürliche und andauernde Kontraktion der Muskulatur verschiedener Körperbereiche (Volkman, 2012). Extrapyramidale Störungen sind Störungen des zentralen Nervensystems, die im Wesentlichen zu Störungen im Bewegungsablauf und im Muskeltonus führen.

6.1. Vorarbeiten zur Divergenz im neuronalen Netz bei Dystonien unterschiedlicher Ätiologie

Bisher gibt es Studien zu MSL bei DYT1, einer genetischen generalisierten Dystonie, und DYT6, einer gemischten Torsionsdystonie. So wurde für nicht-manifestierende DYT1-Genträger eine Beeinträchtigung in MSL festgestellt, die einhergeht mit einer erhöhten Aktivierung im linken ventralen präfrontalen Kortex und im lateralen Cerebellum (Carbon et al., 2008; Ghilardi et al., 2003). Auch bei manifestierten DYT1-Genträgern konnte eine ähnliche Beeinträchtigung im Sequenzlernen nachgewiesen werden mit entsprechendem Aktivierungsmuster im präfrontalen Kortex und im Cerebellum (Carbon et al., 2011). Für die DYT6-Genträger wurden jedoch keine Defizite im MSL gefunden, unabhängig davon, ob die Dystonie eine klinische Manifestation aufweist (Carbon et al., 2011). Auch bei Patienten mit einer zervikalen Dystonie, einer idiopathischen fokalen Form, scheint das motorische Sequenzlernen vergleichbar zu sein mit gesunden Kontrollprobanden (Katschnig-Winter et al., 2014). Da es sich bei den Dystonien jedoch um eine ätiologisch heterogene Störungsgruppe handelt (Neychev, Fan, Mitev, Hess, & Jinnah, 2008; Neychev, Gross, Lehericy, Hess, & Jinnah, 2011), können diese Befunde nicht ohne wissenschaftliche Evidenz auf andere Formen der Dystonie generalisiert werden. Neben den bereits angeführten idiopathischen generalisierten Dystonien stehen auch die fokalen Formen der Erkrankung im Interesse der Wissenschaft. So ist der Graphospasmus (= Schreibkrampf) die häufigste aktionsspezifische fokale Manifestation, die sich in einer unwillkürlichen, teilweise schmerzhaften Verkrampfung der Handmuskulatur zeigt, die zum Teil bei Beginn des Schreibens, zum Teil aber auch erst im Verlauf des Schreibvorgangs auftritt. Ein Forschungsschwerpunkt der Klinik für Neurologie in Kiel liegt auf der Untersuchung der Pathophysiologie des Schreibkrampfes. Wir haben eine Untersuchung zum MSL bei Schreibkrampfpatienten durchgeführt (Rothkirch et al., 2018b;

Zeuner et al., 2015), wobei die Patienten mit der nicht betroffenen Hand eine motorische Sequenz im MRT liegend wiederholt getippt haben, um so die Aktivierung im motorischen Netzwerk bei MSL unabhängig von möglicherweise dystonen Krämpfen beim Tippen messen zu können. Es ergaben sich keinerlei Unterschiede in den Verhaltensdaten zwischen Schreibkrampfpatienten und gesunden Kontrollen, aber die Analyse der strukturellen Konnektivität ergab ein erhöhtes Volumen in der grauen Substanz im bilateralen Putamen und Globus Pallidus (Zeuner et al., 2015).

6.2. Ableitung der Fragestellung zur Publikation

„Dynamic causal modeling revealed dysfunctional effective connectivity in both, the cortico-basal-ganglia and the cerebello-cortical motor network in writers' cramp.”

Als neuropathologische Ursache der Dystonien unterschiedlicher Ätiologie kam in den letzten Jahren immer stärker die Hypothese einer zugrundeliegenden Netzwerkerkrankung auf. Hier haben verschiedene Untersuchungen zum einen eine Dysfunktion in der kortiko-striatalen Schleife gefunden (Ibáñez, Sadato, Karp, Deiber, & Hallett, 1999; Islam et al., 2009; Oga et al., 2002; Wu et al., 2010) zum anderen abweichende neuronale Aktivität in der kortiko - cerebellären Schleife (Bradnam, Graetz, McDonnell, & Ridding, 2015; Gallea et al., 2018). Um Abweichungen im neuronalen Netzwerk zwischen Schreibkrampfpatienten und gesunden Kontrollen während MSL zu untersuchen, haben wir eine Analyse der effektiven Konnektivität durchgeführt, die sich in der dritten der im Rahmen dieser Dissertation angefertigten Arbeiten findet (Rothkirch et al., 2018a). Als MSL-Paradigma wählten wir eine Finger-Tapping Aufgabe, wie unter Abschnitt 3.1 dargestellt wurde. Die effektive Konnektivität beschreibt kausale Zusammenhänge zwischen ausgewählten Hirnregionen. Es handelt sich hierbei um einen hypothesengeleiteten Ansatz, bei der die neuronale Aktivität einer Hirnregion einen kausalen Einfluss auf die Aktivität einer anderen Region hat. Ein mögliches Verfahren zu Modellierung der effektiven Konnektivität ist das Dynamic Causal Modelling (DCM) (Friston, Harrison, & Penny, 2003). DCM betrachtet das Gehirn als ein deterministisches nonlineares dynamisches System, das äußeren Einflüssen unterliegt und diese in Outputs umwandelt. Die effektive Konnektivität zwischen den Regionen des Gehirns wird dabei durch Modellparameter dargestellt, die Aussagen treffen über die Verbindungen der Regionen zueinander. Jede Region wird beschrieben durch eine zeitabhängig Variable (\hat{z}), die dem messbaren BOLD-Signal der jeweiligen Region entspricht. Durch ein bilineares deterministisches Modell mit der neuronalen Zustandsgleichung F werden Änderungen in der neuronalen Aktivität über die Zeit modelliert

als $F(\vec{z}, \vec{u}, \theta) = \dot{z} = (A + \sum_{j=1}^m \vec{u} B^j) \vec{z} + C \vec{u}$. Dabei ist \vec{z} ein zeitabhängiger Zustandsvektor, der die neuronale Aktivität in den verschiedenen Hirnregionen enthält und \vec{u} ist der Inputvektor für das System, der abhängig ist vom experimentellen Design. In einem Blockdesign codiert ein positiver Wert das Vorhandensein eines Tasks, ein negativer Wert oder Null hingegen codiert Pausen. Jedes dynamische Model besteht aus drei Modelmatrizen: **A** beschreibt die endogene Konnektivität unabhängig von der aktuellen Aufgabe oder Bedingung eines Task. Die **B_j** enthalten die Parameter für die Konnektivitätsänderungen zwischen den Regionen, die durch einen Task induziert werden. **C** repräsentiert den Einfluss direkter extrinsischer Inputs in das System. Die DCM Analyse erfolgte mit Hilfe der MatLab (MATLAB, 2015) Toolbox SPM12 (Version 7219). Tests auf Gruppenunterschiede wurden mit parametrischen Tests in R Statistics (R Development Core Team, 2008) durchgeführt adjustiert nach Bonferoni zur Begegnung der Alphainflation.

7. Einzelpublikationen

Nachdem in den vorangegangenen einführenden Abschnitten an entsprechenden Stellen bereits auf die Einzelpublikationen, die im Rahmen dieser Dissertation entstanden sind, und deren Einordnung in das theoretische Konstrukt des motorischen Sequenzlernens hingewiesen wurde, folgen diese nun in oben genannter Reihenfolge.

7.1. The impact of sleep on gaining insight. A systematic review and meta-analysis.

Inken Rothkirch¹, Elisa Pawlitzki¹, Karsten Witt^{1,2}

¹ Department of Neurology, Kiel University, University Hospital Schleswig-Holstein, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel, Germany

² Department of Neurology, Carl von Ossietzky University Oldenburg, Evangelic Hospital, Steinweg, Oldenburg (present address of K. Witt) & Research Center Neurosensory Science, Carl von Ossietzky University, Oldenburg, Germany

Corresponding author:

Inken Rothkirch

Department of Neurology

Christian Albrecht University

Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel, Germany

Phone: +49-431-500-23985

Email: i.rothkirch@neurologie.uni-kiel.de

Abstract

Study Objectives: Studies examining if sleep facilitates the process of gaining insight or a problem solving process come to divergent results. The aim of this study is to compile an overview of previous work in this field and to carry out a meta-analysis by combining the results in order to discuss the factors that may be relevant for these dissimilar results.

Methods: Studies using an appropriate task and including a sleep and control group were searched in PubMed, MEDLINE, Web of Science and PsychInfo. In the case of a dichotomic outcome (*solvers, non-solvers* after sleep) we calculated Odds ratios, in case of a continuous outcome Cohen's d effect size was calculated.

Results: Thirteen eligible studies involving 535 participants were included using the following tasks to measure insight after sleep: The number reduction task, the Speedy Eggbert Mania®, Tower of Hanoi, the Remote Associates Test, the Matchstick task, the Nine-dot task, the Eight-coin task and the Artificial Grammar Learning task. Odds ratios revealing whether sleep inspired insight ranged between 0.2 and 6.86 with a non-significant averaged Odds ratio of 1.3.. For continuous variables Cohen's d effect size for gaining insight after sleep compared to staying awake ranges between -0.34 and 1.94 with a significant averaged Cohen's d ($d=0.67$; $p = 0.0025$).

Conclusions: The impact of sleep on gaining insight was confirmed for tasks using a continuous outcome. This is in line with the assumption that sleep builds a predisposition that enhances the possibility to convert experiences into explicit knowledge during sleep.

Keywords: sleep, insight, implicit-explicit transformation, problem solving

Statement of Significance

A wide range of previous literature addressed the question, whether sleep supports gaining insight or facilitates the process of problem solving. However, those studies came to diverging results due to many studies in this area not having included adequate control groups. Within this meta-analysis, we conducted a systematic search for appropriate studies and provided a narrative and statistical overview of the existing literature. The meta-analysis revealed that sleep is associated with a continuous growth of explicit knowledge rather than a sleep dependent switch into a *problem-solver* status. These finding points to the assumption that sleep enhances the probability to extract relevant information and convert experiences into explicit knowledge to facilitate a problem solving process.

Introduction

Who does not know this “aha” effect you have, when sitting in front of a difficult puzzle? Often one has the feeling that insight comes after a longer break in which one has not pondered about the problem’s solution. Some renowned researchers such as Nobel Prize winner Otto Loewi and the chemist Dmitri Mendeleev, who created the periodic table of elements reported that they woke up with essential ideas to solve scientific problems in their field. Colloquially, some phrases build an association between a decision-making process and sleep (“I advise you to consult your pillow!”). These are hints that the probability for this “aha” experience might be associated with sleep and that sleep supports the process of gaining insight which allows a qualitative change in behavior and a conscious reflection of a problem. Sleep enhances and stabilizes motor skills¹⁻⁴. Therefore, it has been argued that sleep is not a passive process, it reorganizes memory traces to stabilize memory formations^{5,6}. Moreover, sleep facilitates the consolidation of relevant memories, meaning that the personal significance of an experience plays an important aspect on whether a memory trace will be consolidated during sleep⁷⁻⁹. Both, the consolidating effect of sleep on memory and the process of selecting information relevant for the future, suggest that sleep might have an impact on the extraction of relevant information that facilitate the process of gaining insight.

At the latest, since Wagner and colleagues published their seminal paper on the relevance of sleep for a gain of insight¹⁰, it has been discussed, why sleep supports insight and what mechanisms are relevant for getting insight. The researchers used the number reduction task, a task that includes a hidden rule. At the point of time, when getting explicit knowledge about this hidden rule, the task could be ended prematurely. 59% of participants got insight after sleep and ended the task prematurely. However, only 20% of participants did so after an interval staying awake. From a neurophysiological point of view, there is evidence for a spontaneous reactivation of brain activity patterns, which are mobilized whilst learning certain memory content during subsequent sleep¹¹⁻¹⁴. For an overview see¹⁵. This reactivation of brain structures during sleep is the starting point for explaining the mechanisms of how sleep enhances the process of gaining insight. Studies examining whether sleep facilitates the process of gaining insight or a problem solving process show divergent results. In this review, we (i) aim to compile an overview of previous work that has been done on the sleep dependent investigation of insight, (ii) combine the results of these studies in a meta-analysis and (iii) discuss the factors which explain the ranging results.

Methods

This systematic review was prepared following the PRISMA Statement ¹⁶.

Eligibility criteria

Inclusion criteria were predefined to secure a minimum standard of publications' quality and homogeneity for this review paper.

- (1) *Publication status*: The first author or the senior must have a professional affiliation and must have published their work in a peer-reviewed journal.
- (2) *Language limitations*: We only allowed publications written in English for a global transparency of the outcome.
- (3) *Study paradigm*: Participants conducted a problem-solving task. All included paradigms are shortly presented in the textbox.
- (4) *Study design*: The study includes an off-line consolidation period with sleep and an appropriate control group without sleep
- (5) *Measurement of insight*: An improvement in task performance can only be traced back to insight into the problem underlying the task.
- (6) *Year of publication*: We did not include studies published before 2000.

Literature search

We conducted a systematic search of the databases PubMed, U.S. National Library of Medicine (NLM), Web of Science and PsychInfo with the last retrieval on May 29, 2018 at 13:11h. As search words, we entered “number reduction task AND insight”, “explicit knowledge AND insight”, “implicit skill learning AND sleep”, “SRTT AND explicit OR SRT* AND explicit”, “artificial grammar learning AND sleep”, “problem solving AND sleep” as well as “creativity AND sleep”. Following the inclusion and exclusion process of the PRISMA statement ¹⁶, we excluded duplicates in the identification process. In a second step, we compiled a preselection by reading the title of each publication to check whether the study fits our research topic. Reading the abstract of the remaining publications helped us verify the compliance of the eligibility criteria. After this preselection process, we read each text from all publications to evaluate their eligibility. Two researchers (IR, EP) conducted all steps independently and compared their results. Discrepancies were discussed and corrected together. A key point of this discussion was the inclusion and exclusion of the tasks used in the studies we found. This way, we wanted to ensure that we only include tasks, whose core represents problem solving in order to not systematically falsify the results of the analysis.

Operationalization of insight, data extraction and effect size calculation

Two reviewers (IR, EP) extracted all relevant information from the eligible studies. The data extraction process was conducted with Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Since we have included different paradigms in our analysis, it is essential to define exactly the main outcome of each study, namely the measurement of problem solving. Therefore, the operationalization of insight is task-dependent. The tasks conducted in the included studies are shortly described in text box 1. If the outcome of a task differentiates between *solvers* and *non-solvers*, the operationalization of insight is obvious. In this case, we calculated the odds ratio (OR) using the coding scheme presented in table 1 and following Equations 1 to 3. The pooled odds ratios, the appropriate p-values, the heterogeneity coefficients and the test of heterogeneity are calculated using the *meta* package in R¹⁷.

Table 1. Calculation of the odds ratios

Coding scheme for the calculation of the odds ratio and the appropriate formula of this calculation

	Solver	Non-solver
Sleep	S_{sleep}	N_{sleep}
Wake	S_{wake}	N_{wake}

$$(1) OR = \frac{S_{\text{sleep}} * N_{\text{wake}}}{S_{\text{wake}} * N_{\text{sleep}}}$$

$$(2) SD(\log(OR)) = \sqrt{\frac{1}{S_{\text{sleep}}} * \frac{1}{S_{\text{wake}}} * \frac{1}{N_{\text{sleep}}} * \frac{1}{N_{\text{wake}}}}$$

$$(3) 95\% - CI = [\exp(\log(OR) - 1.96 * SE(\log(OR))); \exp(\log(OR) + 1.96 * SE(\log(OR)))]$$

Also in the case that the authors dichotomize their outcome, the calculation of an OR is possible. Different variations of SRTT use a post-experimental questionnaire as a measurement for a gain of insight, that typically consists of open questions with increasing specificity concerning the task structure^{18–20}. For instance, a post-experimental interview may start with simple and open questions like ‘*Do you have anything to report regarding the task?*’, ‘*Did you notice anything special about the task or material?*’ and close with very specific questions like ‘*In fact, there*

was some regularity to the sequences you observed. What do you think it was? That is, try to describe any regularity you think might have been there.’²¹. Based on participants’ answers, their degree of awareness is scored from 1 (nothing noticed) to 5 (total awareness)^{18,19,22–24}. Verleger et al. (2015) grouped participants with a score lower or equal to 2 as “no explicit knowledge” group and participants with a score higher or equal to 3 as “explicit knowledge” group. The operationalization of a gain of insight in other tasks is not that trivial. In the case, that a problem-solving task comprises of several trials, authors often report the mean percentage of correctly solved items as marker for insight or problem solving (table 3). For the Tower of Hanoi, the average number of disk movements has established itself as the outcome and in the SRTT the most frequent method to assess a gain of explicit knowledge about the hidden sequence is the generation task or free recall task. Participants have to generate or predict parts of the implicitly learned sequence. This method also allows us to calculate the mean percentage of correctly predicted target positions. In order to calculate a single effect size for each task performed in the included studies, we extracted the mean or mean percentage of correctly solved items, their standard deviation (SD) and the sample sizes (n) of the experimental (sleep) and control (wake) groups. For the studies by Cai et al. (2009), Drosopoulos et al. (2011) and Mirković et al. (2016) the means and SDs had to be read off from figures by using the software GIMP (version 2.8.16). In the case, that the authors reported the standard error of the mean (SEM), we transformed it according to Eq. (4) to the appropriate SD. As the learning performance was not comparable between the groups in Ashworth et al. (2014), we calculated the pooled standard deviation for dependent measures following Eq. (5). The correlation was not reported, so we set it to 0.5. Otherwise, it would not have been possible to compare the task performance after off-line consolidation. Based on these values we calculated Cohen’s d (Eq. 6). The aggregation of the effect sizes was done with R statistics²⁵ using the package *metafor*²⁶.

$$(4) SD = SEM * \sqrt{n}$$

$$(5) SD_{pooled} = \sqrt{(s_{EG}^2 + s_{CG}^2 - 2 * r_{EG,CG} * s_{EG} * s_{CG})}$$

$$(6) Cohen's d = \frac{M_{sleep} - M_{wake}}{\sqrt{\frac{(s_{sleep}^2 + s_{wake}^2)}{2}}} \text{ mit (4) } s_i^2 = \frac{1}{n_i - 1} \sum_{j=1}^{n_i} (x_{j,n1} - M_i)^2$$

To compare OR with Cohen’s d and to aggregate all included studies, we transformed the odds ratios in Cohen’s d (Eq. 7) and transformed the standard deviations either (Eq. 8)^{27,28}.

$$(7) \text{ estimated Cohen's } d = \log(OR) * \frac{\sqrt{3}}{\pi}$$

$$(8) \text{ estimated } SD = \sqrt{SD(\log(OR))^2 * \frac{3}{\pi^2}}$$

Risk of bias assessment

Many different tools for assessing the risk of bias for studies included in a review exist. However, using such an existing tool, the rater will be confronted with items that do not fit the actual situation. Therefore, the authors of this systematic review developed a specific item catalogue for rating the risk of bias in the actual situation merging the idea of the Newcastle-Ottawa Scale and the standards of the Chochrane Handbook for systematic reviews²⁹. For all included studies, one reviewer (IR) rated the risk of bias by a predefined question catalogue (table 2).

Results

Literature search and study inclusion

With respect to our inclusion criteria concerning publications' quality, the *identification process* leads to a total number of 1162 publications and was reduced to 992 without duplicates. After identification, we read their titles and abstracts and could include 56 publications to our preselection that met our inclusion criteria of interest. We then read the whole publications to check whether authors measured "insight" as defined in 2.3 and reported all information needed. In the case of missing data, we wrote to the first and last authors of the publications (n=4) to get the missing information and received a reply from two authors. Overall, we could include 13 appropriate studies in our analysis. For a detailed overview of our search strategy, see figure 1.

Box 2. Problem solving tasks

In the **Artificial Grammar Learning** (AGL) task first developed by Reber (1967) participants are shown a series of letter strings following a particular grammatical rule that is unaware to the participants. After a consolidation, phase participants have to classify newly generated strings as grammatical or non-grammatical. The amount of correctly classified strings is an indicator of insight into the hidden rule (Reber, 1967).

In the **Eight-coin problem**, eight coins are presented in two slightly shifted rows. The participant has to move the coins into a constellation, that each coin touches exactly three other coins (Ormerod, MacGregor, & Chronicle, 2002).

In the **Matchstick Arithmetic Task** the participant has to correct a depicted mathematical expression by moving matchsticks within the equation around (Öllinger, Jones, & Knoblich, 2008).

In the **Nine-dot problem** a 3-by-3 dot matrix is presented to the participant, whose task is the connection of all dots with four straight lines without lifting the pen (Kershaw & Ohlsson, 2004).

The **Number Reduction Task** (NRT) consists of numerical strings containing the numbers 1, 4 and 9. Each string comprises eight digits. Participants have to create a new string from the given one, observing two rules. First, the solution of two identical digits is the digit itself. Second, the solution of two different digits is the third remaining digit. Therefore, the final response participants have to determine for solving the string is the seventh digit. A string is considered processed when the seventh and therefore last number is entered. This is possible at any time, even without entering all previous numbers. Unknown to the subjects the previous three digits mirror the last three items. The task was originally developed by Thurstone and Thurstone (Thurstone & Thurstone, 1941). The NRT studies reviewed in this paper use a modified version of the original task introduced by Wagner et al. (2004).

Raven's Progressive Matrices (RPM) is a nonverbal intelligence test first published in 1938 (Raven, 1938). Each item depicts a visual geometric design with one missing element that has to be identified for solving the item.

Each items of the **Remote Associates Test** (RAT) (Mednick & Mednick, 1967) comprises three stimulus words. The task for the participant is to find a fourth word that is associatively related to each of the three stimulus words. The **Compound Remote Associates Test** (CRAT) is based on the RAT is very similar. In this test, the solution to an item has to be a compound to all three stimulus words (Bowden & Jung-Beeman, 2003).

In the **Serial Reaction Time Task** (SRTT) (Nissen & Bullemer, 1987) participants press a visual-spatial corresponding key as an answer to a presented stimulus. Stimuli following blockwise either a randomized or a sequential structure, which is unknown to the participants. After a consolidation phase, explicit knowledge is tested through a free-recall test or a generation task.

Speedy Eggbert Mania © is a computer game comprising four scenarios each with four levels. In order to reach a balloon, that transports the game character to the next level, it is required to move several boxes.

The **Tower of Hanoi** is a widely used mathematical puzzle consisting of three rods on a panel with a certain number of disks each of a different diameter forming a pyramid-shaped tower. To solve the task, one has to move all disks to another stack considering three rules: (1) One disk at a time can be moved. (2) Only the upper disk of each stack can be moved an (3) one is not allowed to place a disk on top of a smaller one.

Table 2. Risk of bias assessment.

This scale merges aspects of the Newcastle-Ottawa Scale and the standards of the Chochrane Handbook for systematic reviews ²⁹.

Source of bias	Possibilities of methodological application	Coding	Risk of bias
a) Assignment to groups	randomized allocation	--	Low
	matched groups	-	
	nonrandom allocation	+	High
	not reported	+(n.r.)	
b) Dropout rate	dropout rate is reported and explained in detail	--	Low
	not reported, but consistent	-	Low
	not reported, but inconsistent	+	High
c) Sleep quality			
c1 Adaption night in laboratory	Yes	-	Low
	No	+	High
	not applicable (e.g. naps as sleep period, sleep period at home)	n.a.	
c2 sleep-quality assessment	assessed through standardized questionnaires or structured interviews, polysomnography or actigraphy	--	Low
	assessed through self-made questionnaires or free interviews	-	
	not assessed	+	High
	not reported	n.r.	unknown
d) Description of the sample	important characteristics of the sample (e.g. age, gender) are reported and inclusion as well as exclusion criteria are assessed through standardized questionnaires (e.g. BDI, SCL 90 R)	--	Low
	important characteristics of the sample (e.g. age, gender) are reported and inclusion as well as exclusion criteria are mentioned	-	
	important characteristics of the sample (e.g. age, gender) are reported and no further inclusion or exclusion criteria are mentioned	+	High
	insufficient description of the sample	++	

e) Comparability of the groups	authors tested for statistical differences between the groups concerning the most important confounding variables	--	Low
	authors reported the group comparisons only for a part of possible confounding variables	-	
	authors did not tested for group differences or did not reported the results	+	High

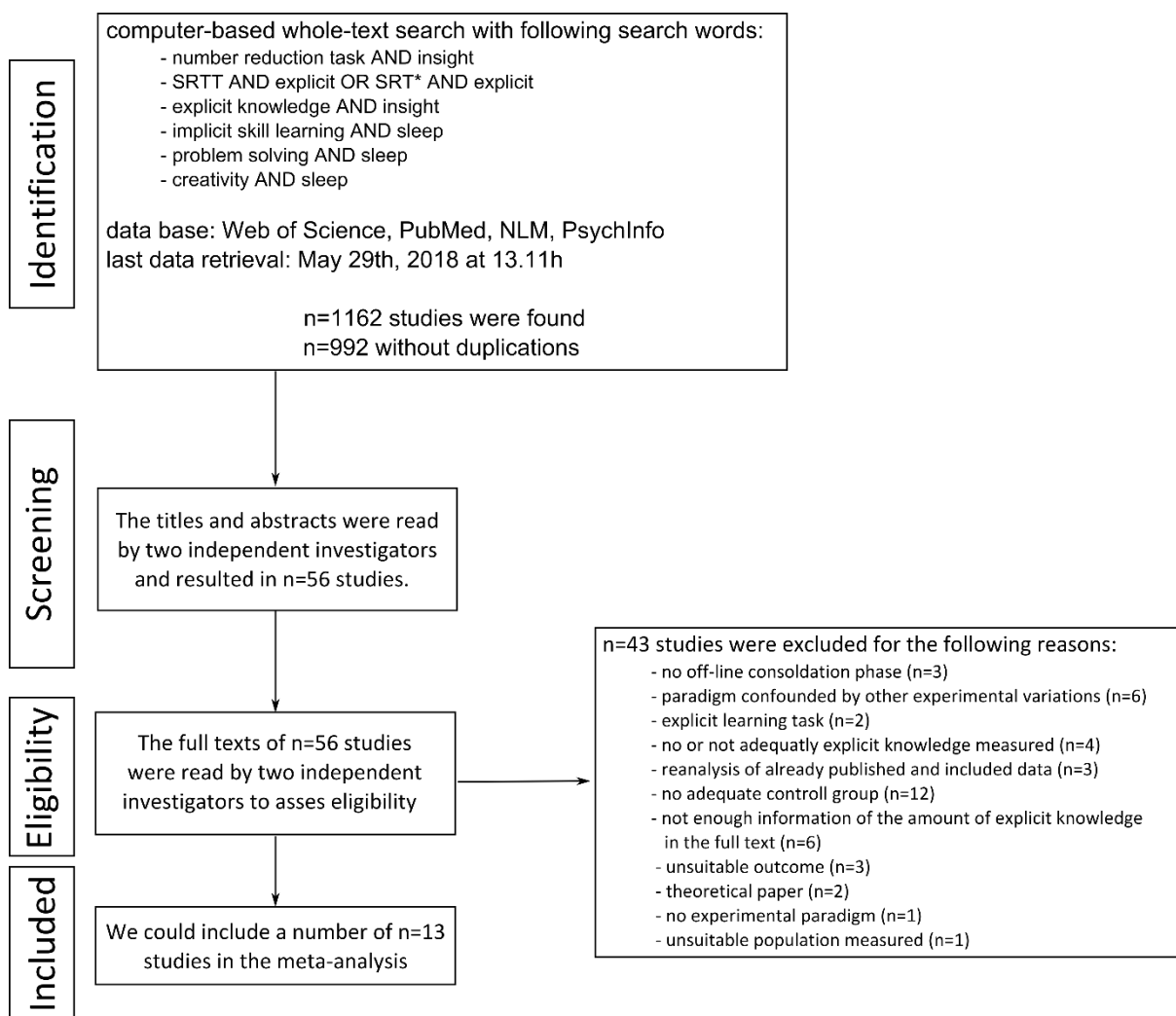


FIGURE 1-1.FLOWCHART FOR LITERATURE SEARCH PROCESS

Selection process for the identification of suited studies following the PRISMA-statement 16.

Table 3. Included studies.

Overview of included studies and the most important characteristics sorted by the used paradigm.

Author	Paradigm	EG	N (EG)	CG	N (CG)	Dependent variable	Age group
Fischer et al. (2006) ³⁰	probabilistic SRTT	sleep_night	10	wake_day	10	Percent of correctly predicted target positions	22.79 ± 3.9
Drosopoulos et al. (2011) ³¹	probabilistic SRTT	sleep_night	10	wake_day	10	Ratio of correct/incorrect target positions	24.3 ± 2.6
Wilhelm et al. (2013) ³²	SRTT children	sleep_night	16	wake_day	19	Number of correct transitions	8-11 yrs
	SRTT adults	sleep_night	16	wake_day	21	Number of correct transitions	18-35 yrs
Verleger et al. (2015) ²⁴	SRTT	sleep_night	56	wake_day	53	Amount of task-solver	18-31 yrs; M=22 yrs
Cai et al. (2009) ³³	RAT	nap with REM	10	wake	9	Improvement of correct responses	18-35 yrs
Sio et al. (2013) ³⁴	CRAT easy	sleep_night	16	wake_day	22	Proportion of correct responses	20-30-yrs
	CRAT difficult						
Landmann et al. (2016) ³⁵	CRAT	sleep_night	20	wake_day	20	Number of newly solved primed items	20-30-yrs
				wake_night			
Bejamini et al. (2014) ³⁶	Speedy Eggbert Mania	nap	14	wake	15	Amount of task-solver	21.55 ± 3.57
Ashworth et al. (2014) ³⁷	Tower of Hanoi	sleep_night	15	wake_day	13	Mean moves	6-12 yrs.
Schoenauer et al. (2018) ³⁸	Matchsticks	nap	19	wake	19	Amount of task-solver	23.8 ± 3.4
	Nine-dot						
	Eight-coin						
Wagner et al. (2004) ¹⁰	NRT	sleep_night	22	wake_night	22	Amount of task-solver	18-31 yrs
				wake_day			
Mirković and Gaskell (2016) ³⁹	AGL	nap	23	wake	23	Endorsement rate in a matching task	M=19.6 yrs; M=20.0 yrs
Nieuwenhuis et al (2013) ⁴⁰	AGL	sleep_night	16	wake_day	16	Endorsement rate of grammatical items	21.6 ± 2.41

Abbreviations: EG Experimental group, CG Control group, SRTT Serial Reaction Time Task, RAT Revote Associates Test, CRAT Compound Remote Associates Test, NRT Number Reduction Task, AGL Artificial Grammar Learning

Results of the meta-analyses

One of the aims of the present review focusses on the meta-analysis of the effect of sleep within the off-line period between two consecutive learning sessions in gaining insight and on problem solving. For all included studies that dichotomized their outcome of the problem-solving task in *solver* and *non-solver*, we calculated odds ratios depicted in figure 2 with the 95% confidence intervals, as well as the pooled odds ratio aggregating the four included studies. Statistical tests indicate no significant advantage of sleep within the consolidation phase towards wakefulness ($p=0.32$ for a fixed effect model, 0.53 for a random effect model). Coefficients of heterogeneity result in $Q=13.00$ ($df= 5$, $p=0.023$), $\tau^2=0.771$ and $I^2=61.5\%$. The in Cohen's d transformed ORs are displayed in figure 3. Coefficients of heterogeneity here result in $Q=0.78$ ($df= 5$, $p=0.98$), $\tau^2=0$ and $I^2=0\%$. The aggregated Cohen's d still lacks significance (estimated Cohen's $d_{averaged} = 0.064$, $p = 0.81$).

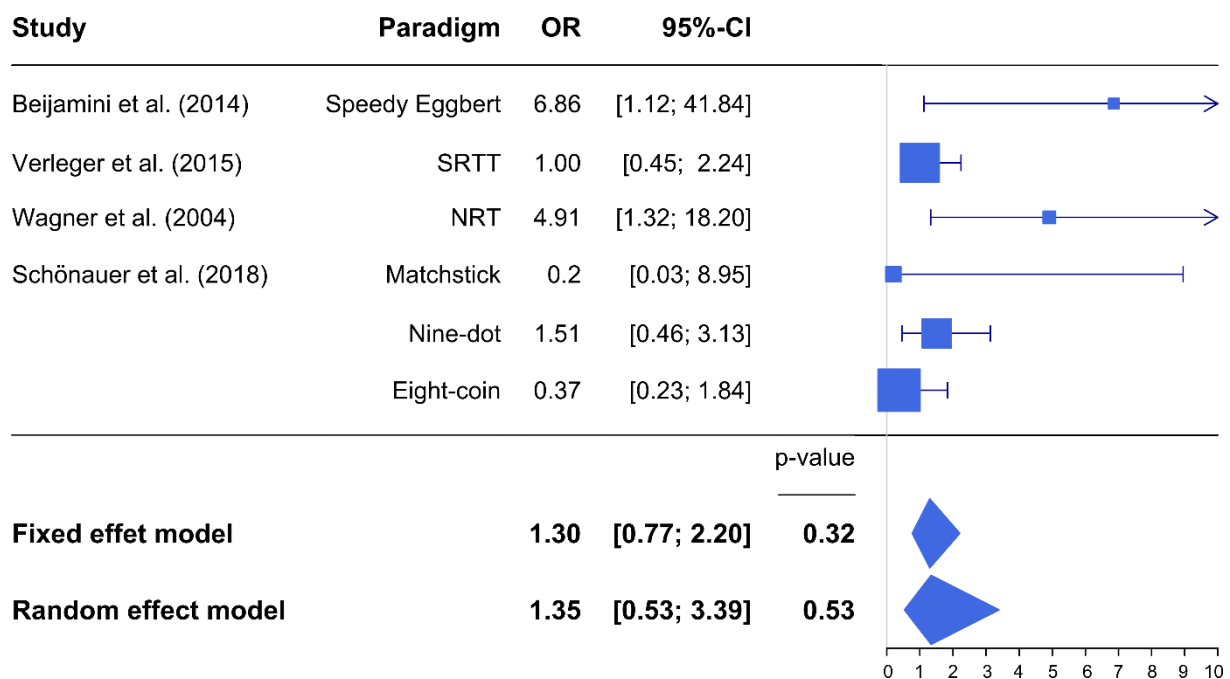


FIGURE 1-2. RESULTS OF META-ANALYSIS OF DICHOTOMIZED OUTCOME VARIABLES

Forest plot showing the results of five studies investigating problem solving with a dichotomized outcome in a group with sleep in the off-line consolidation phase and an appropriate control groups. The size of squares indicates the sample size of the contrast.

Abbreviations: OR Odds ratio, CI Confidence interval, SRTT Serial Reaction Time Task, NRT Number Reduction Task

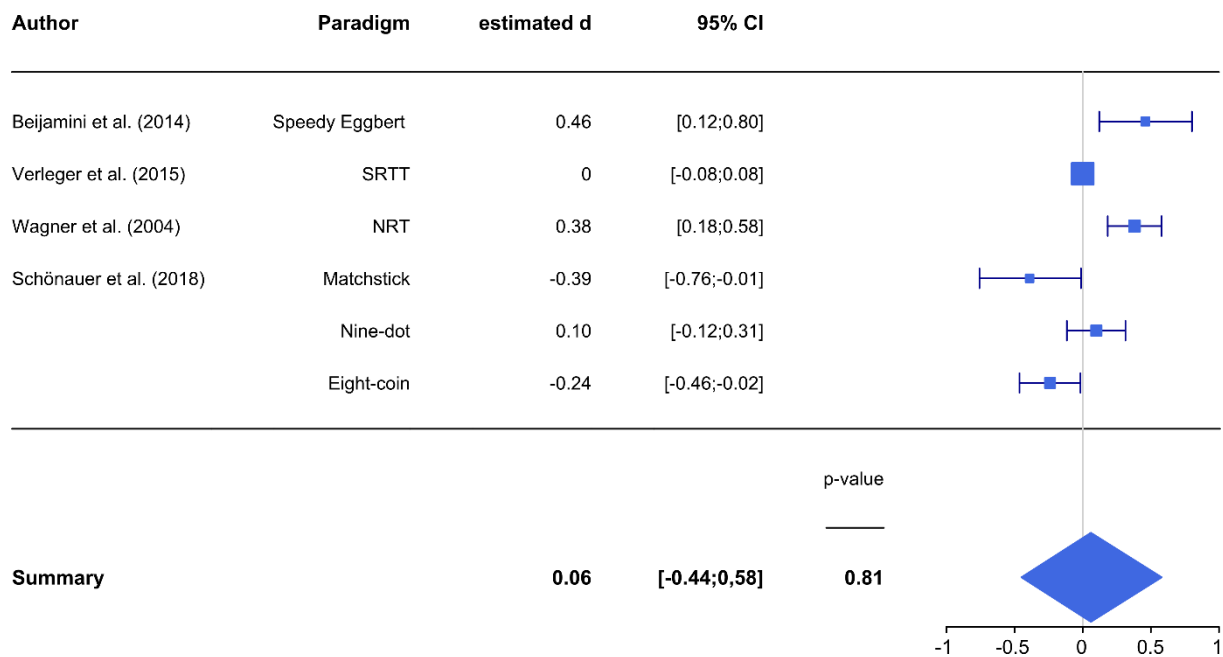


FIGURE 1-3. RESULTS OF META-ANALYSIS OF THE ESTIMATED COHEN’S DS AFTER TRANSFORMATION FROM ODDS RATIOS.

Forest plot showing the results of four studies investigating problem solving with a dichotomized outcome in a group with sleep in the off-line consolidation phase and an appropriate control groups after the transformation of OR in Cohen’s d and corresponding 95% confidence intervals. The aggregated Cohen’s d is the random effects mean effect size weighted by degrees of freedom. The size of squares indicates the sample size of the contrast.

Abbreviations: OR Odds ratio, CI Confidence interval, SRTT Serial Reaction Time Task, NRT Number Reduction Task

As the remaining included studies did not dichotomize their outcome in *solver* and *non-solver*, it was possible to calculate Cohen’s d as effect size. A few studies investigated more than one control group without sleep and Cai et al. (2009) included two experimental groups, one with REM sleep and without REM. For the calculation of an average effect size, we only included the contrast for the experimental condition best suited to everyday off-line consolidation for calculating Cohen’s d. In the case of Cai et al. (2009), we included the sleep group with REM sleep, as this is the most obvious sleep architecture compared to normal night sleep. Landmann et al. (2016) included two control groups. One with sleep deprivation during the night and one with the off-line consolidation phase during the day. Here, we chose the “awake in the day” group as sleep deprivation often impairs attention processes. Finally, Sio et al. (2013) investigated the effect of the degree of difficulty of a task on the sleep dependent implicit-explicit transformation. We included the difficult variant of the CRAT because of more variance within the data. Schönauer et al. (2018) conducted more than one paradigm.

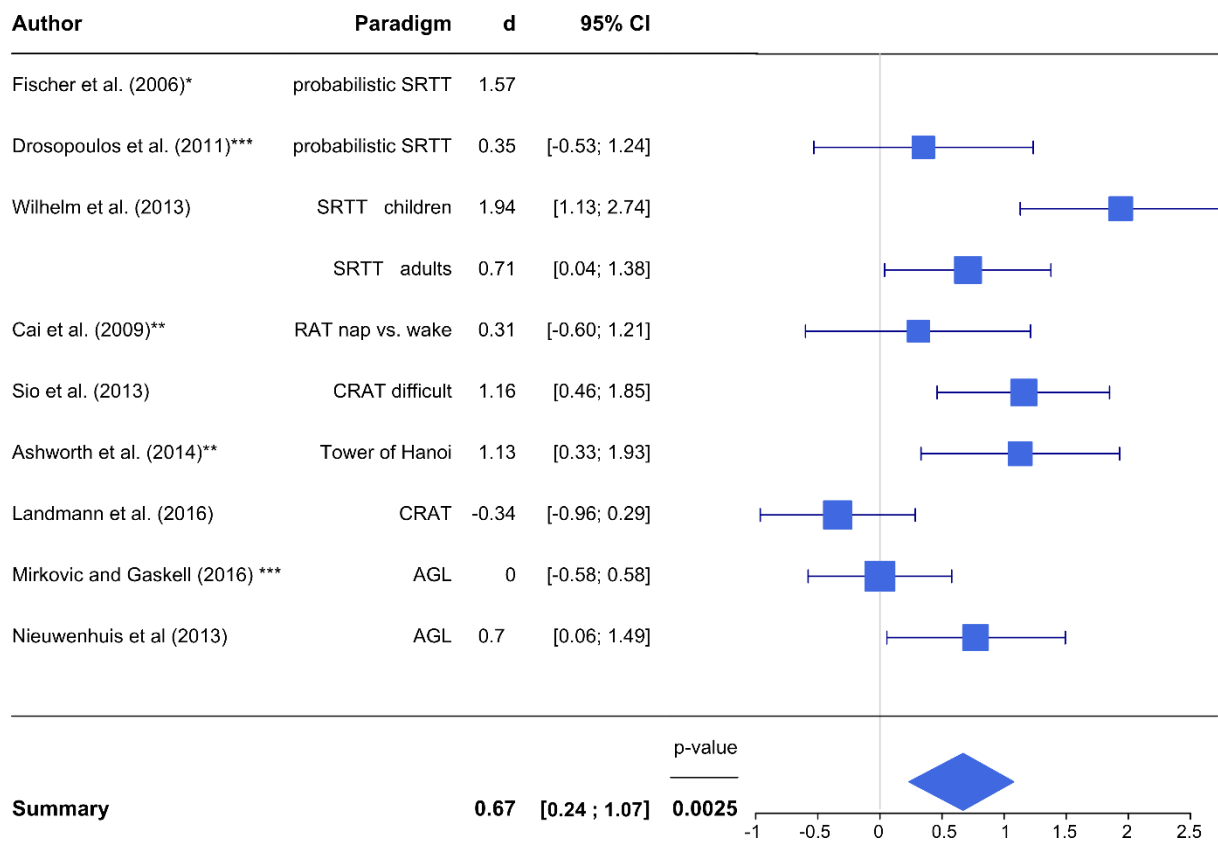


FIGURE 1-4. RESULTS OF META-ANALYSIS OF CONTINUOUS OUTCOME VARIABLES.

This forest plot depicts the Cohen's *d* effect sizes \pm 95% confidence interval of the included studies with a continuous outcome variable. The aggregated Cohen's *d* is the random effects mean effect size weighted by degrees of freedom. The size of squares indicates the sample size of the contrast. Abbreviations: CI Confidence interval, SRTT Serial Reaction Time Task, RAT Revote Associates Test, CRAT Compound Remote Associates Test

* Effect size was calculated from *F* value of the corresponding ANOVA. Calculation of 95%-CI was therefore not possible.

** Correlation between learning and retest within the groups was set to 0.5 as it was not reported in the paper.

*** Parameters were extracted from result plots.

As all of the tasks are suitable problem solving tasks, we included all three contrasts to the meta-analysis. Wilhelm et al (2013) included experimental and control groups in childhood and adulthood. As they were independent, we could include both. The effect size for Fischer et al. (2006) was calculated based on the *F*-value of the ANOVA. Figure 4 shows the results of the meta-analysis including the 95% confidence interval and the averaged effect size ⁴¹. We received a significant Cohen's $d_{\text{averaged}} = 0.67$ ($p=0.0025$). The homogeneity parameters were calculated with the *R metaphor* package ²⁶ and results in $Q=27.74$ ($df= 9$, $p=0.0011$), $\tau^2=0.32$

and $I^2=67.26\%$. Conclusively, we conducted an overall t-test for all Cohen's d including the estimated effect sizes after transformation from OR. We revealed a significant Cohen's $d_{\text{averaged}} = 0.48$ (95%-CI [0.13; 0.83]; $p= 0.0066$). The comparison via t-test between the Cohen's ds from studies with a continuous outcome measure for insight and those with a dichotomic outcome revealed a significant effect by means of a greater effect size within studies with a continuous outcome ($t(12.26)=-2.284;p=0.041$).

Risk of bias in the included studies

Table 2 gives a detailed overview of the risk of bias assessment used to rate the quality of the studies included in this review. In table 4, we present the ratings of the assessment. Overall, the authors consider the risk of distortion of the results to be rather low, since every study included seems to have a low risk of bias following the rating assessment.

Table 4. Ratings of the risk of bias assessment.

We adapted the idea of the Newcastle-Ottawa Scale and the standards of the Chochrane Handbook for systematic reviews and aggregated relevant aspects for coding he included studies in this meta-analysis.

Study	Group assignment	Dropout rate	Laboratory adaption night	Sleep-quality assessment	Sample description	Group comparability
Ashworth et al. (2014)	n.r.	+	n.a.	--	-	--
Beijamini et al. (2014)	n.r.	-	n.a.	--	-	--
Cai et al. (2009)	n.a.	-	n.a.	--	-	+
Drosopoulos et al. (2011)	-	-	+	--	+	-
Fischer et al. (2006)	--	-	-	--	-	-
Landmann et al. (2016)	--	-	-	--	--	--
Mirković and Gaskell (2016)	n.r.	--	n.a.	--	--	-
Nieuwenhuis et al. (2013)	--	-	n.a.	n.r.	+	-
Schönauer et al. (2013)	--	--	+	--	--	-
Sio et al. (2013)	n.r.	-	n.a.	--	+	+
Verleger et al. (2015)	n.r.	--	+	n.r.	-	n.r.
Wagner et al. (2004)	n.r.	-	-	--	++	+
Wilhelm et al. (2013)	--	--	n.a.	--	--	-

* On request, the first author gave information about the task

Discussion

Summary

The aim of this meta-analysis was to investigate an often-discussed positive effect of sleep to facilitate problem solving^{42,43}. This effect is often referred to as insight and allows a qualitative change in behavior and a conscious reflection of a problem.

We conducted an extensive literature search in various databases, resulting in a pool of 13 studies investigating this phenomenon with various tasks and in different populations. For the statistical analysis, we grouped the included studies depending on the outcome of the problem-solving task in studies with a dichotomous outcome (*solvers* and *non-solvers*) and those with a continuous outcome measure calculating odds ratios and Cohen's *d* effect sizes respectively. The meta-analysis conducted on odds ratios revealed a non-significant aggregated effect size, indicating no positive influence of sleep within the off-line consolidation phase between two consecutive learning sessions on gain of insight. However, the second meta-analysis over effect sizes based on continuous outcome measures became significant. When interpreting these results, different factors have to be taken into account: (i) data of these studies showed a high heterogeneity, (ii) we found a low number of studies, however a sum of 535 participants were included and (iii) different paradigms and different study designs were mixed in the meta-analysis. It could be argued that a continuous variable is more sensitive detecting changes compared to an analysis that includes a dichotomic variable (*solvers* vs *non-solvers*). However, the most prominent effect sizes come from studies with a dichotomic outcome measure^{10,36}. Supporting this assumption, an analysis of the effect sizes after the transformation from odds ratios into Cohen's *d*s resulted in no effect of sleep on a gain of insight measured by a *solver* vs *non-solver* distinction. Transforming OR in Cohen's *d* we are able to statistically compare both types of studies. Our comparison showed a significant greater effect of studies using a continuous outcome parameter compared to studies with a dichotomic outcome measure. These results revealed that sleep is associated with a continuous growth of explicit knowledge rather than a switch into a *problem-solver* status. This finding points to the assumption, that sleep enhances the probability to extract relevant information and convert experiences into explicit knowledge in order to facilitate a problem solving process.

Using the risk of bias assessment, that we created based on the Newcastle-Ottawa Scale and the standards of the Chochrane Handbook the selected studies fulfilled 2 to 6 of 6 criteria (table 4). Most of the studies did not report whether participants were allocated randomized to the groups or not. Altogether, the studies showed a wide range of fulfilled items for a low risk of bias in

our assessment. Therefore, differences in these variables may also account for the results of the present meta- analyses.

Differences in problem solving paradigms

The included studies used different tasks to examine the impact of sleep on gaining insight. In our meta-analysis, Bejamini et al. (2014) achieved the highest OR (6.86) meaning that participants taking a nap after the initial problem-solving task odds of 6-times higher odds gaining insight that participants without sleep had. In their task, the Speedy Eggbert Mania® video game, level by level can be achieved after solving a logical problem. Therefore, logical reasoning is required, whereas procedural and declarative memory were kept to a minimum³⁶. Beyond the logical reasoning, a successful navigation through the labyrinth like video scenario is highly relevant to solve the tasks levels. The difficulty increases level-by-level and new objects were introduced in the scenario making navigation more complex. Since the outcome variables of the task are the number of levels completed and the time spent on each level, task performance depend on both, solving problems and navigating in a complex virtual scenario. It has been shown that sleep supports the formation of explicit memories in the spatial domain⁴⁴. The encoding of a spatial maze is linked to the activity of place cell ensembles in the hippocampus, which are reactivated during slow wave sleep^{14,41}. Bejamini et al. (2014) showed that all *solvers* were engaged in slow wave sleep, whereas *non-solvers* were not. In conclusion, these results do not exclude the possibility that hippocampus depended SWS facilitates spatial navigation possibly converting enhanced navigation abilities into *solvers*.

The second most powerful task demonstrating the influence of sleep on gaining insight in this meta-analysis is the NRT (OR=4.9, see figure 2). The NRT includes several advantages to study insight. One being the possibility to detect the exact moment of gaining insight through the shortcut of time that is needed to solve the task. Therefore, the NRT is robust against misinterpretations. However, in the context of gaining insight after sleep three aspects must be kept in mind. Firstly, there is a lack of replication. Debarnot et al. (2017) did not replicate the finding that sleep promotes insight in the NRT in older adults. The authors also included young healthy adults that showed a high rate of *solvers* after sleep. Unfortunately, an awake control group is lacking. Further studies using the NRT also did not include a group set up for this replication⁴⁵. Secondly, the participants of the Wagner et al. study were not informed about a hidden rule, meaning that a strategic approach to solve a problem was not made explicit in the off-line period. Thirdly, the gain in insight was not observed immediately after sleep. After sleep, participants worked on the NRT for an average of 135 trials before they changed their

behavior using explicit knowledge to solve the task. This finding points to the fact that sleep does not inspire insight making explicit rules available after sleep. Moreover, sleep may build a predisposition that enhances the possibility to convert experiences into explicit knowledge, when the task is reactivated after sleep.

The SRTT exists in three versions, namely the classical deterministic SRTT, a probabilistic and an alternating variant. In the classical deterministic version, the repeated sequence is fixed. We merely found a study focusing on a gain of insight using the deterministic SRTT. The outcome ($OR = 1$) does not support the hypothesis of the positive effect of sleep on extracting the hidden rule and making the sequence become explicit²⁴. The SRTT is a helpful tool in measuring implicit learning and distinguishing between simple motor learning, sequence specific motor learning and explicit insight. There are different methods to measure explicit knowledge in the SRTT. Firstly, a post task questionnaire can be used. However, the answer to the question if the participant remarked a sequential structure behind the task cannot be objectified. In some studies, participants were asked to generate the regularity of the sequence in a finger tapping procedure. Due to no verbalization of the sequence, an implicit generation cannot be excluded and this method may therefore not express explicit knowledge per se. In a more elegant generation task, participants generate a motor sequence after a SRTT and subsequently generate a motor sequence that should avoid the expression of sequence specific knowledge⁴⁶. This process dissociation procedure might be suitable to measure explicit knowledge in more detail but is also not uncontroversial⁴⁷. Most studies classified a participant as a *solver* if he or she reports more than quarter to half of the items of the sequence correctly^{20,48}. This method was adopted from a statement of Willingham stating that the mean guessing performance in a free recall test is 4.6⁴⁹. A substantial empirical or a statistical motivation of this technique is lacking. Unfortunately, most of the studies examining the effect of sleep purely focus on purely implicit learners and exclude participants that explicitly report sequence knowledge⁵⁰⁻⁵². A further problem using the SRTT for this aim is the missing precision for the detection of the point when insight occurs. Therefore, a reliable rating of the role of sleep on insight in those studies is hindered. A variation of the deterministic SRTT with a higher complexity and therefore difficulty is the probabilistic SRTT. Both studies reviewed above using that variation found evidence for the supporting role of sleep in gaining insight^{30,31}. Fischer et al. (2006) conducted the generation task to measure explicit sequence knowledge directly before and after the consolidation phase. On the one hand, this is necessary to exclude participants who gained explicit knowledge about the sequence before the retention interval, but this approach could also influence the gain of insight. We excluded studies using the alternating SRTT (ASRTT)

because out of 102 participants, no participant reported any regularity of the task¹⁸. Therefore, we do not consider this variant of the SRTT as suitable for investigating the transition into explicit knowledge. We hypothesize, that due to the alternating structure the task may be more complex and therefore it is too difficult to realize the hidden structure of the task explicitly.

Further tasks included in the analysis are the RAT and CRAT respectively. Both tasks have been used to investigate problem solving and insight several times before⁵³⁻⁵⁷. The effect sizes differ from -0.34 to 1.16. Only the difficult version of the CRAT reached a significant difference from zero³⁴ bringing up the thought that the more difficult a problem is, the more relevant sleep is within the consolidation phase. However, Landmann et al. (2016) could not replicate this finding. Their results point to a significant effect of item difficulty, but they revealed no differences between the wake and sleep group for the factor difficulty³⁵. Therefore, the impact of task difficulty must remain open in this review. A further aspect to discuss is the possibility of rule abstraction within the RAT and CRAT. In all other included tasks, participants had the possibility to get insight to a hidden rule helping them to solve all further items in the task. This is not the case in these tasks. For each item, participants have to search for an individual solution. Therefore, it is questionable, whether these tasks can be considered suitable for measuring insight in problem solving on a highly abstraction level.

The studies using AGL differ in their consolidation phase. While Mirković and Gaskell (2016), who did not find any differences between wake and sleep, realized a nap versus wake paradigm with a length of two hours, participants in the study by Nieuwenhuis et al. (2013) revealing a significant effect consolidated a hole night and day respectively. Moreover, participants in the nap study spent a relatively short time in REM sleep (5.8% of total sleep time) in comparison to other nap studies^{33,58,59}. Considering the results of Cai et al. (2009) that naps including REM sleep (about 20% of the total time sleep) significantly facilitate creative problem solving compared with naps without REM sleep³³, the small percentage of time spent in REM sleep may explain the lack of the sleep dependent consolidation effect.

The role of sleep stages and biomarker of sleep dependent insight

Learning or searching for a problem's solution without mobilization of conscious capacities and without the awareness to the fact, that new information are acquired is defined as implicit learning⁶⁰. Explicit learning is a conscious process and we are able to describe verbally what we have learned. One attractive hypothesis is that sleep may convert implicit acquired skills into explicit knowledge, a process named implicit-explicit conversion. In our meta-analysis we

excluded studies that assessed the influence of different sleep stages on gaining insight as long as an appropriate control group was lacking. However, such studies contribute to the question of our review and are reviewed in this section.

Inspired by the findings of Wagner et al. (2004), Yordanova et al. (2008) addressed the question, whether a gain of insight depends on the state of implicit knowledge immediately before the off-line consolidation phase and how sleep stages are involved in the implicit-explicit conversion⁴³. They demonstrated that the acquisition of implicit knowledge is a predisposition for gaining insight and participants who spent a SWS rich sleep gained insight to the hidden rule of the NRT more often⁶¹. Given the fact, that SWS sleep decreases over the life span^{62,63}, Debarnot et al (2017) found no significant effect of sleep in gaining insight in older participants using the NRT⁶⁴. Interestingly, an auditory replay of the SRTT sequence during SWS facilitates the implicit-explicit conversion⁶⁵. In summary, previous studies underline the importance of the acquisition of implicit knowledge in combination with SWS in the conversion of implicit skills to explicit knowledge after sleep. The dual phase hypothesis claims the dynamic interaction between SWS and REM sleep. Information will be processed during SWS first and subsequently REM sleep may engaged to support the implicit-explicit conversion. Indeed, Kirov et al. (2015) showed that *solvers* of the SRTT compared to *non-solvers* showed a significant higher number of transitions per hour between REM and NREM sleep²³. Darsaud et al. (2011) used functional imaging to reveal the neuronal correlates of sleep dependent facilitation of insight⁶⁶. Using the NRT, the authors demonstrate that *solvers* after sleep showed differences in neuronal activation already at the learning session reflecting the group specific implicit learning effect. While *solvers'* activation was larger in cortical areas as the left superior frontal sulcus, the left posterior parietal cortex and the left anterior insula, *non-solvers* showed a larger activation in the left anterior hippocampus. Analyses of the overnight memory trace processing revealed an increase of activation in the ventral medial prefrontal cortex and in the left putamen in *solvers* but not in *non-solvers*. An integrated view of these results together with those from Kirov et al. (2015) point to the assumption that neuronal and neurophysiological markers can predict the evolution of insight after sleep.

Conclusion

In this review, we aimed to compile an overview of previous work that focusses on the phenomena of sleep dependent facilitation in getting insight and we discussed the advantages

and the disadvantages of these tasks in detail. Furthermore, we combined of these studies in a meta-analysis that revealed a significant effect of sleep on rule extraction including all relevant studies. Tasks that uses a continuous outcome variable underline the significant impact of sleep on problem-solving. This finding demonstrates that sleep is associated with a continuous growth of explicit knowledge rather than a sleep dependent switch into a *problem-solver* status. This finding point to the assumption that sleep enhances the probability to extract relevant information and convert experiences into explicit knowledge to facilitate a problem solving process. Several studies give interesting hints for further research on the extraction of rule based information during sleep. In particular, the appropriate convergence between a missing effect of sleep on insight in older subjects and the important role of slow wave sleep seems to be an interesting approach.

Acknowledgments

The authors would like to thank Sara Thayaparan for the linguistic correction of the manuscript.

Disclosure Statement

Authors declare non financial and non-financial disclosures.

References

1. Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R. Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*. 2002;35(1):205-211.
2. Kuriyama K, Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent learning and motor-skill complexity. *Learn Mem Cold Spring Harb N*. 2004;11(6):705-713. doi:10.1101/lm.76304
3. Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J. Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(18):11987-11991. doi:10.1073/pnas.182178199
4. Walker MP, Brakefield T, Hobson JA, Stickgold R. Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*. 2003;425(6958):616-620. doi:10.1038/nature01930
5. Rasch B, Büchel C, Gais S, Born J. Odor Cues During Slow-Wave Sleep Prompt Declarative Memory Consolidation. *Science*. 2007;315(5817):1426-1429. doi:10.1126/science.1138581

6. Diekelmann S, Büchel C, Born J, Rasch B. Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. *Nat Neurosci.* 2011;14(3):381-386. doi:10.1038/nn.2744
7. Wilhelm I, Diekelmann S, Molzow I, Ayoub A, Molle M, Born J. Sleep Selectively Enhances Memory Expected to Be of Future Relevance. *J Neurosci.* 2011;31(5):1563-1569. doi:10.1523/JNEUROSCI.3575-10.2011
8. Dongen EV van, Thielen J-W, Takashima A, Barth M, Fernández G. Sleep Supports Selective Retention of Associative Memories Based on Relevance for Future Utilization. *PLOS ONE.* 2012;7(8):e43426. doi:10.1371/journal.pone.0043426
9. Lo JC, Bennion KA, Chee MWL. Sleep restriction can attenuate prioritization benefits on declarative memory consolidation. *J Sleep Res.* 2016;25(6):664-672. doi:10.1111/jsr.12424
10. Wagner U, Gais S, Haider H, Verleger R, Born J. Sleep inspires insight. *Nature.* 2004;427(6972):352-355. doi:10.1038/nature02223
11. Buhry L, Azizi AH, Cheng S. Reactivation, Replay, and Preplay: How It Might All Fit Together. *Neural Plast.* 2011;2011. doi:10.1155/2011/203462
12. Maquet P, Laureys S, Peigneux P, et al. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci.* 2000;3(8):831–836.
13. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, et al. Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep. *NeuroImage.* 2003;20(1):125-134. doi:10.1016/S1053-8119(03)00278-7
14. Wilson MA, McNaughton BL. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science.* 1994;265(5172):676-679.
15. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* October 2010. doi:10.1038/nrn2762
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7). doi:10.1371/journal.pmed.1000097
17. Schwarzer G. *General Package for Meta-Analysis.*; 2018. <https://github.com/guidos/meta> <http://meta-analysis-with-r.o>.
18. Nemeth D, Janacsek K, Londe Z, Ullman MT, Howard DV, Howard JH. Sleep has no critical role in implicit motor sequence learning in young and old adults. *Exp Brain Res.* 2010;201(2):351-358. doi:10.1007/s00221-009-2024-x

19. Press DZ, Casement MD, Pascual-Leone A, Robertson EM. The time course of off-line motor sequence learning. *Cogn Brain Res.* 2005;25(1):375-378. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.05.010
20. Robertson EM, Pascual-Leone A, Press DZ. Awareness Modifies the Skill-Learning Benefits of Sleep. *Curr Biol.* 2004;14(3):208-212. doi:10.1016/j.cub.2004.01.027
21. Howard Jr. JH, Howard DV. Age differences in implicit learning of higher order dependencies in serial patterns. *Psychol Aging.* 1997;12(4):634-656. doi:10.1037/0882-7974.12.4.634
22. Hallgató E, Györi-Dani D, Pekár J, Janacsek K, Nemeth D. The differential consolidation of perceptual and motor learning in skill acquisition. *Cortex.* 2013;49(4):1073-1081. doi:10.1016/j.cortex.2012.01.002
23. Kirov R, Kolev V, Verleger R, Yordanova J. Labile sleep promotes awareness of abstract knowledge in a serial reaction time task. *Front Psychol.* 2015;6. doi:10.3389/fpsyg.2015.01354
24. Verleger R, Seitz A, Yordanova J, Kolev V. Is insight a godsend? Explicit knowledge in the serial response-time task has precursors in EEG potentials already at task onset. *Neurobiol Learn Mem.* 2015;125:24-35. doi:10.1016/j.nlm.2015.07.012
25. R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2008. <http://www.R-project.org>.
26. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package | Viechtbauer | Journal of Statistical Software. 2010. doi:10.18637/jss.v036.i03
27. Hasselblad V, Hedges LV. Meta-analysis of screening and diagnostic tests. *Psychol Bull.* 1995;117(1):167.
28. Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Chacón-Moscoso S. Effect-Size Indices for Dichotomized Outcomes in Meta-Analysis. *Psychol Methods.* 2003;8(4):448-467. doi:10.1037/1082-989X.8.4.448
29. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0.* (Higgins JPT, Green S, eds.); 2011. <http://handbook.cochrane.org>.
30. Fischer S, Drosopoulos S, Tsen J, Born J. Implicit learning—explicit knowing: a role for sleep in memory system interaction. *J Cogn Neurosci.* 2006;18(3):311–319.

31. Drosopoulos S, Harrer D, Born J. Sleep and awareness about presence of regularity speed the transition from implicit to explicit knowledge. *Biol Psychol.* 2011;86(3):168-173. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.11.005
32. Wilhelm I, Rose M, Imhof KI, Rasch B, Büchel C, Born J. The sleeping child outplays the adult's capacity to convert implicit into explicit knowledge. *Nat Neurosci.* 2013;16(4):391-393. doi:10.1038/nn.3343
33. Cai DJ, Mednick SA, Harrison EM, Kanady JC, Mednick SC. REM, not incubation, improves creativity by priming associative networks. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(25):10130–10134.
34. Sio UN, Monaghan P, Ormerod T. Sleep on it, but only if it is difficult: Effects of sleep on problem solving. *Mem Cognit.* 2013;41(2):159-166. doi:10.3758/s13421-012-0256-7
35. Landmann N, Kuhn M, Maier J-G, et al. Sleep Strengthens but does Not Reorganize Memory Traces in a Verbal Creativity Task. *Sleep.* 2016;39(3):705-713. doi:10.5665/sleep.5556
36. Beijamini F, Pereira SIR, Cini FA, Louzada FM. After Being Challenged by a Video Game Problem, Sleep Increases the Chance to Solve It. Gilestro GF, ed. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e84342. doi:10.1371/journal.pone.0084342
37. Ashworth A, Hill CM, Karmiloff-Smith A, Dimitriou D. Sleep enhances memory consolidation in children. *J Sleep Res.* 2014;23(3):304-310. doi:10.1111/jsr.12119
38. Schönauer M, Brodt S, Pöhlchen D, Breßmer A, Danek AH, Gais S. Sleep Does Not Promote Solving Classical Insight Problems and Magic Tricks. *Front Hum Neurosci.* 2018;12. doi:10.3389/fnhum.2018.00072
39. Mirković J, Gaskell MG. Does Sleep Improve Your Grammar? Preferential Consolidation of Arbitrary Components of New Linguistic Knowledge. Rodriguez-Fornells A, ed. *PLOS ONE.* 2016;11(4):e0152489. doi:10.1371/journal.pone.0152489
40. Nieuwenhuis ILC, Folia V, Forkstam C, Jensen O, Petersson KM. Sleep Promotes the Extraction of Grammatical Rules. Robertson E, ed. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e65046. doi:10.1371/journal.pone.0065046
41. Lipsey MW, Wilson DB. *Practical Meta-Analysis.* Vol 49. Sage publications Thousand Oaks, CA; 2001. <http://rogeriofvieira.com/wp-content/uploads/2016/05/Wilson.pdf>. Accessed July 6, 2017.
42. Lewis PA, Knoblich G, Poe G. How Memory Replay in Sleep Boosts Creative Problem-Solving. *Trends Cogn Sci.* 2018;22(6):491-503. doi:10.1016/j.tics.2018.03.009

43. Yordanova J, Kolev V, Verleger, R, Bataghva Z, Born J, Wagner U. Shifting from implicit to explicit knowledge: Different roles of early- and late-night sleep. *Learn Mem.* 2008;15(7):508-515. doi:10.1101/lm.897908
44. Noack H, Schick W, Mallot H, Born J. Sleep enhances knowledge of routes and regions in spatial environments. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* 2017;24(3):140-144. doi:10.1101/lm.043984.116
45. Verleger R, Rose M, Wagner U, Yordanova J, Kolev V. Insights into sleep's role for insight: Studies with the number reduction task. *Adv Cogn Psychol.* 2013;9(4):160-172. doi:10.2478/v10053-008-0143-8
46. Jacoby LL. A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *J Mem Lang.* 1991;30(5):513–541.
47. Stahl C, Barth M, Haider H. Distorted estimates of implicit and explicit learning in applications of the process-dissociation procedure to the SRT task. *Conscious Cogn.* 2015;37:27-43. doi:10.1016/j.concog.2015.08.003
48. Robertson EM, Press DZ, Pascual-Leone, A. A. Off-Line Learning and the Primary Motor Cortex. *J Neurosci.* 2005;25(27):6372-6378. doi:10.1523/JNEUROSCI.1851-05.2005
49. Willingham DB, Goedert-Eschmann K. The Relation Between Implicit and Explicit Learning: Evidence for Parallel Development. *Psychol Sci.* 1999;10(6):531-534. doi:10.1111/1467-9280.00201
50. Brown RM, Robertson EM, Press DZ. Sequence Skill Acquisition and Off-Line Learning in Normal Aging. *PLoS ONE.* 2009;4(8). doi:10.1371/journal.pone.0006683
51. Brown RM, Robertson EM. Off-Line Processing: Reciprocal Interactions between Declarative and Procedural Memories. *J Neurosci.* 2007;27(39):10468-10475. doi:10.1523/JNEUROSCI.2799-07.2007
52. Cohen DA, Pascual-Leone A, Press DZ, Robertson EM. Off-line learning of motor skill memory: a double dissociation of goal and movement. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(50):18237–18241.
53. Smith SM, Blankenship SE. Incubation and the Persistence of Fixation in Problem Solving. *Am J Psychol.* 1991;104(1):61. doi:10.2307/1422851
54. Ansburg PI. Individual differences in problem solving via insight. *Curr Psychol.* 2000;19(2):143–146.
55. Beeman MJ, Bowden EM. The right hemisphere maintains solution-related activation for yet-to-be-solved problems. *Mem Cognit.* 2000;28(7):1231–1241.

56. Bowden EM, Jung-Beeman M. Aha! Insight experience correlates with solution activation in the right hemisphere. *Psychon Bull Rev.* 2003;10(3):730–737.
57. Jung-Beeman M, Bowden EM, Haberman J, et al. Neural Activity When People Solve Verbal Problems with Insight. Stanislas Dehaene, ed. *PLoS Biol.* 2004;2(4):e97. doi:10.1371/journal.pbio.0020097
58. Payne JD, Kensinger EA, Wamsley E, et al. Napping and the Selective Consolidation of Negative Aspects of Scenes. *Emot Wash DC.* 2015;15(2):176-186. doi:10.1037/a0038683
59. McDevitt EA, Alaynick WA, Mednick SC. The effect of nap frequency on daytime sleep architecture. *Physiol Behav.* 2012;107(1):40-44. doi:10.1016/j.physbeh.2012.05.021
60. Squire LR. Declarative and Nondeclarative Memory. *J Cogn Neurosci.* 1992;4(3):232-243. doi:10.1162/jocn.1992.4.3.232
61. Yordanova J, Kolev V, Wagner U, Born J, Verleger R. Increased Alpha (8–12 Hz) Activity during Slow Wave Sleep as a Marker for the Transition from Implicit Knowledge to Explicit Insight. *J Cogn Neurosci.* 2011;24(1):119-132. doi:10.1162/jocn_a_00097
62. Scullin MK, Bliwise DL. Sleep, Cognition, and Normal Aging Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half Century of Multidisciplinary Research Integrating a Half Century of Multidisciplinary Research. *Perspect Psychol Sci.* 2015;10(1):97-137. doi:10.1177/1745691614556680
63. Cauter EV, Leproult R, Plat L. Age-Related Changes in Slow Wave Sleep and REM Sleep and Relationship With Growth Hormone and Cortisol Levels in Healthy Men. *JAMA.* 2000;284(7):861-868. doi:10.1001/jama.284.7.861
64. Debarnot U, Rossi M, Faraguna U, Schwartz S, Sebastiani L. Sleep does not facilitate insight in older adults. *Neurobiol Learn Mem.* 2017;140:106-113. doi:10.1016/j.nlm.2017.02.005
65. Cousins JN, El-Deredy W, Parkes LM, Hennies N, Lewis PA. Cued Memory Reactivation during Slow-Wave Sleep Promotes Explicit Knowledge of a Motor Sequence. *J Neurosci.* 2014;34(48):15870-15876. doi:10.1523/JNEUROSCI.1011-14.2014
66. Darsaud A, Wagner U, Balteau E, et al. Neural precursors of delayed insight. *J Cogn Neurosci.* 2011;23(8):1900-1910. doi:10.1162/jocn.2010.21550

7.2. Does post-task declarative learning have an influence on early motor memory consolidation over day? An fMRI study.

Inken Rothkirch¹, Stephan Wolff², Nils G. Margraf¹, Anya Pedersen³, Karsten Witt^{1,4}

¹ Department of Neurology, Kiel University, University Hospital Schleswig-Holstein, 24105 Kiel, Germany

² Department of Radiology, Kiel University, University Hospital Schleswig-Holstein, 24105 Kiel, Germany

³ Department of Psychology, Kiel University, 24118 Kiel, Germany

⁴ European Medical School Oldenburg-Groningen, Carl von Ossietzky University Oldenburg, Oldenburg, Germany

Corresponding author:

Inken Rothkirch

Department of Neurology

Christian Albrecht University

Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel, Germany

Phone: +49-431-500-23985

Email: i.rothkirch@neurologie.uni-kiel.de

Abstract

Previous studies demonstrated the influence of the post-learning period on procedural motor memory consolidation. In an early period after the acquisition, motor skills are vulnerable to modifications during wakefulness. Indeed, specific interventions such as world-list learning within this early phase of motor memory consolidation seem to enhance motor performance as an indicator for successful consolidation. This finding highlights the idea that manipulations of procedural and declarative memory systems during the early phase of memory consolidation over wakefulness may influence off-line consolidation. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI) during initial motor sequence learning and motor sequence recall, we indirectly assess the influence of a secondary task taken place in the early phase of memory consolidation. All participants were scanned using fMRI during the learning phase of a serial reaction time task (SRTT) at 8 a.m.. Afterwards, they were randomly assigned to one of five conditions. One group performed a declarative verbal, one a declarative nonverbal learning task. Two groups worked on attention tasks. A control group passed a resting condition. Participants stayed awake the whole day and performed the SRTT in the MRI scanner 12 hours later at 8 p.m.. At the behavioral level, the analysis of reaction times failed to show a significant difference between the groups. The primary analysis assessing fMRI data based on the contrast [sequence – random] between learning and retrieval also did not show any significant group differences. Therefore, our main analysis do not support the hypothesis that a secondary task influences the retrieval of the SRTT. In a more liberal fMRI analysis, we compared only the sequence blocks of the SRTT from learning to recall. BOLD signal decreased in the ipsilateral cerebellum and the supplementary motor area solely in the verbal learning group. Although our primary analysis failed to show significant changes between our groups, results of the secondary analysis could be an indication for a beneficial effect of the verbal declarative task in the early post-learning phase. A nonverbal learning task did not affect the activation within the motor network. Further studies are needed to replicate this finding and to assess the usefulness of this manipulation.

Introduction

In 1980, Cohen and Squire postulated a classification of memory systems, describing a declarative (learning of facts) and a procedural memory system, including the learning of motor and perceptual contents (N. J. Cohen & Squire, 1980). A further division is made between conscious and unconscious learning, what is referred to as explicit and implicit memory acquisition. Both memory systems seem to interact during learning and consolidation (Russell A. Poldrack & Packard, 2003). Robertson and colleagues (Edwin M. Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004) described memory consolidation as a phenomenon consisting of two aspects. First, the enhancement of memory performance between practice sessions, the so called “off-line” consolidation. Second, the stabilization of memory contents, which means that vulnerability to interference from a second memory task decreases with time after learning. Procedural memory contents usually consist of both implicit and explicit components, with different weighting depending on the specific structure of it. Therefore, learning a motor task is never exclusively implicit as certain aspects of it have an explicit character. The procedural as well as the declarative aspects of a previously learned content can usually be consolidated distinctly from each other only while asleep because the declarative and procedural memory systems interact during wakefulness but decouples during sleep (Edwin M. Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004; Stickgold, 2005; Walker et al., 2002). This interaction during wakefulness was shown by Brown and Robertson: A declarative task can interfere with the process of consolidation of the procedural memory when consolidation takes place over a period of wakefulness but not during sleep (Brown & Robertson, 2007). This work provided evidence that learning a word list immediately after procedural motor learning in the morning leads to an improvement of motor performance in the evening. This effect is lost when consolidation takes place over night. Considering the idea of interacting memory systems, Robertson concluded that the declarative component of a motor task hinders motor consolidation: Motor memory consolidation during wakefulness is supported when the declarative part of the learning task is removed. Robertson argued that a declarative learning task performed immediately after motor learning may decouple the declarative aspects of the task (Edwin M Robertson, 2009) and Brown & Robertson (Brown & Robertson, 2007) demonstrated the effect of a declarative task in the early phase of motor memory consolidation. We intend (i) to replicate this finding on a behavioral level and (ii) want to indirectly investigate the changes associated with the influence of a secondary task on the motor system using fMRI. Learning and consolidation of motor sequences in healthy humans mainly comprise the cerebellum and the basal ganglia, the supplementary motor area (SMA) and premotor as well

as the primary motor cortex (Grafton, Hazeltine, & Ivry, 2002; Hikosaka et al., 1999; Ungerleider, 2002). (iii) We extend our study to assess the influence of a nonverbal learning task placed in the early phase of motor memory consolidation. Each active group (verbal learning group and nonverbal learning group) will be separately compared to control groups dealing with verbal material or nonverbal material without a significant memory component.

Material and Methods

Subjects

Seventy-five healthy young participants (40 women) volunteered for the study. All participants were right-handed, assessed using the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), had no history of neurological or psychiatric illness and gave written informed consent to take part in the study. The study was approved by the ethics committee of the University Medical Faculty in Kiel and was conducted in full accordance with the Declaration of Helsinki. All participants received an honorarium of 40 €. Participants were randomly assigned (using the sample function in R statistics) to one of five experimental groups right after their 8 a.m. scan (see below and Figure 1B), each with a sample size of $n = 15$. Due to different reasons, we excluded nine subjects from further data analyses. For three participants, problems in preprocessing occurred because of suboptimal image quality due to movement artefacts. These participants moved their heads to such an extent that brain areas relevant for imaging analysis were cut off. For one subject, the recording of the behavioral data failed. Another subject had an incidental intracerebral finding. The reaction times in the SRTT of three participants lay outside of the 95% confidence interval computed over the reaction times for correctly answered trials of all subjects and both sessions. One subject became aware of the hidden sequence. Finally, we included 66 subjects with a mean age of $24.0 \pm \text{SD } 2.0$ years (range: 19-29) forming five groups. The verbal learning group (VL) consists of $n=12$ (6 women) with a mean age of $24.4 (\pm 1.89 \text{ SD})$ years, the verbal learning control (VLC) group of $n=14$ participants (10 women) with a mean age of $24.5 (\pm 2.90 \text{ SD})$ years. For the nonverbal learning group (NVL) we could include $n=13$ subjects (6 women) with a mean age of $23.0 (\pm 2.98 \text{ SD})$ years and for the nonverbal learning control group (NVLC) $n=12$ participants (7 women) as well with a mean age of $23.0 (\pm 1.93 \text{ SD})$ years. Finally, the Rest group comprised $n=15$ subjects (8 women) with a mean age of $24.0 (\pm 2.00 \text{ SD})$ years. No significant differences neither in age ($F_{4, 61} = 1.06, P < 0.384$) nor in gender ($\chi^2_4 = 2.029, P < 0.73$) were obtained.

The serial reaction time task (SRTT)

All participants completed a modified version of the serial reaction time task with their non-dominant left hand (Nissen & Bullemer, 1987), i.e., a sequence motor learning task, while in a MRI-scanner at 8:00 a.m. and 8:00 p.m. of the same day. Stimulus presentation and recording of participants' reaction times were carried out with an Invivo IFIS fMRI system (Invivo, Gainesville, Florida, USA) programmed in E-Prime® software (Psychology Software Tools, INC, Sharpsburg, USA). Four horizontally arranged grey squares were presented on a monitor, each square for one of the four left-handed fingers that rested on the corresponding four-button response pad. Each trial contained 12 stimuli, namely 2-4-1-2-3-1-4-2-1-3-4-3. The squares lit up blue one at a time, either in a randomized order or in a sequential order. Random sequences did not include a duplication or repetition of the same number/lit square in a row. Participants were not told about the embedded sequence, but were asked to react to the stimuli by pressing the corresponding key on their response pad as fast and accurately as possible. Unlike Brown and Robertson (2007), we chose a block design characterized by an alternating sequential and randomized item structure with only six blocks of learning with 144 sequential stimuli items included. For practical reasons using fMRI technique we had to change the classical setting of the SRTT. For the robustness of our statistics, we therefore needed the same number of sequential and randomized trials in a block design. Figure 1 depicts the overall procedure of the SRTT paradigm.

Experimental groups

After performing the SRTT, participants completed different secondary tasks. The verbal learning group (VL, n=12) performed the German version of the California verbal learning task (Niemann, Sturm, Thöne-Otto, & Willmes, 2008), a word-list task, in which participants were asked to learn 16 words within five trials. This verbal declarative and explicit learning task should activate the declarative memory system. Following the findings of Brown et al. (2007), this group functions as experimental group, because due to the structure of the second task, a change in motor network activation is expected here. The verbal learning control group (VLC, n=14) conducted a vowel-counting task after finishing the SRTT with the instruction to count the vowels in nonsensical strings of letters with a length between three and 12 letters. Handling with the same verbal material avoiding learning efforts, this group represents the control group for a direct comparison with the VL group.

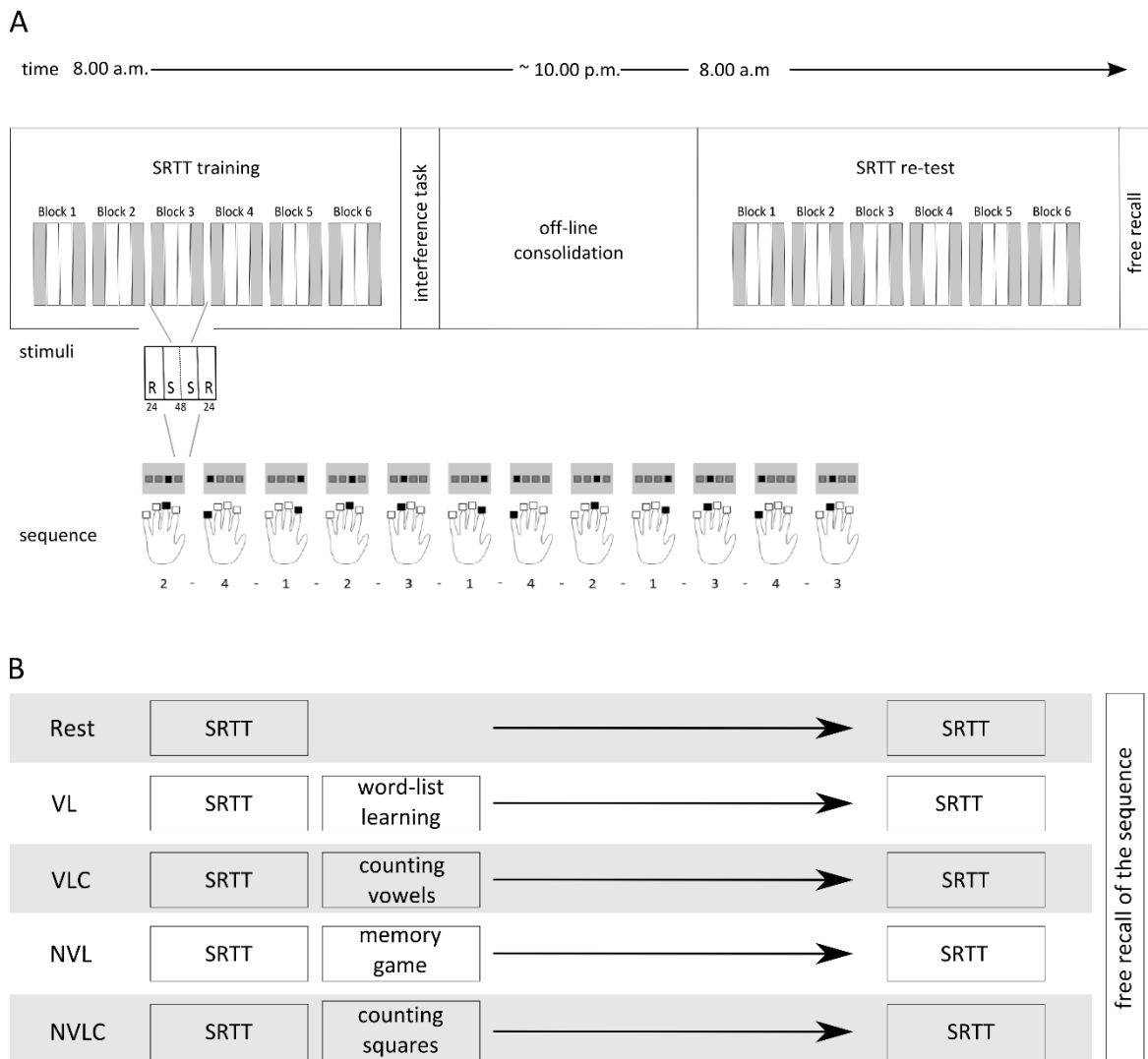


FIGURE 2-1. EXPERIMENTAL DESIGN

(A) The upper part shows the experimental design including a SRTT learning session in the morning (8.00 a.m.) followed by a group specific interference task. The SRTT retest was performed in the evening (8.00 p.m.) followed by the test of explicit knowledge. Each block of the SRTT included 24 randomized trials, followed by 48 sequential trials and again 24 randomized trials. Participants responded with the fingers of the left hand to the visually presented stimuli. (B) Overview of the groups' naming and the appropriate inference tasks after the initial conduction of the SRTT.

We further extend our study investigating the effect of a nonverbal learning task applied immediately after learning the SRTT. Therefore, we have also included a nonverbal condition with a direct control group. The nonverbal learning group (NVL, n=12) played a computer version of the “Memory” game as a nonverbal declarative and explicit learning task, an adapted version of the task described by Rasch and colleagues (Rasch, Büchel, Gais, & Born, 2007). If the learning of nonverbal material influences the early phase of motor memory consolidation,

we might expect changes in cerebral activation of the motor system as well. The nonverbal learning control group (NVLC, n=12) counted squares within a cloud of points, again this task focusses on attention spatial processes minimizing the memory component. The control groups differ in the material of the task, which is adapted to the respective experimental group. In the rest group (Rest, n=15) participants laid down in a dimly lighted room with no further task after the SRTT. They were not allowed to sleep. This group served as control group for both experimental groups. After the morning session, all participants left our laboratory, did their daily business and returned to the laboratory in the evening. Sleeping and napping was not allowed for all groups. We implemented the NVL and NVCL groups to address the question, whether nonverbal declarative learning may have a different influence on the consolidation of procedural memory over wakefulness.

Assessment of explicit awareness

After the SRTT retest at 8 p.m. we informed all participants about the embedded sequence and they gave a verbal free recall of the sequence. Participants had to write down 12 elements guessing the implicitly learned sequence on a prepared sheet. To control for explicit knowledge of the sequence we split the recalled items into triplets. Sequence is modelled like a periodic signal. Therefore, the second to the last and the last item of the original sequence were also fit together with the first, or respectively, the first two items of the sequence. Subjects could maximally reach a score of 12 correct triplets. The binomial distribution (n=12), that can be used to describe the scoring of completely randomly selected sequences (hence performance), was determined by a scoring probability of 0.33 because 36 triplets were possible when repetitions of the same number in a row were not allowed. Consequently, the critical value for significance ($p < 0.05$) is equal to a score of seven correctly recalled triplets. We chose this value as the cut-off point, with the interpretation that subjects recalling seven or more correct triplets had a significant gain of explicit sequence knowledge.

MRI data acquisition

Anatomical and functional images were acquired in the Neurocenter at Kiel University Hospital with a 3T whole-body MRI scanner (Achieva 3T, Philips, Best, The Netherlands) provided with an 8-channel head coil. An IFIS system (Invivo, Gainesville, Florida, USA) was applied for stimulus presentation and response recording. For functional MRI a whole-brain echo planar imaging (EPI) sequence with the following parameters was used: repetition time (TR) =2400ms, echo time (TE) =36.4ms, field of view (FOV) =216 x 216 mm², flip angle =90°,

matrix =64 x 64, volumes =330, slices =36, slice thickness =3.0mm, and inter-slice gap =0.3mm. The axial slices were acquired parallel to the anterior-posterior plane. For all subjects, additional three-dimensional (3D) T1-weighted gradient echo MRI scans with sagittal volume excitation were acquired with the following parameters: TR =8.2ms, TE =3.7ms, FOV =240 x 240 mm², flip angle =8°, slices =160, matrix =240 x 240, voxel size =1 x 1 x 1 mm³. T2 axial scans and a FLAIR sequence were performed to screen for structural abnormalities.

Analysis of imaging data and preprocessing

For image preprocessing and functional analysis the SPM12 (Release 6225) software package (SPM12; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) as well as Matlab Version 8.5 (R2015a) (MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) were used. In a first step of the preprocessing, all functional EPI images were realigned to compensate for subjects' movements during the scanning. The anatomical T1-weighted images were then spatially normalized to the standard coordinates of the Montreal Neurological Institute (MNI) space. The realigned EPI images were then co-registered with the corresponding individual T1-weighted image. By concatenating these two steps, the SPM software wrote normalized versions of the EPI images (2 x 2 x 2 mm³) allowing a voxel wise analysis of the BOLD time-series and statistical group comparisons. Finally, we smoothed the functional MRI data with a Gaussian kernel filter of 8mm full-width at half-maximum (FWHM).

Statistical analysis

Behavioral data of the sequential motor task

Performance in the SRTT was measured as the response time that was needed to press the button after a stimulus was presented (E. M. Robertson, 2007). Thereby, implicit sequence learning can be defined as the difference in mean response times between sequential and the subsequent randomized stimuli. Since sequence learning progresses over time, the second phase of sequential trails (R1-S1-**S2**-R2) and its contrast to the immediately followed random trails (R1-S1-S2-**R2**) should better reflect motor learning than the mean over all sequential stimuli (S1 and S2) contrasted to all random stimuli (R1 and R2). Consequently, we operationalized off-line consolidation as the difference between R2 and S2. As performance parameters we defined skill1=R2-S2 for the learning phase and skill2=R2-S2 for retesting. As the overall measure for performance gain after off-line consolidation we computed delta-skill=skill2-skill1. A further methodological approach for operationalizing the effect of off-line consolidation on implicit

sequence learning is the comparison of the last SRTT block at learning with the first SRTT block at retest. The definition of performance parameters remained unchanged. To investigate possible performance differences in skill1, skill2 and delta-skill between the five experimental groups, we first conducted an analysis of variance (ANOVA) with repeated measures with *group* as between-subject factor and skill consisting of skill1 and skill2 as repeated measures factor. Further, we computed a second one-way ANOVA with *group* as between-subject factor and delta-skill as dependent variable. Both analyses were conducted for skill data over all learning and retest blocks as well as for the comparison between the last block at learning and the first block at retest. We only included response times of correct responses in the statistical analysis. Wrong button presses as well as missed button presses were treated as an error. The mean error rate was $3.47\% \pm 1.95\%$. Because of this ground effect, we did not include this variable to further analysis. Statistical analysis was conducted in R statistics (R core team, 2015).

Functional analysis (fMRI)

Time-series analysis (first level) of the functional imaging data was designed to apply a general linear model (GLM) with two regressors for sequential stimuli as well as two for randomized stimuli according to the structure of our paradigm. We decided to model our data analysis with these four regressors of interest, as this allows the differentiation between R1-S1-S2-R2 (Figure 1). The six movement associated parameters resulting from the realignment process were included as regressors of no interest. The models were characterized by a boxcar function corresponding to the effects of interest and convolved with the standard canonical hemodynamic response function implemented in SPM12.

First, we computed a GLM, including only the learning session, to look into the main effect of sequential trials and check for group differences. Further, this model helped us to define those areas that are activated under sequence learning and show a significant main effect at learning session over all subjects. We refer to those regions as motor network. As our aim was mainly the investigation of a change in functional imaging initiated by different interference tasks after an initial motor task, we were interested in the group by time interaction (effect of interest) concerning brain areas belonging to the motor network. On the group level (second level analysis), we therefore analysed both sessions (training and retesting) in a common GLM. In a first step, we computed the group level analysis on the same contrast that we used on behavioral level (delta-skill), namely $(R2_{T1}-S2_{T1}) - (R2_{T0}-S2_{T0})$. However, we found no effect for this contrast. This result leads to two different possible interpretations: (1) no effect is evident

between sessions and (2) the BOLD signal of the randomized trials overpowered the activation of sequential stimuli. On the assumption that the second interpretation is correct, we can analyse the contrast $(S2_{T1} > baseline_{T1}) - (S2_{T0} > baseline_{T0})$. If we got a significant group-by-time interaction based on this contrast, we can actually conclude, that the second assumption is correct because otherwise this contrast also should have led to no significant effects. Therefore we based our analysis on the first level contrast $(S2_{T1} > baseline_{T1}) - (S2_{T0} > baseline_{T0})$ whereby the baseline was the time between two blocks of training and retesting respectively. As Brown and Robertson (2007) found evidence for differences in the consolidation process after conducting a declarative or a procedural task, our special interest focused on the comparison of the VL and the VLC group. For the analysis of the group by time interaction we searched for all motor sequence learning associated brain areas (cluster size: $k \geq 10$) that reached significance in the contrast reflecting the *group x time* interaction for all voxels in the whole brain ($P < 0.05$; FWE corrected). We then extracted the time series for all significant voxels within a sphere of 4mm around the peak location of each motor network area. Whether a significant voxel cluster belonged to a motor network area was verified using the SPM Anatomy Toolbox (Version 2.2c). Following this step, we were able to conduct Wilcoxon signed rank tests to look for differences between two groups at a time.

Results

Behavioral results

Performance analysis of the serial reaction time task over all SRTT blocks

The ANOVA with the between-subject factor *group* (VL, VCL, NVL, NVLC, Rest) and *skill* (skill1, skill2) as within-subject factor revealed neither significant main effects for skill ($F_{1, 120} = 0.063$; $P = 0.802$, Fig.2A) nor group ($F_{4, 120} = 1.309$; $P = 0.271$, Fig.2A). In addition, no significant group-by-skill interaction was found ($F_{4, 120} = 0.755$; $P = 0.557$). Therefore, group performance in the SRTT was not different between learning and retest and did not differ between groups. However, learning was evident over all participants, as response times for randomized stimuli were higher than for sequential stimuli in skill1 ($t_{65} = 17.29$; $P < 0.001$) as well as in skill2 ($t_{65} = 14.47$; $P < 0.001$). Further, we found no differences in off-line consolidation between the groups, as the ANOVA for delta-skill did not become significant ($F_{4, 61} = 0.977$; $P = 0.427$, Fig.2B). In concordance with the fMRI analysis, we computed in a second step the contrast $S2_{T1} > S2_{T0}$ on behavioral level. Thus, we based this analysis on the second phase of sequential trails in each block (R1-S1-S2-R2) and compared the reaction times

between learning and retest. However, this method leads to no significant main effect for *group* ($F_{4, 61} = 0.415$; $P = 0.797$). The aforementioned variations between our design and the experimental structure used by Brown and Robertson (2007) hindered the replication of the behavioral results seen by Brown and Robertson (2007).

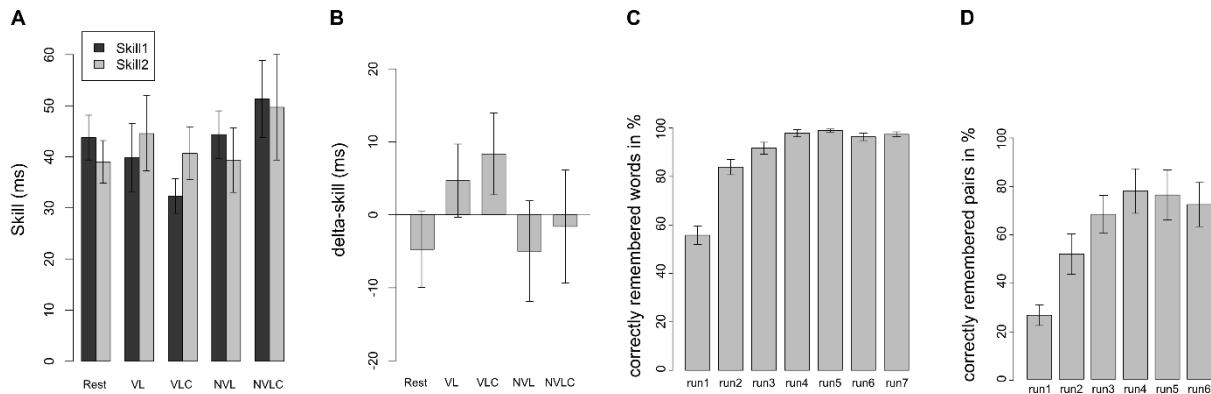


FIGURE 2-2 BEHAVIORAL RESULTS OF THE SRTT

(A) Behavioral data of the SRTT are shown as mean differences in reaction times (\pm SEM) between randomized and sequential stimuli in the learning (skill1, dark bars) and the retest sessions (skill2, light bars) corresponding to the five experimental groups (Rest, VL, VLC, NVL, NVLC). Figure (B) displays the performance gain after 12 hours of offline consolidation (delta-skill = skill2 - skill1). (C) gives an overview of the performance of the CVLT in the VL group. Each bar reflects the mean (\pm SEM) of one learning run of the word list. (D) shows the performance of the memory game in the NVL group. Each bar reflects the mean (\pm SEM) of one learning run of the game. (Abbreviations: Rest: Rest group, VL: verbal learning group, VLC: verbal learning control group, NVL: nonverbal learning group, NVLC: nonverbal learning control group)

Performance analysis of the serial reaction time task over the last block at learning and the first block at retest

As a further methodological approach for operationalizing implicit sequence learning, we compared the last SRTT block at learning with the first SRTT block at retest. The ANOVA including the between-subject factor *group* (VL, NVL, VLC, NVLC, Rest) and the within-subject factor *skill* (skill1, skill2) revealed neither significant main effects for skill ($F_{1, 120} = 2.697$; $P = 0.103$) nor group ($F_{4, 120} = 0.785$; $P = 0.537$). Again, group performance in the SRTT was not different between learning and retest and did not differ between groups. Further, we found no differences in off-line consolidation between the groups, as the ANOVA for delta-skill did not become significant ($F_{4, 61} = 1.482$; $P = 0.219$).

Performance analyses of the interference tasks

To ensure that declarative learning was successful, we analysed the number of learned words in the VL group. An ANOVA with repeated measurements showed a significant learning gain (VL: $F_{4, 54} = 38.16$; $P < 0.001$, Fig. 2C). Therefore, declarative learning was successful. In the control task participants responded with the number of correctly counted vowels (VLC) at a rate of 97% (± 2.08). Overall, we assume a successful performance of the interference tasks in both groups. For the NVL group the ANOVA for a learning effect in the memory game did not reveal significance due to the ceiling effect of performance ($F_{5,60} = 0.99$; $P = 0.434$, Fig. 2D). The mean percentage of correctly counted squares in the NVLC group was 97% (± 2.82) and therefore comparable to the performance in the VLC group.

Awareness of the sequential structure

As we investigated implicit learning and its consolidation, we had to make sure that subjects did not become aware of the hidden sequence within the SRTT. When subjects were asked directly after the retest execution of the SRTT if they noticed any sequential pattern within the task, all participants answered “no” to the question, with the exception of the participant who has acquired explicit knowledge. The mean score of correctly replicated triplets was 2.96 with a standard deviation of 1.34, which is within the range of chance performance. No significant group differences in the awareness of the sequential structure were found ($M_{\text{Rest}} = 3.5$, $M_{\text{VL}} = 3.08$, $M_{\text{VLC}} = 2.67$, $M_{\text{NVL}} = 3.25$, $M_{\text{NVLC}} = 3.5$, $F_{4,61} = 0.216$; $P = 0.928$).

Functional imaging results of the serial reaction time task

The impact of an interference task on motor sequence consolidation

Our special interest focused on differences between the VL and the VLC group. In a first step, we computed the group level analysis on the same contrast that we used on behavioral level (delta-skill), namely $(R2_{T1} - S2_{T1}) - (R2_{T0} - S2_{T0})$. However, we found no effect for this contrast. Our second and more liberal analysis was based on the first level contrast $(S2_{T1} > \text{baseline}_{T1}) - (S2_{T0} > \text{baseline}_{T0})$ whereby the baseline was the time between two blocks of training and retesting respectively. This resulted in a significant *group x time* interaction within the left cerebellum (CB) (Figure 3 A1) and left supplementary motor area (SMA) (Figure 3 B1). A closer look at this interaction, including all groups, revealed the following: In contrast to the other groups, the VL group showed a significant change in BOLD signal in the cerebellum as well as in the supplementary motor area (SMA) comparing the learning to the retesting sessions.

The activation in both areas decreased (CB: $W = 10$, $P = 0.021$; SMA: $W = 14$, $P = 0.053$; Figure 3 A2 & B2). Planned contrast analysis (Table 1) demonstrated a significant difference in BOLD signal changes in the cerebellum from learning to retest between the VL group and the Rest group. Further, a trend for this BOLD signal changes in the cerebellum was found between the VL and the VLC group (Figure 3 A2). For the SMA we found a similar pattern (Figure 3 B2) for the VL group-Rest comparison.

Table 1. Pairwise post hoc Wilcoxon-Tests for group differences in BOLD signal change between learning and retesting. Coordinates are given in MNI space.

Compared groups	Cerebellum [-2 -6 -14]		Supplementary Motor Area [-12 -12 52]	
	W-value	P-value	W-value	P-value
VL – Rest	133	0.037	127	0.075
VL – VLC	50	0.085	67	0.403
Rest – VLC	108	0.915	130	0.289
NVL – Rest	82	0.496	92	0.821
NVL – NVLC	93	0.437	90	0.538
Rest – NVLC	97	0.755	107	0.427

The main BOLD effect of sequential trials before consolidation

The main effect of the sequential trials (S2) showed an increased BOLD signal in the precentral gyrus bilaterally, as well as in the cerebellum, supplementary motor area (SMA), postcentral gyrus and putamen in the left hemisphere (for details see Table 2). We masked the statistical map at all areas associated with the motor system bilaterally, resulting in significant activations ($p < 0.01$, FWE corrected) in the bilateral postcentral and precentral gyri, supplementary motor area, caudate nucleus as well as in the left cerebellum (lobule 4 and 5) and putamen. Masking was done by Neuromorphometrics' Probabilistic Atlas (Neuromorphometrics, Inc., Somerville, Massachusetts, USA). We found no significant differences on the whole brain analysis (FWE corrected) in the BOLD signal when comparing the groups at the learning session. After

reducing the group comparison to motor system related areas, also no significant differences were found (FWE corrected).

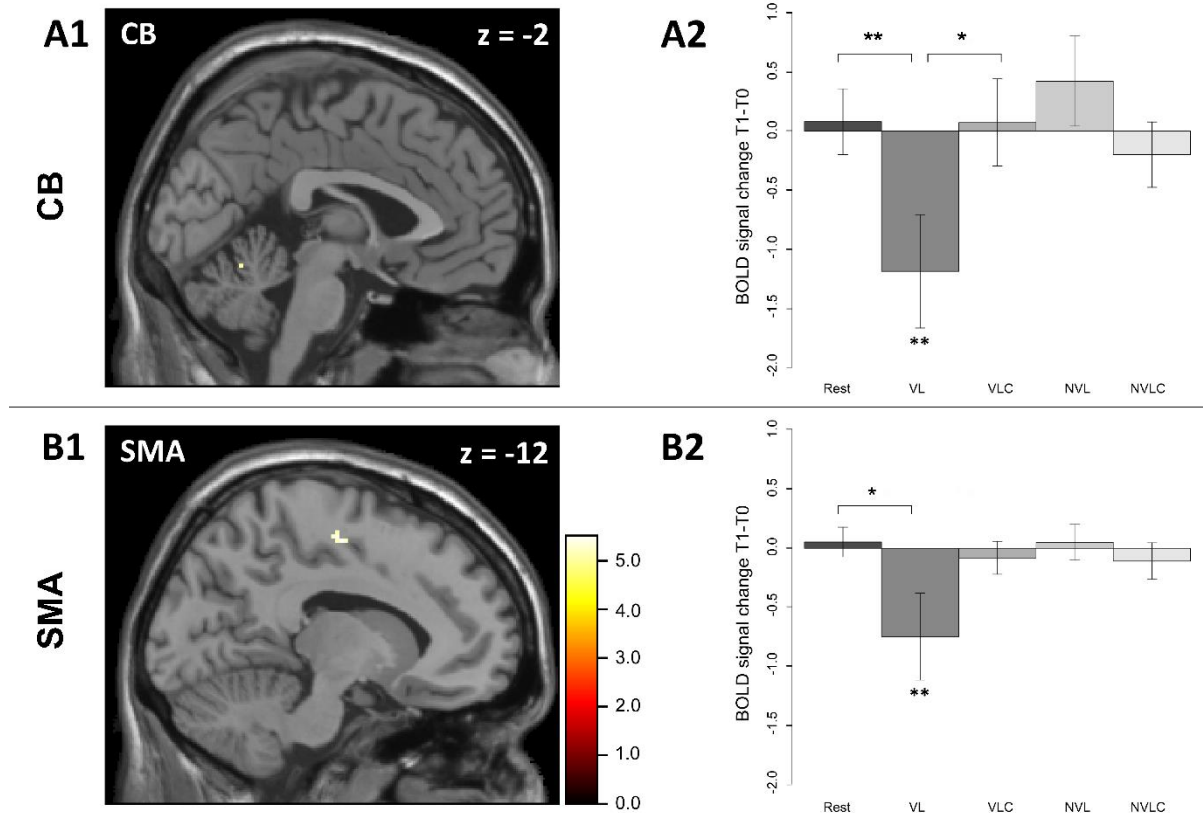


FIGURE 2-3 SIGNIFICANT REGIONS IN THE GROUP X TIME INTERACTION IN THE SEQUENCE > BASELINE CONTRAST

The group (VL and VLC) x time (learning and retest) interaction results in a significant effect in the local maximum in (A) the left cerebellum (A1, -2 -60 -14) and in the local maximum in (B) the left SMA (B1, -12 -12 52) [FWE corrected]. The VL group shows a significant change in the BOLD signal between learning and retesting (A2: CB, $W = 69$, $P < 0.013$; B2: SMA, $W = 68$, $P < 0.021$). The error bars in A2 and B2 display standard errors of mean.

$P < 0.05$ **, $P < 0.1$ *; Rest: Rest group, VL: verbal learning group, VLC: verbal learning control group; NVL: non verbal learning group; NVCL: non verbal learning control group

Table 2. Main effects in sequential trials in all subjects at the learning session. Whole brain local cluster peaks after correction for multiple comparisons ($P < 0.05$; FWE corrected). Coordinates are given in MNI space.

AAL-Region	Left Hemisphere					Right Hemisphere				
	x	y	z	t-value	cluster size	x	y	z	t-value	cluster size
Precentral	-50	0	42	11.97	10186	58	6	32	6.28	10186
Postcentral	-62	14	32	5.60	2479					
Parietal_Inf	-32	-58	54	11.17	2479	30	-50	48	7.50	10186
Parietal_Sup	-26	-62	58	12.00	2479	26	-60	52	8.07	10186
Frontal_Mid	-24	-6	52	14.08	10186					
Occipital_Mid	-42	-70	4	11.47	838	30	-70	28	6.70	10186
Supp Motor Area	-4	2	58	14.00	10186					
Cerebellum_4_5_L	-12	-52	-22	9.46	612					
Caudatus	-10	18	-4	5.51	420	10	24	0	5.29	17
Putamen	-22	0	6	6.93	266					
Thalamus	-10	-14	2	5.01	335	16	-14	6	5.07	1

Discussion

In this study, we investigated the changes between the learning phase and the retrieval of modified version of the SRTT¹⁶. Five groups differ in terms of a post-learning task following the initial SRTT. Using this study design, we only are able to assess the consolidation phase indirectly and we are not able to examine specific mechanisms that took place in the early phase of motor memory consolidation. Two main results are evident. First, we found no significant performance differences among our five groups. Second, assessing fMRI data based on the contrast [sequence – random] between learning and retrieval also do not show any significant group differences. Therefore, our main analysis does not support the hypothesis that a secondary task influences the retrieval of the SRTT.

Behavioral data in our study differs from Brown's and Robertson's (2007) results by means of a missing effect in our data. Various explanatory approaches are conceivable. Foremost, we specifically reprogrammed the classical SRTT to make it suitable for an fMRI setting. In the Brown and Robertson study, participants repeated the sequence in the learning phase more often (55 repetitions of the sequence) than in the present study (24 repetitions of the sequence). Furthermore, the sequential and random stimuli switched more often in our study compared to the Brown and Robertson study. In comparison to the Brown and Robertson study both the

length of the learning phase and the number of switches may have an influence on learning, which might explain divergent results in the present study. A study by Schendan et al. used a comparable version of the SRTT with alternating sequential and randomized blocks conducted in a MRI scanner²⁰. Actually, the reaction times for both randomized and sequential stimuli in their last SRTT block are comparable with the reaction times that we found in the last block of our training session in the morning. Tzvi et al. conducted the same version of the SRTT as we did, again in a MRI scanner²¹. Again, behavioral performance in the learning phase was comparable over all blocks and subjects to those presented in this study. Therefore, we conclude, that our results reproduce previous findings on SRTT performance and that our results are not driven by methodological problems per se. However, it seems that the number of repetitions has an influence on the learning outcome. This may explain different results across different studies. Another explanatory approach for the diverging behavioral results in this study compared to Brown and Robertson (2007) are the different sample sizes of the studies. As we conducted an fMRI experiment, we were not able to collect as much data as it is possible in a behavioral study. That is why behavioral data in our case may be underrepresented, but the quality of the imaging data should not be affected. Moreover, we have to consider two important limitations concerning the evaluation of reaction times using fMRI: First, reactions on response pads designed for fMRI experiments differ from keyboards used outside the scanner in the necessary physical effort to press a key. Second, participants in the scanner lay in a supine position instead of sitting on a chair. Both aspects lead to a situation that might not be comparable to optimized test situations outside the scanner. This might have overshadowed the behavioral advantage that has previously been reported for a verbal learning group.

Our first approach to fMRI data analysis based on the contrast [sequence – random] over both time points (learning and retrieval) resulted in no significant group differences as well. This may have been caused by the limited differences between activation in sequential and random trials. In our design random and sequential phases switches rapidly making it difficult to extract sequence specific activation. In conclusion, our primary analysis failed to show an effect of a manipulation of the post learning period. However, in a more liberal fMRI analysis comparing only the sequential trials of the SRTT, we found a significant change in cerebral activation in the verbal learning group from learning to retesting. However, the appropriate control groups (VLC and Rest) showed no such differences in cerebral activation between both sessions meaning that an attention task did not significantly influence the cerebral activation from learning to retest. The BOLD signal change in the VL group appeared as a decrease from learning to retesting in the cerebellum and the SMA. This may correspond to the memory

interaction on behavioral level during off-line consolidation over wakefulness shown by Brown and Robertson (2007). Participants who learned a word list immediately after the acquisition of a procedural skill demonstrated a better performance after off-line consolidation over day (Brown & Robertson, 2007). In the initial phase of skill acquisition, fMRI analysis revealed an increased BOLD signal for the [Sequence > baseline] contrast in those brain areas associated with the SRTT (Hardwick et al., 2013): the left primary somatosensory cortex, putamen, thalamus, bilateral primary motor cortex, dorsal premotor cortex, supplementary motor area, as well as the right cerebellum (Lobule IV-V). The cerebral activation showed a pattern that is in line with previous reports of motor learning (Daselaar, Rombouts, Veltman, Raaijmakers, & Jonker, 2003; Grafton et al., 2002; Hardwick et al., 2013; King et al., 2016). Moreover, we found no significant differences in brain activation when comparing the groups during the learning phase. Therefore, changes in brain activation from learning to retesting between our groups cannot depend on different activations at the starting point, namely the initial learning within the scanner. Taking these two aspects together, relativizes the insufficient replication of the behavioral data as missing baseline differences in imaging at learning and the representative functional mapping of the initial SRTT conform to our hypothesis. Further, we found evidence for sequence specific learning as the response times to sequential stimuli were shorter than to randomized ones over all subjects. These results can be interpreted as strong evidence for our data's validity.

In the verbal learning group, we found a significant BOLD signal decrease from learning to retesting not only in the cerebellum and the SMA, but also in the precentral and postcentral gyri, in the inferior and superior parietal cortex, in the middle frontal and middle occipital cortex as well as in the caudate, putamen and thalamus. Given the fact that the VL group was the only group that showed significant changes between learning and retesting in the motor network, the influence of a verbal learning task is specific and sensitive for the manipulation within the phase of off-line consolidation. However, the *group x time* interaction remained significant for two regions: the left cerebellum (Lobule IV-V) as well as the left supplementary motor area. Both areas are involved in task acquisition. Sleep dependent off-line consolidation has previously shown a shift in BOLD signal activation from primary motor areas involved in the acquisition of a motor task to prefrontal areas (S. Fischer, 2005; Peigneux et al., 2006). Our participants performed the SRTT with the left hand, so activation changes in the ipsilateral cerebellum are plausible because the ipsilateral and the contralateral cortical regions are mainly involved in the management of fine finger movements (Julien Doyon et al., 2009; Imamizu, Kuroda, Miyauchi, Yoshioka, & Kawato, 2003). The SMA of the dominant hemisphere is known to be active

during implicit learning tasks performed with the right but also with the left hand (Grafton et al., 1995; Hazeltine, Grafton, & Ivry, 1997). Lesions affecting the SMA of the dominant hemisphere are associated with a deficit in sequence learning (Ackermann, Daum, Schugens, & Grodd, 1996; Halsband, Ito, Tanji, & Freund, 1993). In conclusion, the SMA of the dominant hemisphere plays a superior role in implicit sequence learning. In the present study, our second and more liberal fMRI analysis showed a reduction of SMA activity in the VL group compared to the appropriate control conditions (VLC and Rest) that may have reflected the beneficial consequences of motor memory consolidation when both the declarative and the non-declarative memory systems were uncoupled in an experimental setting. In contrast, our results show a decline in the motor network involved in motor learning. Motor speed is associated with higher BOLD signals (Geneviève Albouy et al., 2012) and we found a significantly lower activation in the retest condition, specifically in the verbal learning group. These results raise the possibility that early off-line consolidation may affect those areas involved in skill acquisition. However, we found no shift in activation to prefrontal areas. In this way, the off-line consolidation induced by an interference task differs from sleep dependent off-line consolidation (S. Fischer, 2005; Peigneux, Laureys, Delbeuck, & Maquet, 2001). Our data, however, apparently contradicts the results of Robertson and colleagues (Edwin M. Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004), who postulated that the consolidation of implicit learned motor skills was not sleep dependent, as skill performance improved after a consolidation phase with or without sleep. Explicitly learned motor skills, however, require sleep in the consolidation phase for their improvement. Along these lines, a consolidation effect within the resting group could have been expected because the subjects learned the sequence implicitly and consolidated it over a period of wakefulness. To solve this apparent contradiction, we assume that an interference task immediately conducted after sequence learning has a stronger effect on consolidation than the remaining time of the consolidation phase. We were not able to examine participants' activities between testing in the morning and retesting in the evening exactly. Activities done within this time might have interfered with motor memory consolidation. However, we randomly allocated the subjects to the five experimental groups after conducting the SRTT in the morning. Consequently, the groups merely differed in terms of the post-task test. Distortions that occurred due to the different activities during the consolidation phase should have been distributed equally among the groups.

To conclude, we found no relevant differences in the nonverbal learning group within the behavioral data nor the motor network. This second aspect raises the idea that early memory consolidation may be specific for the type of declarative learning, but further studies are needed

to replicate this finding. Based on the results here, we cannot make any inference on the impact of nonverbal learning on the consolidation process over wakefulness.

References

- Ackermann, H., Daum, I., Schugens, M. M., & Grodd, W. (1996). Impaired procedural learning after damage to the left supplementary motor area (SMA). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *60*(1), 94–97.
- Albouy, G., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Darsaud, A., Gais, S., Rauchs, G., ... Maquet, P. (2012). Neural correlates of performance variability during motor sequence acquisition. *NeuroImage*, *60*(1), 324–331. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.049>
- Brown, R. M., & Robertson, E. M. (2007). Inducing motor skill improvements with a declarative task. *Nature Neuroscience*, *10*(2), 148–149. <https://doi.org/10.1038/nn1836>
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, *210*(4466), 207–210.
- Daselaar, S. M., Rombouts, S. A. R. B., Veltman, D. J., Raaijmakers, J. G. W., & Jonker, C. (2003). Similar network activated by young and old adults during the acquisition of a motor sequence. *Neurobiology of Aging*, *24*(7), 1013–1019. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00030-7](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00030-7)
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., ... Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research*, *199*(1), 61–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.012>
- Fischer, S. (2005). Motor Memory Consolidation in Sleep Shapes More Effective Neuronal Representations. *Journal of Neuroscience*, *25*(49), 11248–11255. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1743-05.2005>
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional Mapping of Sequence Learning in Normal Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*(4), 497–510. <https://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.4.497>
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. B. (2002). Motor sequence learning with the nondominant left hand. *Experimental Brain Research*, *146*(3), 369–378. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1181-y>

- Halsband, U., Ito, N., Tanji, J., & Freund, H. J. (1993). The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain: A Journal of Neurology*, *116* (Pt 1), 243–266.
- Hardwick, R. M., Rottschy, C., Miall, R. C., & Eickhoff, S. B. (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *NeuroImage*, *67*, 283–297. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.020>
- Hazeltine, E., Grafton, S. T., & Ivry, R. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain*, *120*(1), 123–140.
- Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand, M. K., Sakai, K., Lu, X., Nakamura, K., ... Doya, K. (1999). Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends in Neurosciences*, *22*(10), 464–471.
- Imamizu, H., Kuroda, T., Miyauchi, S., Yoshioka, T., & Kawato, M. (2003). Modular organization of internal models of tools in the human cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(9), 5461–5466. <https://doi.org/10.1073/pnas.0835746100>
- King, B. R., Saucier, P., Albouy, G., Fogel, S. M., Rumpf, J.-J., Klann, J., ... Doyon, J. (2016). Cerebral Activation During Initial Motor Learning Forecasts Subsequent Sleep-Facilitated Memory Consolidation in Older Adults. *Cerebral Cortex*, bhv347. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv347>
- Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto, A. I. T., & Willmes, K. (2008). *CVLT California Verbal Learning Test. German adaptation. Manual*. Frankfurt: Pearson Assessment.
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, *19*(1), 1–32. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(87\)90002-8](https://doi.org/10.1016/0010-0285(87)90002-8)
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113.
- Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., & Maquet, P. (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, *12*(18), A111–A124.
- Peigneux, P., Orban, P., Balteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., Laureys, S., & Maquet, P. (2006). Offline Persistence of Memory-Related Cerebral Activity during Active Wakefulness. *PLOS Biol*, *4*(4), e100. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040100>
- Poldrack, R. A., & Packard, M. G. (2003). Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia*, *41*(3), 245–251.

- Rasch, B., Büchel, C., Gais, S., & Born, J. (2007). Odor Cues During Slow-Wave Sleep Prompt Declarative Memory Consolidation. *Science*, *315*(5817), 1426–1429. <https://doi.org/10.1126/science.1138581>
- Robertson, E. M. (2007). The Serial Reaction Time Task. *Journal of Neuroscience*, *27*(38), 10073–10075. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2747-07.2007>
- Robertson, E. M. (2009). From Creation to Consolidation: A Novel Framework for Memory Processing. *PLoS Biology*, *7*(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000019>
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Miall, R. C. (2004). Opinion. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(7), 576–582. <https://doi.org/10.1038/nrn1426>
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). Awareness Modifies the Skill-Learning Benefits of Sleep. *Current Biology*, *14*(3), 208–212. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.01.027>
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, *437*(7063), 1272–1278. <https://doi.org/10.1038/nature04286>
- Ungerleider, L. (2002). Imaging Brain Plasticity during Motor Skill Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *78*(3), 553–564. <https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4091>
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with Sleep Makes Perfect. *Neuron*, *35*(1), 205–211. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00746-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00746-8)

7.3. Dynamic causal modeling revealed dysfunctional effective connectivity in both, the cortico-basal-ganglia and the cerebello-cortical motor network in writers' cramp

Inken Rothkirch¹, Oliver Granert¹, Arne Knutzen¹, Stephan Wolff², Felix Gövert¹, Anya Pedersen³, Kirsten E. Zeuner¹, Karsten Witt^{1,4}

¹ Department of Neurology, Kiel University

² Department of Radiology, Kiel University

³ Department of Psychology, Kiel University, 24118 Kiel, Germany

⁴ School of Medicine and Health Sciences - European Medical School, University Hospital of Neurology, Medical Campus University of Oldenburg, 26111 Oldenburg, Germany

Corresponding author:

Prof. Dr. Karsten Witt

Director of the Department of Neurology

Oldenburg University

Evangelisches Krankenhaus Oldenburg

Steinweg 13 - 17

26122 Oldenburg 24105 Kiel, Germany

Phone: +49-0441 / 236-649

Fax: +49-4441-236-650

Email: karsten.witt@evangelischeskrankenhaus.de

Keywords: dynamic causal modeling, focal hand dystonia, writer's cramp, network disorder, cerebellum

Abstract

Writer's cramp (WC) is a focal task-specific dystonia characterized by sustained or intermittent muscle contractions while writing, particularly with the dominant hand. Since structural lesions rarely cause WC, it has been assumed that the disease might be caused by a functional maladaptation within the sensory-motor system. Therefore, our objective was to examine the differences between patients suffering from WC and a healthy control (HC) group with regard to the effective connectivity that describes causal influences one brain region exerts over another within the motor network. The effective connectivity within a network including contralateral motor cortex (M1), supplementary motor area (SMA), globus pallidus (GP), putamen (PU) and ipsilateral cerebellum (CB) was investigated using dynamic causal modeling (DCM) for fMRI. Eight connectivity models of functional motor systems were compared. Fifteen WC patients and 18 age-matched HC performed a sequential, five-element finger-tapping task with the non-dominant and non-affected left hand within a 3T MRI-scanner as quickly and accurately as possible. The task was conducted in a fixed block design repeated 15 times and included 30 seconds of tapping followed by 30 seconds of rest. DCM identified the same model in WC and HC as superior for reflecting basal ganglia and cerebellar motor circuits of healthy subjects. The M1-PU, as well as M1-CB connectivity, was more strongly influenced by tapping in WC, but the intracortical M1-SMA connection was more facilitating in controls. Inhibiting influences originating from GP to M1 were stronger in controls compared to WC patients whereby facilitating influences the PU exerts over CB and CB exerts over M1 were not as strong. Although the same model structure explains the given data best, DCM confirms previous research demonstrating a malfunction in effective connectivity intracortically (M1-SMA) and in the cortico-basal ganglia circuitry in WC. In addition, DCM analysis demonstrate abnormal reciprocal excitatory connectivity in the cortico-cerebellar circuitry. These results highlight the dysfunctional cerebello-cortical as well as basalganglio-cortical interaction in WC.

Introduction

Dystonia is a clinical syndrome characterized by sustained muscle contractions, producing twisting, repetitive, and patterned movements, or abnormal postures. The dystonic syndromes include a large group of diseases that have been classified into various etiological categories, such as primary, dystonia-plus, hereditary, and secondary (Albanese et al., 2013). In addition to the investigation of differences in isolated brain regions between patients and healthy controls, a series of studies indicated abnormalities in brain circuits as the underlying mechanism of focal dystonia with focus on the primary motor cortex (M1), the supplementary motor area (SMA), cerebellum (CB), parts of the basal ganglia - in detail the globus pallidus (GP) and putamen (PU)- as well as the thalamus. On the one hand there is evidence that dysfunctions of a network are embedded in the cortico-striatal pathway (Ibáñez et al., 1999; Islam et al., 2009; Oga et al., 2002; C. C. Wu et al., 2010). For instance, abnormal dopaminergic function within the cortico-striatal circuitry has been described in dystonia (Simonyan, Cho, Hamzehei Sichani, Rubien-Thomas, & Hallett, 2017). In addition, dysfunctions in the cerebello-cortical pathway have been detected as well. Neuronal activity in the cerebellum in writer's cramp (WC) is increased (Hu, Wang, Liu, & Zhang, 2006; Preibisch, Berg, Hofmann, Solymosi, & Naumann, 2001), and therefore the cerebellar influence on the motor cortex possibly leads to a deficit in cortical inhibition and stronger dystonic symptoms (Bradnam et al., 2015). Just recently, Gallea et al. (2018) confirmed the hypothesis of cortico-cerebellar abnormalities in WC. They found an abnormal decrease of GABA-A receptor density in the right cerebellum and the left sensorimotor cortex resulting in the loss of inhibitory cortical control (Gallea et al., 2018). Even in resting-state networks WC patients show a divergent neuronal activation compared to healthy controls. Thus, a reduced positive subcortico-cortical functional connectivity in combination with an increased negative cortico-cerebellar functional connectivity was evident (Dresel et al., 2014). Since primary dystonia is considered a network disorder (Blood et al., 2006; Delmaire et al., 2009; Gallea et al., 2018; Hinkley, 2013; Islam et al., 2009; Oga et al., 2002; Simonyan et al., 2017; C. C. Wu et al., 2010; Zeuner et al., 2015) the investigation of the functional connectivity between the nodal points of the network may give new pathophysiological insights. Thus, the aim of the present study was to investigate the movement-dependent pathophysiology of WC while focusing on the effective connectivity within the motor network activated during a finger-tapping task. In contrast to previous studies that focused on isolated brain regions, the purpose of our study was to examine the affected network in a more holistically manner. This approach is crucial to get a closer understanding of the diverging interaction among motor areas in patients with WC compared to healthy subjects.

Based on previous literature, we firstly assumed a movement-dependent abnormal activation within the cortico-striatal network comprising the motor cortex, the putamen and the globus pallidus in patients with WC compared to healthy controls (Ibáñez et al., 1999; Oga et al., 2002; Simonyan et al., 2017; C. C. Wu et al., 2010). Secondly, we expected diverging cortico-cerebellar network activation (Bradnam et al., 2015; Gallea et al., 2018). We implemented dynamic causal modeling (DCM) to address the question whether the underlying neuronal motor network during finger-tapping is identical in writer's cramp and healthy controls and if so, whether single connections between network regions are different. DCM is a method for network analyses employing effective connectivity and has been introduced by Friston et al. (Friston et al., 2003). The advantage of DCM is the possibility to estimate hidden neuronal states based on measuring brain activity, e.g. blood oxygenation level dependent (BOLD) signal. Changes within a network analysis depend on the motor performance (Pool, Rehme, Fink, Eickhoff, & Grefkes, 2013). Hence, comparing the functional connectivity of patients suffering from dystonia with matched controls may be confounded by impaired motor performance in dystonic patients. In order to exclude such a confounding factor, we investigated in this study the activity of the motor network, while tapping with the non-affected in WC Patients and controls. We recently demonstrated that WC patients performed a finger-tapping task with the non-affected hand equivalent to controls. Regardless, changes in the motor network were still evident in dystonic patients while performing this motor task with the non-dominant hand. (Zeuner et al., 2015).

Materials and methods

Subjects

The results of the structural and functional MRI analysis have been published by Zeuner and colleagues (Zeuner et al., 2015) previously. In this study, we included fifteen patients suffering from writer's cramp (6 women, mean age of 51.6 ± 11.1 years, range: 35-69) with a mean disease duration of 15.7 ± 8.9 years (range: 3-36 years). Four patients disclosed simple writer's cramp showing symptoms only during writing, while all further patients suffered from complex writer's cramp and even demonstrated dystonic symptoms when performing fine motor tasks other than writing. Further, nine patients exhibited mirror dystonia. The diagnosis of dystonia was established by medical history and by using the Writer's Cramp Rating Scale (Wissel et al., 1996) and the Arm Dystonia Disability Scale (Fahn, 1989). The Arm Dystonia Disability Scale (ADDS) contains seven items that together estimate the impairment of manual skills reported by patients. A score of 100% indicates normal motor function. The final score

represents the percentage of normal manual activity. Therefore, a lower ADDS score means the patient suffers from more severe functional impairment. According to the Arm Dystonia Disability Scale, writer's cramp patients exhibited difficulties in other fine motor tasks such as using a computer mouse, using the keyboard of a computer, buttoning shirts, blouses, using silverware for eating, grasping objects or difficulties with homework or in the job. The mean of the ADDS was equal to 56.4 % (± 14.1 % SD).

We further used the Writer's Cramp Rating Scale (WCRS) (Wissel et al., 1996) to examine the clinical presentation. Patients were videotaped while writing the German sentence "Die Wellen schlagen hoch" ("The waves are surging high") ten times without a break between consecutive sentences, and the severity of writer's cramp was analyzed from the video segments (Wissel et al., 1996). A higher total WCRS score (with a maximum score of 30 points) means the patient showed more severe dystonic signs during handwriting. The mean in our sample was equal to 8.8 (± 4.6). Table 1 displays an overview of patients' characteristics. Eighteen age-matched healthy individuals (7 women) with a mean age of 51.1 ± 8.4 years (range: 33-68) served as controls. All participants were right-handed, ascertained through the Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971), but in our study they performed a finger-tapping task with the left hand. Participants with any neurological or psychiatric disorder other than writer's cramp, a history of any impairment to the nervous system, as well as musicians and professional typists were excluded from the study. Furthermore, a criterion was that the last botulinum toxin was injected at least 3 months prior to inclusion. All participants had given written informed consent before their participation. The study was approved by the local ethics committee in Kiel and conducted in full accordance with the Declaration of Helsinki.

Experimental design

Using the fingers of the left hand, which were assigned the numbers 2-5 beginning with the forefinger to tap corresponding numbers on keys, participants repeated a five-element sequence (5-2-4-3-5) on a manual hand device that was part of the Invivo IFIS fMRI system (Invivo, Gainesville, Florida, USA) programmed on E-Prime® software (Psychology Software Tools, Inc, Sharpsburg, USA). The investigator instructed participants to tap as fast and accurately as possible. A block contained 30 seconds of tapping followed by a rest pause of equal time. This block was repeated 15 times (figure 1). During the whole experiment the numeric sequence was displayed to the participants through a mirror within the MRI scanner to minimize the influence of working memory. After each key press, the fixation cross on the screen switched to a circle for 100 milliseconds with no accuracy feedback provided. Prior to the examination in the

scanner the task was explained to the participants who then practiced the sequence a few times to make certain they understood the task. For further analysis, timing and accuracy of the key press responses were recorded.

Table 2. Characteristics of included patients suffering from writer's cramp

Patient ID	Age (ys)	Symptom Duration (ys)	Type of Writer's Cramp	Last injection (months)	Duration BoNT treatment (ys)	Total ADDS score (%)	Total WCRS score	Mirror Dysonia
P101	69	9	complex	4	8	60	10	yes
P106	49	10	complex	n.a.	n.a.	68.57	5	yes
P107	43	9	complex	60	3	64.29	22	yes
P108	36	11	simple	n.a.	n.a.	55.71	8	yes
P110	60	14	simple	n.a.	n.a.	51.43	6	no
P112	36	3	complex	17	0.7	42.85	7	no
P115	56	14	simple	5	10	60	10	no
P119	35	21	complex	36	0.5	48.9	14	yes
P120	58	25	complex	72	0.25	60	5	yes
P122	59	13	complex	120	0.5	51.43	6	no
P123	68	25	complex	132	0.5	25.71	8	no
P125	55	4	complex	18	3	81.43	5	yes
P127	51	19	complex	3	4	72.86	3	yes
P128	57	34	complex	10	2	34.29	12	yes
P129	42	22	simple	6	1	68.57	11	no

Sequential finger-tapping task

To discover potential differences in behavioral variables between patients and controls, i.e. number of correct tabs and number of correct sequences, we conducted two separate two-factorial analyses of variances (ANOVA) for repeated measurements with the within-subject factor *number of blocks* and the between-subject factor *group* (patients vs. controls). For statistical testing a p-value of 0.05 and less was considered a significant result.

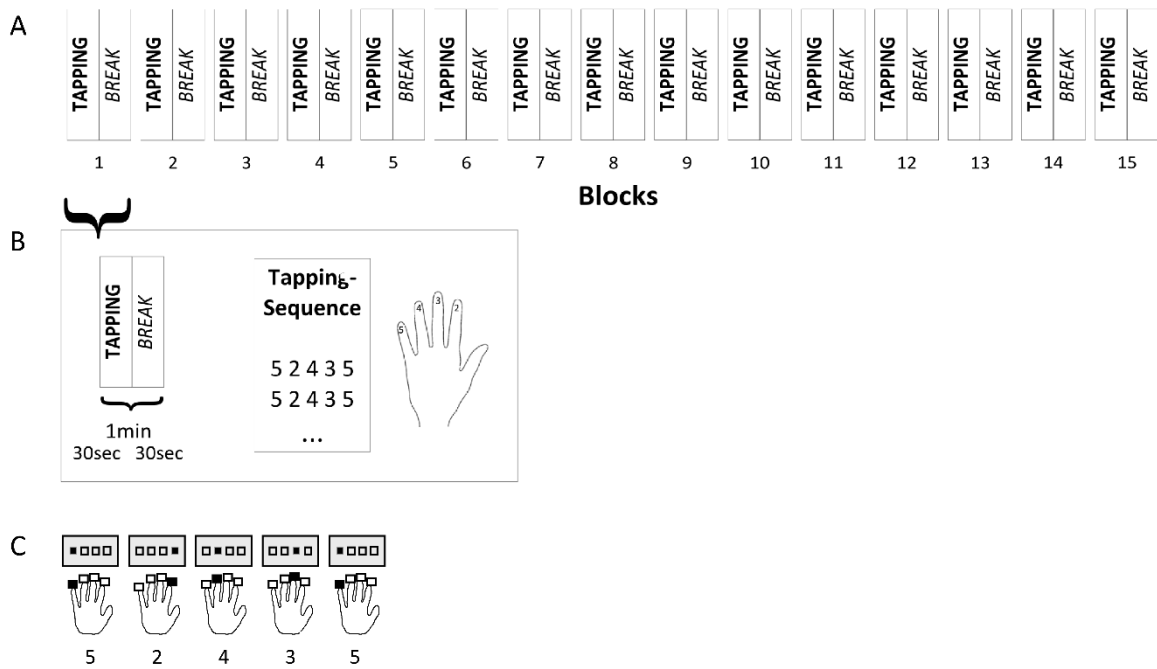


FIGURE 3-1. EXPERIMENTAL DESIGN

(A) The experimental design consists of fifteen blocks, whereby (B) each block comprises 30 seconds of sequence tapping followed by a 30-second pause. (C) Participants tapped the 5-element sequence (5-2-4-3-5) with the left hand, whereby the forefinger corresponds to 2 and the little finger to 5.

Image acquisition and processing

Anatomical and functional images were acquired with a 3.0 T whole-body MRI scanner (Achieva 3T, Philips, Best, Netherlands) provided with an 8-channel head coil in the Neurocenter at Kiel University hospital. An IFIS system was used for stimulus presentation and response recording. For functional MR images a whole-brain echo planar imaging (EPI) sequence with the following parameters was used: repetition time (TR) =2500ms, echo time (TE) =36.4ms, field of view (FOV) =216 x 216 x 125.1 mm³, flip angle=90°, matrix=64 x 64, volumes=360, slices=38, slice thickness=3.0mm, and interslice gap=0.3mm. The axial slices were acquired parallel to the anterior-posterior plane. For all subjects, additional three-dimensional (3D) T1-weighted gradient echo MRI scans with sagittal volume excitation were acquired with the following parameters: TR=7.8ms, TE=3.6ms, FOV=160 x 240 x 240 mm³, flip angle=8°, slices=160, matrix=256 x 256, voxel size=1 x 0.94 x 0.94 mm³.

The SPM12 (Release 6225) software package (SPM12; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) as well as Matlab Version 8.5 (R2015a) (MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) were used for image preprocessing, modeling

(DCM) and statistical analysis. The structural T1 images were spatially normalized using the segment function to the standard coordinates of the Montreal Neurological Institute (MNI) space delivered with the SPM12 software. To compensate for movement artifacts during the experiment, the functional EPI images were realigned using the SPM12 two pass realignment procedure (pass 1: register to first image; pass 2: register to mean image). Then, we coregistered the mean image of these realigned EPIs to the corresponding individual T1-weighted image and reoriented all EPIs by the resulting transformation. The T1 aligned EPI images were finally normalized by using the parameters determined in the T1 segmentation step. This step wrote normalized versions of the EPI images ($2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) allowing optimized voxel wise analysis of the BOLD time-series and statistical group comparisons. Finally, data were smoothed with a Gaussian kernel filter of 8mm full-width at half-maximum (FWHM).

Dynamic causal modeling

DCM (Friston et al., 2003) was used to examine the effective connectivity within parts of the motor system activated by finger-tapping. DCM is a method to modulate neuronal activity between brain regions mathematically, whereby each region is described by one time-dependent output (\dot{z}) corresponding to the observed BOLD signal in this region. Using a bilinear deterministic model with the neuronal state equation F , changes in neuronal activity over time are modeled as

$$F(\vec{z}, \vec{u}, \theta) = \frac{d\vec{z}}{dt} = \dot{z} = (A + \sum_{j=1}^m \vec{u}_j B^j) \vec{z} + C \vec{u} \quad (1)$$

$$A = \frac{\partial F}{\partial z} = \frac{\partial \dot{z}}{\partial z} \Big|_{\vec{u} = 0} \quad (2)$$

$$B^j = \frac{\partial^2 F}{\partial z \partial u_j} = \frac{\partial}{\partial u_j} \frac{\partial \dot{z}}{\partial z}$$

$$C = \frac{\partial F}{\partial u} \Big|_{\vec{z} = 0}.$$

\dot{z} is the time-dependent state vector containing the neuronal activity in the different brain regions and \vec{u} is the input vector to the system, depending on the experimental design. In a block design a positive value codes the presence of the task and a negative value or zero codes the absence, so that \vec{u} contains two different values. Each dynamic model is defined by three sets of parameters. First, matrix A describes the endogenous coupling between regions regardless of the actual experimental condition and is therefore condition-invariant. Off note, the endogenous coupling parameters do not refer to resting state activity within the network as

the BOLD signal measured during tapping overlaps the rest periods of 15 seconds. In such a short time, the motor system does not reach a resting state. Friston (2003) refers to matrix A as effective connectivity, that is, the influence one neuronal system (brain region) exerts over another in terms of inducing a response $\frac{\partial z}{\partial z}$ in the mean of a change in neuronal activity. In regard to the design we used here, the parameters of matrix A reflect the strength of the connections between the regions of the motor system without the influence of tapping. Second, the B^j -matrices contain the parameters for changes in coupling between the motor regions induced by the j-th input of the motor task. Therefore, these matrices can be interpreted as the modulation of the effective connectivity by an external influencing factor, which is the finger-tapping task in this study. Parameters of these B^j -matrices indicate how strong finger-tapping influences the coupling between different regions of the motor system. Thus, to differentiate between matrix A and B the most relevant aspect to keep in mind is, that A represents the general connection strengths between regions. Matrix B adds the influence of tapping on these connections, which changes the strength of the coupling between the regions. Finally, matrix C represents the influences of direct extrinsic inputs (\vec{u}) to the system. All parameters (A, B^j , C) of the bilinear deterministic model are integrated in θ . For a more expedient interpretation of the results it is appropriate to forego the splitting of the model parameters in matrix A and B. Instead, one can aggregate the respective values. We consider this as a permissible method as the neuronal state equation F is a linear combination of the model parameters. Therefore, we calculated the addition for matrix A and B.

Regions of interest (ROIs)

The aim of our study was to investigate the movement-dependent, but symptom-independent interactions in terms of effective connectivity among the right motor cortex (M1), the right supplementary motor area (SMA), the right putamen (PU), the right globus pallidus (GP) and the left cerebellum (CB) while subjects performed the task with their left and therefore unaffected hand. As it is the first DCM analysis in patients with WC, we intended to define a simple model. Therefore, we restricted the analysis to the contralateral motor areas and the ipsilateral cerebellum as effective connectivity using this paradigm with relation to the clinical manifestation of focal dystonia. The regions were chosen under consideration of various general theoretical motor learning models (Doyon et al., 2009; Hikosaka, Nakamura, Sakai, & Nakahara, 2002) and took the findings of affected regions within the motor network in writer's cramp into account. To extract time series from significant voxels in each region of interest (ROI) in the tapping > rest contrast, subject-specific sphere centers were defined as the closest

suprathreshold voxel ($P < 0.001$) to the coordinates of the second level analysis over all subjects (mean effects of tapping). For participants with neuronal activation under the mentioned threshold in up to two regions of interest, we reduced the threshold to $P < 0.01$. The individual time series were then computed as the first eigenvariate across all suprathreshold voxels within 6 mm (M1, SMA, CB) or, as applicable, 4 mm (PU, GP) radius from the sphere center and adjusted for effects of no interest, namely, the movement parameters. DCM as a method to analyze effective connectivity assumes that all data were acquired at the same time. Friston et al. (2003) exhibited that DCM is robust to slice-timing differences in block designs of up to 1 second. However, TR here was longer. Therefore, we inverted the normalized coordinates of the ROIs to identify the exact slice where each region was located and thereby received the exact slice timing (Kiebel, Klöppel, Weiskopf, & Friston, 2007).

DCM specification and Bayesian Model Selection

Hypotheses about the task-invariant and therefore endogenous connectivity are required for specifying the structure of different dynamic causal models. Further, one needs an assumption about the effective connectivity driven by the task and the input nodes that are affected by tapping. We conducted an analysis in two steps: First, we searched for the best endogenous connectivity network with the appropriate input node (specifying matrices A & C; B=0) followed by the determination of affected connections by tapping (specifying the B matrix).

First step: Specifying a network of endogenous connectivity with input nodes

For the specification of different model structures we chose the motor network's interconnection of healthy subjects as a basis (model 1). Based on the current understanding of the basal ganglia and the cerebellar motor circuits in writer's cramp, we assumed that three different possible model structures reflect the abnormalities of the endogenous connections between regions of the motor network as depicted in figure 2. It is important to keep in mind, that connections between regions in dynamic causal models do not necessarily reflect neurobiological connections. In this case, the connection between the cerebellum and motor cortex is not a direct one in the sense of neurobiology as this pathway passes the thalamus.

→ **Model 1** is derived from the basal ganglia and cerebellar motor circuits of healthy subjects (Alexander & Crutcher, 1990), where the cortical motor areas communicate with the cerebellum as well as with the basal ganglia by affecting the putamen that triggers the globus pallidus and sends the signal back to cortical motor areas via the

thalamus. This model reflects the cortico-basal ganglia and cortico-cerebellar circuits as well as their interaction in healthy subjects.

- **Model 2** reflects the assumption of a cortico-basal ganglia circuit dysfunction in writer's cramp and other types of focal dystonia (Blood et al., 2006; DeLong, 1990; Granert, Peller, Jabusch, Altenmüller, & Siebner, 2011). Therefore, we reduced model 1 by the connections from M1 to the putamen and to the pallidum - M1 path.
- **Model 3** refers to the postulated cortical-cerebellar circuit maladaptation that may be inherent in focal hand dystonia (Bradnam et al., 2015; Delmaire et al., 2007; Filip, Lungu, & Bareš, 2013; Hubsch et al., 2013; Odergren, Stone-Elander, & Ingvar, 1998) and reflects a reduction in the appropriate connections from model 1 again.
- **Model 4** takes further assumption about network dysfunction in writer's cramp into account concerning the basal ganglia-cerebellar connection (Filip et al., 2017; Neychev et al., 2008).

As the cerebellum (Tzvi, Münte, & Krämer, 2014; Tzvi, Stoldt, Witt, & Krämer, 2015) and the SMA (Pool et al., 2013; Rehme, Eickhoff, & Grefkes, 2013; Wang et al., 2011) have been discussed as potential input nodes (matrix *C*) of the task to the motoric system, we included both areas in our analysis. So each of the four models reflects different aspects of network theory in writer's cramp and has been combined with either the supplementary motor area or the cerebellum as an input node.

After estimating each model for all subjects we conducted in this first step an analysis to draw inference on the model structure regarding the endogenous connections and the input node on group level via Bayesian Model Selection (BMS), which is an established statistical procedure based on the computation of an approximation to the model evidence $p(y|m)$. This probability gives information about how likely data *y* is under the assumption of a certain model *m*. For our data we chose a random effects analysis (RFX) BMS implemented in SPM12, which does not, in contrast to a fixed effects analysis (FFX), assume an identical optimal model structure in the population and is therefore more robust against outliers (Stephan et al., 2010). When performing RFX BMS the recommendation is to use family-level inference, because RFX BMS results may possibly be incorrect (Penny et al., 2010). The eight specified models can be separated into two families: First, the structure family, determining the different connectivity patterns and containing four types of models, and second, the input family, referring to the different input nodes and containing two types of models. We preferred an interface model of both family

analyses, that is, the model with the highest posterior probability of generating the data was the “winner model” of step one.

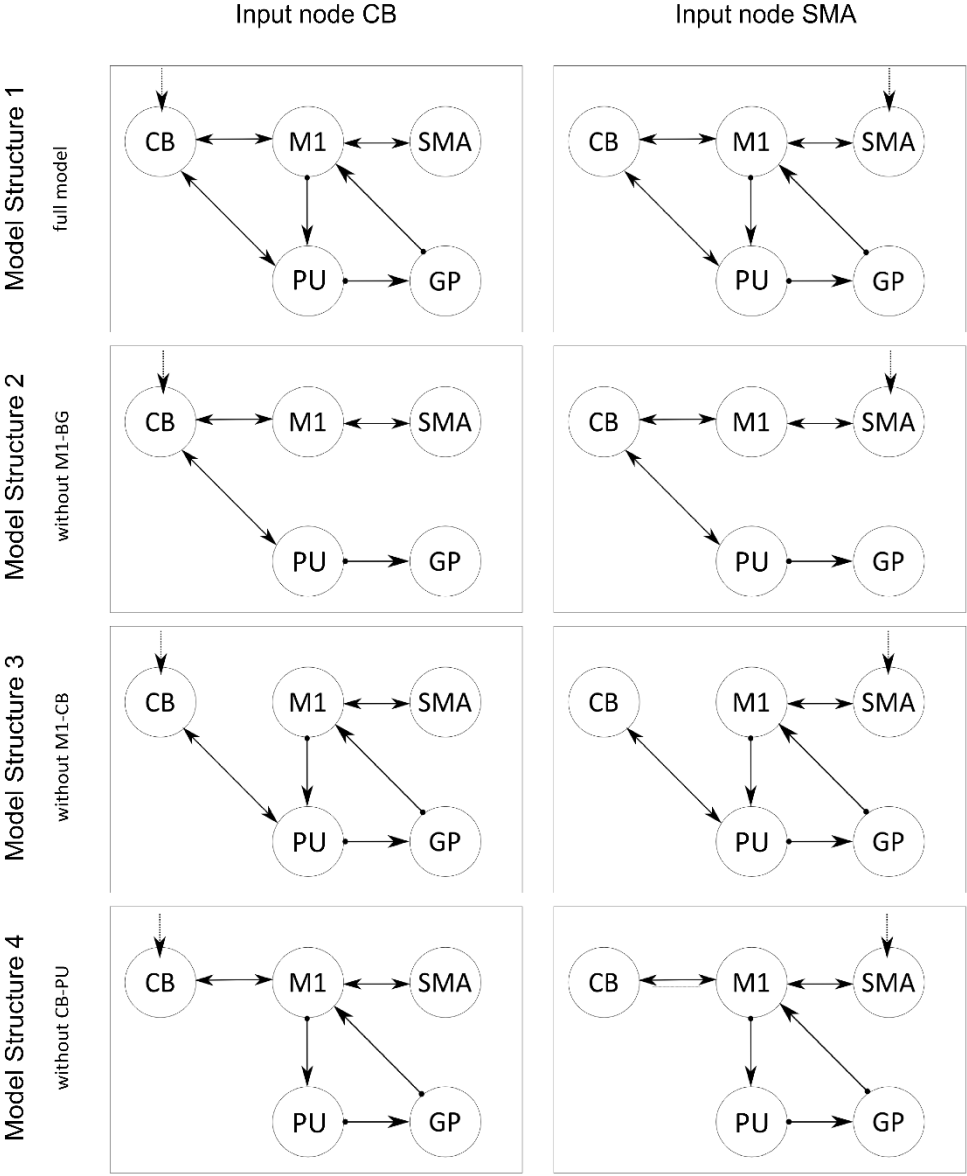


FIGURE 3-2. SCHEMATIC ILLUSTRATION OF THE CEREBELLAR AND BASAL GANGLIA MOTOR LOOPS

Schematic illustration of the cerebellar and basal ganglia motor loops comprising the five regions of interest: primary motor cortex (M1) and supplementary motor area (SMA) on the cortical level, putamen (PU) and globus pallidus (GP) on the subcortical level, as well as the cerebellum (CB).

Second step: Defining possible paths of effective connectivity

In the second step of the analysis we defined the matrix determining possible connections affected by tapping, namely, the effective connectivity matrix (B) of the motor system while tapping. Therefore, we took over the “winner model” from the first step and applied it to the groups. We then equated the appropriate matrix of endogenous connectivity to the matrix of effective connectivity, as each connection required for the task-invariant motor network of the tapping task can potentially be modeled by tapping. This model with completed and defined model matrices was inverted and estimated again for each subject.

Parameter averaging

Before averaging the subject specific DCMs, the stability of the individually estimated DCMs was checked by computing the Lyapunov exponent of each endogenous connectivity matrix (A), which provides a mathematical degree of stability of a differential equation system’s solution (Goldhirsch, Sulem, & Orszag, 1987). Since dynamic causal models are computed on the single subject level, the model parameters for each participant are individually different. As we consider the posterior parameters to be estimates of an underlying true parameter that is the same for all healthy subjects or patients, we conducted a fixed-effects averaging. So these individual connectivity parameters were entered into a fixed-effects (FFX) group level analysis resulting in one averaged DCM per group using a Bayesian approach again, so-called Bayesian Parameter Averaging (Kasess et al., 2010). Further, we computed t-tests on group level adjusted for alpha inflation within each matrix to test whether the averaged parameters differed significantly from zero and then compared the corresponding parameters between the groups to identify potential group differences.

Results

Behavioral results of the sequential finger-tapping task

The ANOVA for the *number of correct tabs* as a repeated measurement including the within-subject factor *number of blocks* and the between-subject factor *group* revealed a main effect of *number of blocks* ($F_{14,434} = 35.38$; $P < 0.001$; Fig. 3A) but no significant differences in behavior between patients and controls ($F_{1, 30} = 0.571$; $P < 0.456$; Fig. 3A). The second ANOVA with the *number of correct sequences* as a repeated measurement pointed to a very similar outcome structure with a main effect of *number of blocks* ($F_{14,434} = 20,16$; $P < 0.001$; Fig. 3B) and again no *group* differences ($F_{1, 30} = 0.367$; $P < 0.549$; Fig. 3B). Figure 3 shows an overview of the

behavioral data. In addition to statistical analyses of behavioral data, the investigator monitored the finger-tapping through a mirror and interviewed the patients after the experiment whether they had dystonic symptoms during tapping or at rest. None of the patients reported dystonic symptoms during the experimental procedure.

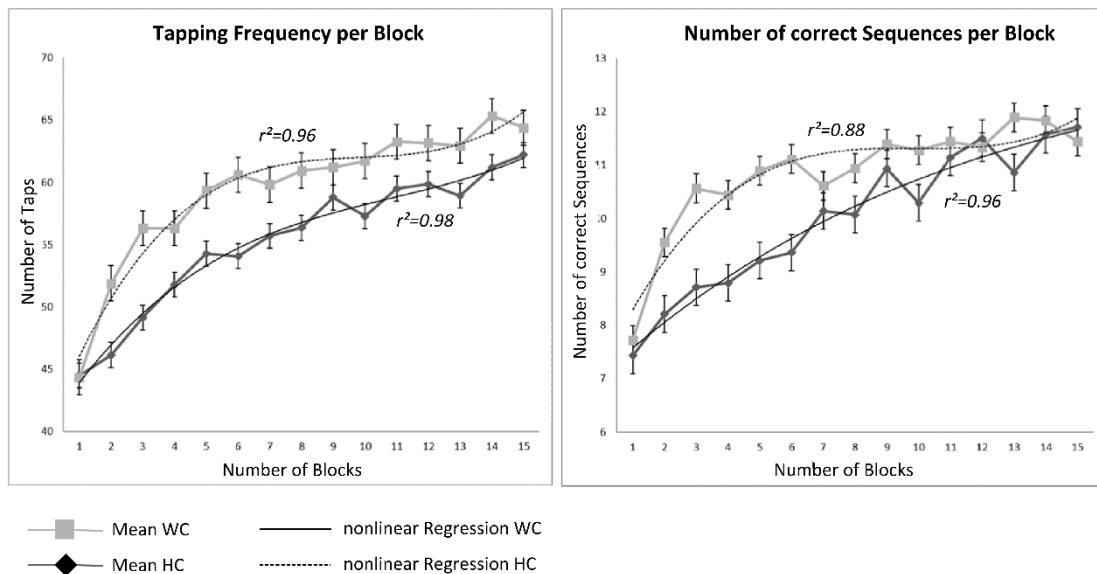


FIGURE 3-3. BEHAVIORAL DATA FOR CONTROLS AND PATIENTS

The left panel shows the mean number of correct taps per block (\pm SEM), the right panel the mean number of correct sequences per block (\pm SEM), whereas the light grey line represents the controls (squares) and the dark line the patients (circles). Additionally, the nonlinear regression curves (polynomial regression of 3rd order) are displayed. A significant increase in the number of correct taps over blocks can be found in patients ($r^2=0.98$) and controls ($r^2=0.96$) as well as a significant increase in the number of correct sequences (patients: $r^2=0.96$; controls: $r^2=0.88$).

Neural activity during finger-tapping

Finger-tapping was associated with increased BOLD signals in all regions of interest as well as in further tapping-associated areas ($P < 0.05$, FWE corrected). For an overview see table 2. In figure 4 five ROIs and the distribution of the subject-specific sphere centers are displayed. We chose those ROIs that were defined as the closest suprathreshold voxel ($P < 0.001$, uncorrected) to the predefined ROI center. For participants with neuronal activation below the mentioned threshold in up to two regions of interest, we reduced the threshold to $P < 0.01$. This procedure was necessary for six subjects with small BOLD signal in two regions and three subjects in one

region. Further, we limited the sphere centers for all subjects and ROIs to a Euclidean distance under 10mm.

Additionally, we found significant differences between healthy controls and focal hand dystonia in the right supplementary motor area, bilateral globus pallidus, as well as bilateral putamen (table 3). In these areas writer’s cramp showed significantly decreased BOLD signals compared to healthy controls. Figure 5 displays three different transverse cross sections corresponding to the regions where the BOLD response differ between patients and controls.

Table 3: Extract from main effects of tapping in all subjects. Whole brain cluster peaks after correction for multiple comparisons ($P < 0.05$; FWE corrected)

Region	Left Hemisphere				Right Hemisphere			
	x	y	z	t-value	x	y	Z	t-value
Precentral	-50	2	40	11.93	56	8	36	11.64
Postcentral	-62	-18	24	12.77	56	-18	38	13.18
Inferior parietal	-44	-30	40	14.31	42	-42	46	13.67
Superior temporal	-52	-36	18	10.53	60	-30	20	10.45
Middle frontal	-38	38	22	6.17	34	50	2	5.61
Supp Motor Area	-8	4	62	13.63	8	12	60	9.69
Cerebellum 6	-20	-56	-24	17.19	20	-56	-24	13.70
Putamen					26	2	8	10.98
Pallidum	-22	0	0	9.22				

Table 4: Cluster peaks of significant regions for the contrast $HC > WC$ while tapping ($P < 0.001$; uncorrected).

Region	Left Hemisphere					Right Hemisphere				
	x	y	z	t-value	cluster size	x	y	z	t-value	cluster size
Supp Motor Area						10	2	62	4.00	22
Putamen	-24	2	2	3.32	444	32	-6	6	3.50	22
Pallidum	-14	4	4	4.46	444	22	0	6	4.12	94

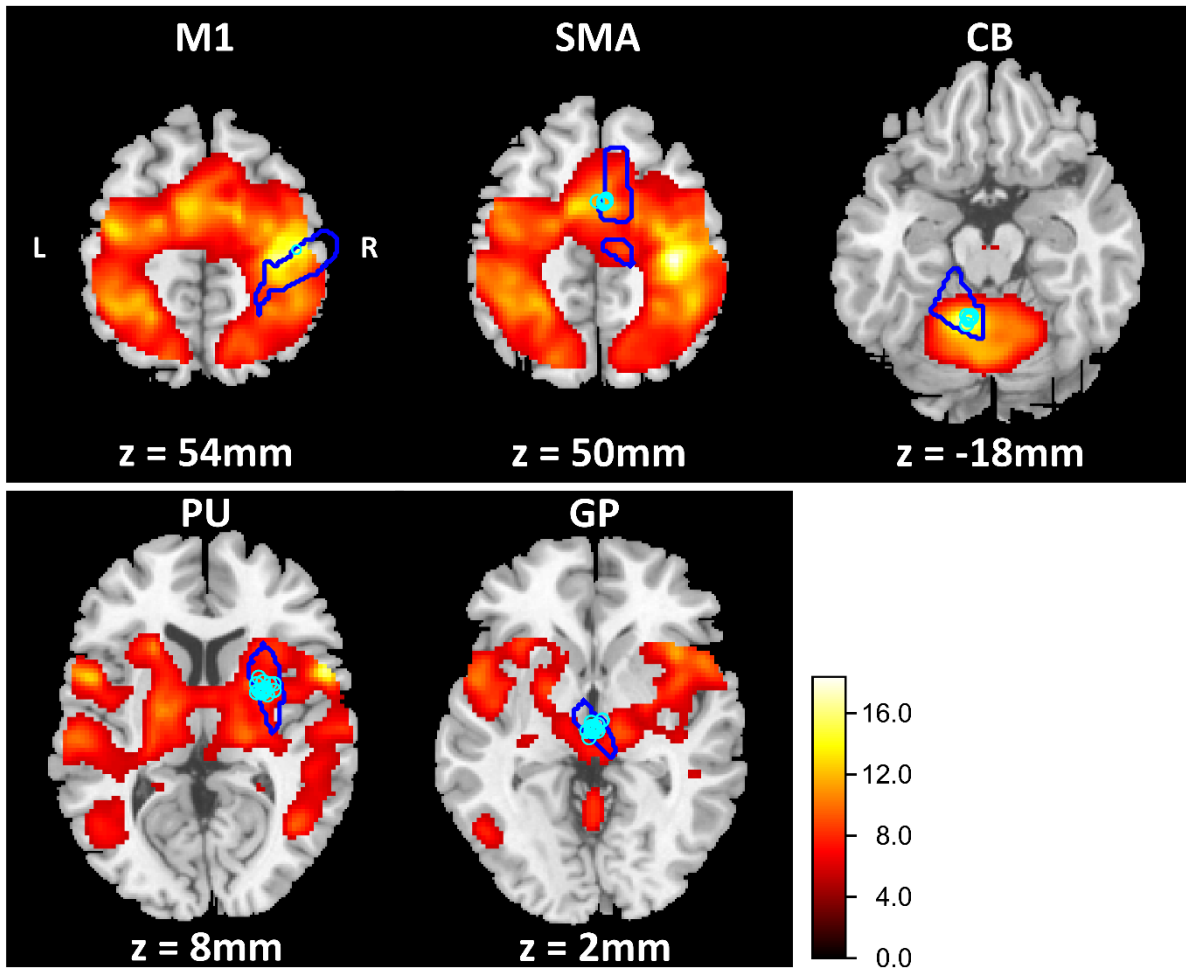


FIGURE 3-4. STATISTICAL MAPS OF THE FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING (fMRI) ANALYSIS

Statistical maps of the functional magnetic resonance imaging (fMRI) analysis from the finger-tapping task including all subjects for the tapping > rest contrast ($P < 0.05$, FWE corrected). The legend depicts t-values. The cyan contours depict the ROIs specified through the AAL Atlas. The blue points show the distribution of the subject-specific sphere centers. All individual centers lay within a sphere of 10 mm Euclidean distance.

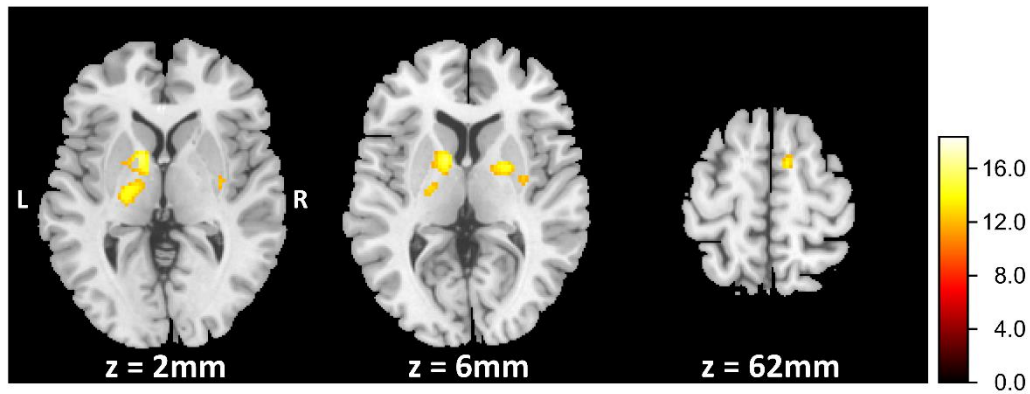


FIGURE 3-5. STATISTICAL MAPS OF THE FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING (fMRI) ANALYSIS OF THE FINGER-TAPPING TASK

Statistical maps of the functional magnetic resonance imaging (fMRI) analysis of the finger-tapping task. The legend depicts t-values. Patients exhibited reduced blood oxygen level-dependent (BOLD) signal in the bihemispheric putamen and globus pallidus ($z = 2\text{mm}$ and $z = 6\text{mm}$) as well as in the right supplementary motor area ($z = 62\text{mm}$). Figure shows the results of the whole-brain analysis without any masking ($P < 0.001$; uncorrected).

DCM analysis

Bayesian Model Selection

As we described in the methods section, we conducted the network analyses in two steps, first identifying the best model structure of endogenous connectivity out of eight previously specified models. Using random effects Bayesian Model Selection (RFX BMS), the model reflecting the basal ganglia and cerebellar motor circuits of healthy subjects with the cerebellum as the input node (Model 1, Fig.2) showed the highest expected posterior probability (exp_r) of the eight tested models in both groups as it was the intercept model of both “winner” families (HC: $\text{exp}_{\text{rCB}} = 0.93$ $\text{exp}_{\text{rfull}} = 0.72$; WC: $\text{exp}_{\text{rCB}} = 0.94$, $\text{exp}_{\text{rfull}} = 0.74$). This led us to conclude that this model is most likely the generative model of the given data. Further results of the RFX BMS procedure can be seen in figure 6. The analysis of effective connectivity’s stability via the Lyapunov exponent resulted in no exclusion. Thus, 18 individual parameter sets of the “winner” DCM were averaged, allowing us to receive a second level DCM in the control group. The same procedure was exerted with 15 parameter sets in patients.

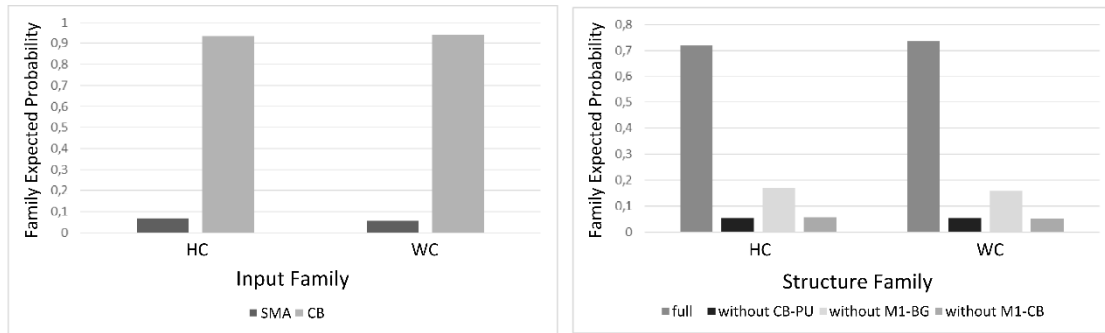


FIGURE 3-6. RESULTS OF THE BAYESIAN MODEL SELECTION

(A) Family expected posterior probability for the input family, indicating a strong emphasis for the cerebellum as the input node in both groups (HC: $exp_{r_{CB}} = 0.93$; WC: $exp_{r_{CB}} = 0.94$). (B) The result of the family-wise BMS procedure concerning the model structure resulted in favor of the fully connected model again in both groups (HC: $exp_{r_{full}} = 0.72$; WC: $exp_{r_{full}} = 0.74$).

Connectivity analysis of the motor network

Endogenous coupling

Table 4 displays the group-wise averaged connectivity parameters for the endogenous connectivity (matrix A) between the motor regions in the “winner” model. These parameters reflect changes between brain regions independent of experimental input. The parameter values characterize the connections’ strength and their rate of change between the respective regions. Positive parameters are interpreted as facilitation, whereas negative parameters suggest an inhibition of neural activity. Most connectivity parameters in both groups showed significance strength ($P < 0.05$, Bonferroni corrected). This points to relevant connectivity between regions in the motor system in patients as well as in controls. Merely, the connections from the motor cortex to the putamen and to the cerebellum in the patient group showed connectivity strengths close to zero and therefore failed to reach significance. This finding indicates a loss of intrinsic connectivity between the relevant regions in patients comparing with healthy controls ($t > 3.31$ in HC).

Several differences in the endogenous connectivity ($P < 0.05$, groupwise Bonferroni corrected for matrix A) occurred between writer’s cramp and healthy controls: The HC group showed significant facilitating connections from M1 to putamen and to CB while the same connections failed to be significant in the patient group (Table 4, Figure 7). However, WC patients had

stronger facilitating endogenous connectivity in the CB-M1, CB-Put and Put-CB connections in comparison to HC (Table 4, Figure 7).

Table 5: Task invariant (A-matrix) coupling parameters in 1/s of the averaged DCMs ($P < 0.05$, Bonferroni corrected) within each group and differences in endogenous connectivity parameters between patients and controls ($P < 0.05$, Bonferroni corrected separated by matrices). The difference contrast was defined as $parameter_{HC} - parameter_{WC}$. A significant t-value greater than zero indicates a less strong influence of the connection in the patients' model. A significant t-value smaller than zero

Connection	WC (n=15)		HC (n=18)		Group differences
	Parameter	t-value	Parameter	t-value	t-value
M1-SMA	2.21*	8.47	1.85*	7.73	-15.67*
M1-PU	0.05	0.03	0.79*	3.13	15.71*
M1-CB	0.19	0.45	1.38*	5.56	16.78*
SMA-M1	0.72*	2.71	0.67*	2.78	-2.52*
PU-GP	2.21*	8.42	2.10*	8.75	-2.83*
PU-CB	1.00*	3.70	0.76*	2.97	-4.62*
GP-M1	-1.34*	-5.34	-1.27*	-5.57	1.71*
CB-M1	0.99*	3.78	0.80*	3.34	-19.87*
CB-PU	1.72*	6.59	1.59*	6.62	-5.78*

indicates a stronger influence of the connection in the patients' model.

Task-dependent coupling

The strength of effective connectivity exerted over the motor system while tapping is significant in all tested connections for both groups. However, it differs between groups in a few points (Table 5, Figure 7). The connectivity between M1 and putamen as well as M1 and cerebellum is more strongly influenced by tapping in WC than in HC. However, the intracortical connection from M1 to SMA is less facilitating in patients. In addition, the inhibiting influence originating from the globus pallidus to M1 is less strong in patients than in controls as well as the facilitating influence the putamen exerts over CB and CB exerts over M1. Further, our analysis identified

the cerebellum as input node to the motor system for both groups with no significant difference between the connection strength.

Table 6: Tapping-dependent (B-matrix) coupling parameters in 1/s of the averaged DCMs ($P < 0.05$, Bonferroni corrected) within each group and differences in these parameters between patients and controls ($P < 0.05$, Bonferroni corrected separated by matrices). The difference contrast was defined as $parameter_{HC} - parameter_{WC}$. A significant t-value indicates an influence of the connection in the patients' model.

Connection	WC (n=15)		HC (n=18)		Group differences
	Parameter	t-value	Parameter	t-value	t-value
M1-SMA	3.57*	13.39	6.91*	28.53	21.47*
M1-PU	-5.06*	-20.11	-4.17*	18.26	6.68*
M1-CB	9.50*	36.08	6.62*	27.24	-14.77*
SMA-M1	0.53*	1.71	0.86*	3.34	3.92*
PU-GP	-7.31*	-29.36	-6.86*	-30.29	1.66
PU-CB	2.10*	7.15	4.45*	17.78	9.21*
GP-M1	-1.70*	-7.12	-3.96*	-17.44	-15.37*
CB-M1	1.91*	7.34	2.03*	8.56	10.84*
CB-PU	1.56*	5.85	1.74*	7.15	3.25*

Integration of endogenous coupling and the influence of tapping on the motor system

We outlined in the methods section that it is possible to sum up matrix A (Table 4) and B parameters (Table 5) as the bilinear deterministic model integrates them into a linear combination. This procedure results in one parameter for every connection within the model and point the interpretation to more abstract and therefore clinical relevant aspects of the pathophysiological differences between patients and controls. In this study, this approach led to a lower facilitating bidirectional influence between M1 and SMA in WC. For the cortico-basal ganglia circuit, the inhibition M1 exerts over PU and PU exerts over GP was higher in

WC, but GP inhibited M1 less strong. In the cortical-cerebellar loop we found increased bidirectional facilitation in WC compared to HC, while the interaction between CB and PU was less facilitating.

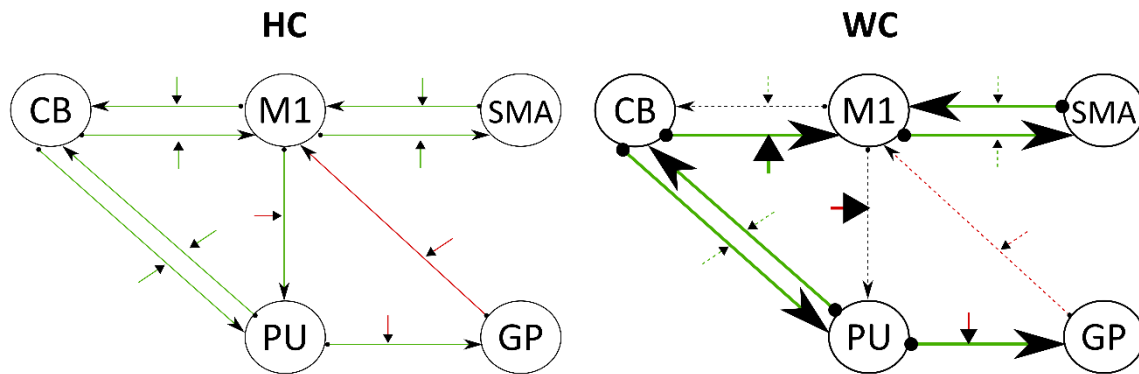


FIGURE 3-7.EFFECTIVE CONNECTIVITY IN THE MOTOR NETWORK IN PATIENTS AND CONTROLS

The left panel depicts the effective connectivity of the motor system in healthy controls. The arrows between two regions refer to the tapping invariant connectivity, while the small arrows perpendicular to those mirror the tapping dependent connectivity. Green arrows (positive parameters) refer to facilitation of neural activity, while red ones (negative parameters) reflect inhibition. The right panel shows the effective connectivity of writer's cramp as well as the differences to the healthy controls' model. Thick arrows depict significant more facilitation or inhibition for the WC model while dotted lines refer to significant less influence in comparison to HC. Black dotted lines are non-significant connections. All tests were significant on $P < 0.05$ (Bonferroni corrected separated by matrices).

Discussion

The present study explored the effective connectivity of the motor network in patients with writer's cramp and healthy controls during continuous finger-tapping with the non-dominant and therefore non-affected left hand. Analysis of behavioral data revealed no group differences. Patients and healthy controls showed no significant differences in the number of correctly tapped sequences and frequency. Conversely, we detected differences in functional imaging analysis and in the effective connectivity. Dynamic causal modeling (Friston et al., 2003) was used in a network including the right motor cortex, putamen, globus pallidus and SMA as well as the left cerebellum. DCM treats the brain as a nonlinear and - in our case - deterministic system, whose neural activity changes through an external input, e.g. finger-tapping. This in

turn leads to a change in the measured BOLD signal (Friston et al., 2003). Random Effects Bayesian Model Selection across a predefined set of models was used to assess the optimal individual model structure in both groups followed by inference on the parameter level. Our analysis revealed two main findings: (1) we found diverging effective connectivity in the cortico-cerebellar loop and in the cortico-basal ganglia pathway between HC and WC. (2) The interactions between the cerebellum and the basal ganglia showed a pathophysiological divergence as well.

Deviations in the cortico-basal ganglia and the cortico-cerebellar loops

The advantage of this study in comparison to previous imaging studies is that we were able to investigate a comprehensive motor dependent network activity during finger-tapping. Furthermore, the effective connectivity in our study was investigated bidirectional that gives us a differential insight into the pathophysiology of dystonia in contrast to other techniques such as fMRI, VBM or DTI analyses. Several different imaging studies with controversial results demonstrated the involvement of the cerebellum in writer's cramp (Delmaire et al., 2007; Peller et al., 2006; Preibisch et al., 2001; C. C. Wu et al., 2010). However, the connectivity between the cortex, the cerebellum and the basal ganglia has not been described in any of those studies. Connectivity in patients with WC has been examined in the absence of task, which is resting state fMRI. While two studies describe a deviation in subcortical-cortical functional connectivity in writer's cramp (Dresel et al., 2014; Mohammadi et al., 2012), functional connectivity has been reduced in the cerebellar and the basal ganglia network in a more recent analysis (Mantel et al., 2018). Abnormal anatomical connectivity of the cortico-subcortical sensorimotor structures in WC patients has also been described previously, but did not include the cerebellum (Delmaire et al., 2009). Therefore, the new aspect in our study is the demonstration of activity dependent bidirectional connectivity abnormalities during a motor task that included not only one of the structures such as basal ganglia, the cerebellum or the motor cortex, but all structures involved in the pathophysiology of WC. Here, we detected abnormal effective connectivity within bidirectional connections from the motor cortex to the cerebellum and the basal ganglia in WC patients, a finding that fits well with the results from those previous studies. One of the most striking divergences in our network analyses between writer's cramp and healthy controls was the strongly reduced inhibition the globus pallidus exerts over the motor cortex. This is in accordance with the finding of a decrease in GABA in sensorimotor cortex and the lentiform nuclei (Levy & Hallett, 2002). It is conceivable that the impaired center surround inhibition in the basal ganglia (Beck et al., 2008) accounts for this

decreased inhibitory influence of the globus pallidus to the motor cortex and therefore causes the loss of inhibition in M1 (Beck et al., 2008; Hallett, 2011; Levy & Hallett, 2002; Ridding, Sheean, Rothwell, Inzelberg, & Kujirai, 1995). As a result, dystonic co-contraction may occur in writer's cramp. In concordance with previous studies showing a hyperactivity of the basal ganglia (Peller et al., 2006) the putamen effects the globus pallidus stronger in writer's cramp. Besides these pathophysiological divergences in the interaction between the basal ganglia and the motor cortex our analyses resulted in the pathophysiological involvement of the cortico-cerebellar circuitry. Divergent resting state functional connectivity within the cortico-cerebellar loop was found in focal hand dystonia (Hinkley, 2013) and other types of focal dystonia (Haslinger et al., 2017). During tapping we found a slightly stronger facilitation the cerebellum exerts over the motor cortex. However, M1 facilitates the cerebellum significantly stronger in writer's cramp. Future studies need to answer the question, whether the reduction of self-inhibition in M1 might cause the divergence in the facilitating influence the motor cortex exerts over the cerebellum. Recently, Gallea and colleagues found an impaired GABAergic neurotransmission in the cerebellum and the sensorimotor cortex that could explain the loss of inhibitory control in focal hand dystonia (Gallea et al., 2018). It is also conceivable that increased facilitation in the cerebellum reflects a compensatory phenomenon in a deficient cortico-striato-pallido-thalamo-cortical circuit in focal hand dystonia. This has been assumed in hereditary forms of dystonia (Carbon et al., 2008). The cerebellum has been considered to play a role in tuning movement preparation, while the basal ganglia are supposed to inhibit involuntary movements and adapt or select voluntary movements. Nevertheless, both motor systems are anatomically interconnected.

Pathophysiological cerebellar-basal ganglia connectivity

It is generally accepted that there is a close bidirectional connection between the basal ganglia and the cerebellum (Bostan, Dum, & Strick, 2010, 2013; Shakkottai et al., 2017). The purpose of our study was to evaluate differences within the communication of the basal ganglia and the cerebellum in dystonic patients compared to controls. Indeed, the putamen facilitated the cerebellum less strong in writer's cramp patients, while the reversed connectivity is only slightly reduced in its facilitating influence on the putamen. In contrast to previous studies that demonstrated only cortico-subcortical abnormal connectivity, it is the aspect of our data that there is also a cerebellar-putaminergic miscommunication in WC, which is bidirectional. These results are in line with a recent study that detected decreased cerebellar connectivity to basal ganglia structures in patients with cervical dystonia (Filip et al., 2017). Most recently,

Fuertinger and Simonyan (2017) found evidence for an abnormal functional integration of basal ganglia, cerebellum and thalamus in the laryngeal form of dystonia using a graph theoretical approach (Fuertinger & Simonyan, 2017) and Battistella et al. detected a fragmentation of the functional community between basal ganglia and cerebellum (Battistella, Termsarasab, Ramdhani, Fuertinger, & Simonyan, 2015). Different from us, the both studies took large-scale functional networks as a basis for their analysis but came to a comparable conclusion concerning the cerebellar- basal ganglia connectivity. However, detailed insight in the pathophysiological bidirectional connectivity is still missing and has to be an objective of future studies.

Limitations

We investigated the non-affected hand in WC patients in order to get unaffected behavioral data that could be used to build the basis of a valid interpretation of functional data. Therefore, we did not examine the fully blown dystonic network in WC present in the affected hand while writing. However, up to a quarter of patients showed problems in movement execution of the non-affected hand and it has already been suspected by others that network changes within the contralateral hand resemble the pathological motor network present in the affected hand in WC (C. C. Wu et al., 2010). In this context, it would be interesting to investigate the bilateral motor network to find possible misbalances between the hemispheres in writer's cramp. A further potential extension of the motor network model is the consideration of the thalamus as an important node within the network. Unfortunately, individual BOLD signal in our data was not strong enough in this area. Namely, an analysis of the BOLD response over all subjects showed an activation of this region, but DCM requires an extraction of the individual time series in a region of interest. Thus, it was not possible to include the thalamus into our network structures. One restriction for the interpretation of the model structure derives from the definition of the model space. As dynamic causal modeling is a hypothesis-driven approach (Stephan u. a., 2010). This model space is defined by specifying several plausible models. Given the diverse possibility for connections of the motor network in humans, it is quite likely that we have not found the best model to explain the given data. Therefore, when talking about a "best" or "winner" model in connection with dynamic causal modeling, models outside the actual model space possibly explain the given data better. Therefore, future research should include more or different relevant motor regions, for instance the premotor area or the thalamus. Another limitation results from the definition of the regions of interest. As the choice of ROIs' extent and form are arbitrary, one can find different specifications. The here chosen parameters (4mm

or 6mm spheres) are inspired by other DCM research done in the field of motor network (Grefkes, Eickhoff, Nowak, Dafotakis, & Fink, 2008; Pool et al., 2013; Pool, Rehme, Fink, Eickhoff, & Grefkes, 2014; Tzvi et al., 2014, 2015). Another reason for diverging results in relation to other research outcome is the definition of the ROIs' sphere centers because anatomically different centers potentially lead to other time series that have to be extracted as the basis for each DCM analysis.

Conclusion

The network discussed within this study was the first approach examining a network of effective connectivity in WC and resulted in pathophysiological divergences in the cortico-cerebellar and the cortico-basal ganglia loop. The bidirectional connectivity between the motor cortex and the cerebellum was found to be stronger facilitating. In the cortico-basal ganglia circuit the globus pallidus' inhibitory influence on the motor cortex was weakened while the motor cortex inhibited the putamen stronger in WC. Since the behavioral results of the finger-tapping task were comparable between the groups, it is conceivable that patients with WC activate connections within the motor system with more effort to reach the same performance level as healthy subjects.

Further Annotations

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare no conflicts of interest.

References

- Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S. B., DeLong, M. R., Fahn, S., Fung, V. S. C., ... Teller, J. K. (2013). Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update: Dystonia: Phenomenology and classification. *Movement Disorders*, 28(7), 863–873. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 266–271. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90107-L](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L)
- Battistella, G., Termsarasab, P., Ramdhani, R. A., Fuertinger, S., & Simonyan, K. (2015). Isolated Focal Dystonia as a Disorder of Large-Scale Functional Networks. *Cerebral Cortex*, bhv313. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv313>

- Beck, S., Richardson, S. P., Shamim, E., Dang, N., Schubert, M., & Hallett, M. (2008). Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *28*(41), 10363–10369. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3564-08.2008>
- Blood, A. J., Tuch, D. S., Makris, N., Makhlof, M. L., Sudarsky, L. R., & Sharma, N. (2006). White matter abnormalities in dystonia normalize after botulinum toxin treatment. *Neuroreport*, *17*(12), 1251–1255. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000230500.03330.01>
- Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2010). The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(18), 8452–8456. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000496107>
- Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2013). Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(5), 241–254. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.03.003>
- Bradnam, L. V., Graetz, L. J., McDonnell, M. N., & Ridding, M. C. (2015). Anodal transcranial direct current stimulation to the cerebellum improves handwriting and cyclic drawing kinematics in focal hand dystonia. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 286. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00286>
- Carbon, M., Ghilardi, M. F., Argyelan, M., Dhawan, V., Bressman, S. B., & Eidelberg, D. (2008). Increased cerebellar activation during sequence learning in DYT1 carriers: an equiperformance study. *Brain: A Journal of Neurology*, *131*(Pt 1), 146–154. <https://doi.org/10.1093/brain/awm243>
- Delmaire, C., Vidailhet, M., Elbaz, A., Bourdain, F., Bleton, J.-P., Sangla, S., ... Lehericy, S. (2007). Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology*, *69*(4), 376–380.
- Delmaire, C., Vidailhet, M., Wassermann, D., Descoteaux, M., Valabregue, R., Bourdain, F., ... Lehericy, S. (2009). Diffusion Abnormalities in the Primary Sensorimotor Pathways in Writer's Cramp. *Archives of Neurology*, *66*(4), 502–508. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.8>
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 281–285. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90110-V](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-V)
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., ... Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor

- learning. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 61–75.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.012>
- Dresel, C., Li, Y., Wilzeck, V., Castrop, F., Zimmer, C., & Haslinger, B. (2014). Multiple changes of functional connectivity between sensorimotor areas in focal hand dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(11), 1245–1252. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307127>
- Fahn, S. (1989). Assessment of the primary dystonias. In *The quantification of neurologic deficit*. Boston: Butterworths.
- Filip, P., Gallea, C., Lehericy, S., Bertasi, E., Popa, T., Mareček, R., ... Bareš, M. (2017). Disruption in cerebellar and basal ganglia networks during a visuospatial task in cervical dystonia. *Movement Disorders*, 32(5), 757–768. <https://doi.org/10.1002/mds.26930>
- Filip, P., Lungu, O. V., & Bareš, M. (2013). Dystonia and the cerebellum: a new field of interest in movement disorders? *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 124(7), 1269–1276. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.003>
- Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 19(4), 1273–1302. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7)
- Fuertinger, S., & Simonyan, K. (2017). Connectome-Wide Phenotypical and Genotypical Associations in Focal Dystonia. *The Journal of Neuroscience*, 37(31), 7438–7449. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0384-17.2017>
- Gallea, C., Herath, P., Voon, V., Lerner, A., Ostuni, J., Saad, Z., ... Hallett, M. (2018). Loss of inhibition in sensorimotor networks in focal hand dystonia. *NeuroImage: Clinical*, 17(Supplement C), 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.011>
- Goldhirsch, I., Sulem, P.-L., & Orszag, S. A. (1987). Stability and Lyapunov stability of dynamical systems: A differential approach and a numerical method. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 27(3), 311–337. [https://doi.org/10.1016/0167-2789\(87\)90034-0](https://doi.org/10.1016/0167-2789(87)90034-0)
- Granert, O., Peller, M., Jabusch, H.-C., Altenmüller, E., & Siebner, H. R. (2011). Sensorimotor skills and focal dystonia are linked to putaminal grey-matter volume in pianists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82(11), 1225–1231. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2011.245811>
- Grefkes, C., Eickhoff, S. B., Nowak, D. A., Dafotakis, M., & Fink, G. R. (2008). Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements

- assessed with fMRI and DCM. *NeuroImage*, 41(4), 1382–1394.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.048>
- Hallett, M. (2011). Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiology of Disease*, 42(2), 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.08.025>
- Haslinger, B., Noé, J., Altenmüller, E., Riedl, V., Zimmer, C., Mantel, T., & Dresel, C. (2017). Changes in resting-state connectivity in musicians with embouchure dystonia. *Movement Disorders*, 32(3), 450–458. <https://doi.org/10.1002/mds.26893>
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 217–222. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00307-0](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00307-0)
- Hinkley, L. (2013). Complex-value coherence mapping reveals novel abnormal resting-state functional connectivity networks in task-specific focal hand dystonia. *Frontiers in Neurology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00149>
- Hu, X., Wang, L., Liu, H., & Zhang, S. (2006). Functional magnetic resonance imaging study of writer's cramp. *Chinese Medical Journal*, 119(15), 1263–1271.
- Hubsch, C., Roze, E., Popa, T., Russo, M., Balachandran, A., Pradeep, S., ... Meunier, S. (2013). Defective cerebellar control of cortical plasticity in writer's cramp. *Brain*, 136(7), 2050–2062. <https://doi.org/10.1093/brain/awt147>
- Ibáñez, V., Sadato, N., Karp, B., Deiber, M.-P., & Hallett, M. (1999). Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology*, 53(1), 96–96. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.1.96>
- Islam, T., Kupsch, A., Bruhn, H., Scheurig, C., Schmidt, S., & Hoffmann, K.-T. (2009). Decreased bilateral cortical representation patterns in writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study at 3.0 T. *Neurological Sciences*, 30(3), 219–226. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0045-7>
- Kasess, C. H., Stephan, K. E., Weissenbacher, A., Pezawas, L., Moser, E., & Windischberger, C. (2010). Multi-subject analyses with dynamic causal modeling. *NeuroImage*, 49(4), 3065–3074. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.037>
- Kiebel, S. J., Klöppel, S., Weiskopf, N., & Friston, K. J. (2007). Dynamic causal modeling: A generative model of slice timing in fMRI. *NeuroImage*, 34(4), 1487–1496. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.026>
- Levy, L. M., & Hallett, M. (2002). Impaired brain GABA in focal dystonia. *Annals of Neurology*, 51(1), 93–101. <https://doi.org/10.1002/ana.10073>

- Mantel, T., Meindl, T., Li, Y., Jochim, A., Gora-Stahlberg, G., Kräenbring, J., ... Haslinger, B. (2018). Network-specific resting-state connectivity changes in the premotor-parietal axis in writer's cramp. *NeuroImage: Clinical*, *17*, 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.001>
- Mohammadi, B., Kollwe, K., Samii, A., Beckmann, C. F., Dengler, R., & Münte, T. F. (2012). Changes in resting-state brain networks in writer's cramp. *Human Brain Mapping*, *33*(4), 840–848. <https://doi.org/10.1002/hbm.21250>
- Neychev, V. K., Fan, X., Mitev, V. I., Hess, E. J., & Jinnah, H. A. (2008). The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain*, *131*(9), 2499–2509. <https://doi.org/10.1093/brain/awn168>
- Odergren, T., Stone-Elander, S., & Ingvar, M. (1998). Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in Writer's cramp. *Movement Disorders*, *13*(3), 497–508. <https://doi.org/10.1002/mds.870130321>
- Oertel, W. H. (2011). Grundlagen der Bewegungserkrankungen. In *Parkinsonsyndrome und andere Bewegungsstörungen*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Oga, T., Honda, M., Toma, K., Murase, N., Okada, T., Hanakawa, T., ... Shibasaki, H. (2002). Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain*, *125*(4), 895–903. <https://doi.org/10.1093/brain/awf083>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113.
- Peller, M., Zeuner, K. E., Munchau, A., Quartarone, A., Weiss, M., Knutzen, A., ... Siebner, H. R. (2006). The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain*, *129*(10), 2697–2708. <https://doi.org/10.1093/brain/awl181>
- Penny, W. D., Stephan, K. E., Daunizeau, J., Rosa, M. J., Friston, K. J., Schofield, T. M., & Leff, A. P. (2010). Comparing Families of Dynamic Causal Models. *PLoS Computational Biology*, *6*(3), e1000709. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000709>
- Pool, E.-M., Rehme, A. K., Fink, G. R., Eickhoff, S. B., & Grefkes, C. (2013). Network dynamics engaged in the modulation of motor behavior in healthy subjects. *NeuroImage*, *82*, 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.123>
- Pool, E.-M., Rehme, A. K., Fink, G. R., Eickhoff, S. B., & Grefkes, C. (2014). Handedness and effective connectivity of the motor system. *NeuroImage*, *99*, 451–460. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.048>

- Preibisch, C., Berg, D., Hofmann, E., Solymosi, L., & Naumann, M. (2001). Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neurology*, *248*(1), 10–17. <https://doi.org/10.1007/s004150170263>
- Rehme, A. K., Eickhoff, S. B., & Grefkes, C. (2013). State-dependent differences between functional and effective connectivity of the human cortical motor system. *NeuroImage*, *67*, 237–246. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.027>
- Ridding, M. C., Sheean, G., Rothwell, J. C., Inzelberg, R., & Kujirai, T. (1995). Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *59*(5), 493–498. <https://doi.org/10.1136/jnnp.59.5.493>
- Shakkottai, V. G., Batla, A., Bhatia, K., Dauer, W. T., Dresel, C., Niethammer, M., ... Strick, P. L. (2017). Current Opinions and Areas of Consensus on the Role of the Cerebellum in Dystonia. *The Cerebellum*, *16*(2), 577–594. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0825-6>
- Simonyan, K., Cho, H., Hamzehei Sichani, A., Rubien-Thomas, E., & Hallett, M. (2017). The direct basal ganglia pathway is hyperfunctional in focal dystonia. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awx263>
- Stephan, K. E., Penny, W. D., Moran, R. J., den Ouden, H. E. M., Daunizeau, J., & Friston, K. J. (2010). Ten simple rules for dynamic causal modeling. *NeuroImage*, *49*(4), 3099–3109. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.015>
- Tzvi, E., Münte, T. F., & Krämer, U. M. (2014). Delineating the cortico-striatal-cerebellar network in implicit motor sequence learning. *NeuroImage*, *94*, 222–230. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.004>
- Tzvi, E., Stoldt, A., Witt, K., & Krämer, U. (2015). Striatal–cerebellar networks mediate consolidation in a motor sequence learning task: An fMRI study using dynamic causal modelling. *NeuroImage*, *122*(15), 52–64.
- Wang, L. E., Fink, G. R., Diekhoff, S., Rehme, A. K., Eickhoff, S. B., & Grefkes, C. (2011). Noradrenergic enhancement improves motor network connectivity in stroke patients. *Annals of Neurology*, *69*(2), 375–388. <https://doi.org/10.1002/ana.22237>
- Wissel, J., Kabus, C., Wenzel, R., Klepsch, S., Schwarz, U., Nebe, A., ... Poewe, W. (1996). Botulinum toxin in writer's cramp: objective response evaluation in 31 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *61*(2), 172–175. <https://doi.org/10.1136/jnnp.61.2.172>

- Wu, C. C., Fairhall, S. L., McNair, N. A., Hamm, J. P., Kirk, I. J., Cunnington, R., ... Lim, V. K. (2010). Impaired sensorimotor integration in focal hand dystonia patients in the absence of symptoms. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *81*(6), 659–665. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.185637>
- Zeuner, K. E., Knutzen, A., Granert, O., Götz, J., Wolff, S., Jansen, O., ... Witt, K. (2015). Increased volume and impaired function: the role of the basal ganglia in writer's cramp. *Brain and Behavior*, *5*(2), e00301. <https://doi.org/10.1002/brb3.301>

8. Diskussion

Aufgrund der thematischen divergenten Schwerpunkte der zuvor dargestellten Arbeiten und der Einordnung ihrer jeweiligen Fragestellungen zu unterschiedlichen Aspekten des Konstruktes des motorischen Sequenzlernens, werden sie im Folgenden zunächst getrennt voneinander zusammengefasst und diskutiert. Abschließend folgt eine Gesamtwürdigung der Arbeiten im Kontext des Rahmenmodells des motorischen Lernens und ihr Beitrag zum aktuellen Wissenstand der Forschung.

8.1. Die Konversion implizit repräsentierter Gedächtnisinhalte zu explizitem Wissen am Beispiel von motorischen Sequenzlernaufgaben

Die erste in dieser Dissertation vorgestellte Publikation beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob Schlaf während einer Konsolidierungsphase die Transformation von implizit erlerntem Wissen in eine explizite Repräsentation fördert.

Dieser Frage wurde in den vergangenen Jahren bereits in einigen Studien nachgegangen mit divergenten Ergebnissen. Eine der einflussreichsten Publikationen zu diesem Thema stammt von Wagner et al. (2004), die dieser mit Hilfe des *Number Reduction Task* (NRT) nachgegangen sind. Die Autoren untersuchten drei Gruppen jeweils mit einer 8-stündigen Konsolidierungsphase zwischen der initialen und der zweiten Durchführung der Aufgabe. Eine der Gruppen hat während der Konsolidierungsphase geschlafen. Die beiden weiteren Gruppen dienten als Kontrollgruppen mit einer Wachphase zwischen den Durchläufen der Aufgabe. Dabei wurde die eine Gruppe schlafdepriviert und die andere hat den NRT am Morgen und Abend desselben Tages durchgeführt, um für zirkadiane Effekte zu kontrollieren. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass in der Gruppe mit normalem Nachtschlaf annähernd dreimal so viele der Probanden explizites Wissen über die zugrundeliegende und zunächst nur implizit erlernte Regel des NRT erlangt haben (Schlaf = 59,1%; Wach_{Nacht} = 22,7%; Wach_{Tag} = 22,7%). Die Schlussfolgerung der Autoren, dass Schlaf den Prozess der implizit-explizit Transformation, das Bewusstwerden der zunächst verborgenen Regel, fördert, scheint durch das gut durchdachte und wenig angreifbare Design und Paradigma robust zu sein. Um die auf diese Publikation folgende, heute recht unübersichtliche Studienlage aufzuarbeiten, haben wir mit einem systematischen Review und einer Meta-Analyse die PRISMA-Kriterien (Moher et al., 2009) befolgend die zu diesem Thema vorliegenden Studien aggregiert. Als eine wichtige Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in die Analyse definierten wir die Berücksichtigung einer geeigneten Kontrollgruppe im Studiendesign. Daher haben wir nur

Studien aufgenommen, die neben der Experimentalgruppe mit einer Schlafphase während der Konsolidierungsphase eine vergleichbare Gruppe mit einer Wachperiode untersucht haben. Diese Entscheidung rechtfertigen wir durch die Annahme, dass weitere Einflüsse wie beispielsweise ein Versuchsleitereffekt oder der Wortlaut der Instruktion einen Einfluss auf die implizit-explizit Transformation haben können. Durch einen direkten Gruppenvergleich innerhalb der gleichen Studie, werden Konfundierungen dieser Art bestmöglich vermieden. Diese Voraussetzung resultierte jedoch darin, dass wir keine weiteren Studien, die als Paradigma den NRT nutzen, einschließen konnten. Diese Feststellung, dass die Studie von Wagner et al. (2004) nicht repliziert wurde, ist erstaunlich, da diese Studie bis heute einer der Grundsteine der aktuellen intensiven Auseinandersetzung mit dem Thema der implizit-explizit Konversion ist. Als weiteres geeignetes Paradigma zur Untersuchung der implizit-explizit Konversion im Rahmen einer motorischen Sequenzlernaufgabe gilt der SRTT (Nissen & Bullemer, 1987). Wie in der Einführung dieser Arbeit (3.2) bereits ausgeführt, existieren für die implizit erlernte Sequenz im SRTT unterschiedliche Ansätze zur Erfassung des explizit gewordenen Wissens. Bei der Akquise der Studien, die in ihrem Design eine implizite Version des SRTT mit anschließender Konsolidierungsphase und einer Abfrage expliziten Wissens durchgeführt haben, ergab sich jedoch zumeist das Problem, dass explizites Sequenzwissen lediglich erhoben wurde, um eine Konfundierung mit der abhängigen Variable, zumeist implizites Sequenzlernen, ausschließen zu können. So wurden die Probanden, die explizites Sequenzwissen erlangt haben, von der weiteren Erhebung ausgeschlossen. Somit wurde häufig die Methode, mit der explizites Wissen erhoben wurde, sowie die Verteilung der ausgeschlossenen Probanden auf die verschiedenen Gruppen nicht berichtet (Brown & Robertson, 2007; Brown, et al., 2009; Cohen, et al., 2005). Letztendlich konnten wir vier Studien, die mit Hilfe des SRTT die implizit-explizit Transformation untersucht haben, einschließen, wobei zwei Studien eine leichte Abwandlung des Originals (Verleger et al., 2015; Wilhelm et al., 2013) und zwei eine probabilistische Version durchgeführt haben (Drosopoulos et al., 2011; Fischer, et al. 2006).

Aufgrund der sehr begrenzten Studienlage ($n=5$) in diesem Bereich haben wir die Fragestellung für das Review und die Meta-Analyse erweitert, in dem wir das Konzept der implizit-explizit Transformation bei motorischem Lernen ausgedehnt haben auf die Transformation bei Problemlöseaufgaben im Allgemeinen. Insgesamt konnten wir durch die Erweiterung der Fragestellung 13 Studien einschließen. Diese wurden von uns eingeteilt in solche, die ein dichotomes Maß zur Operationalisierung der Fragestellung gewählt haben ($n=4$), und Studien mit einer kontinuierlichen abhängigen Variable ($n=9$). Das dichotome Maß wurde in den

Stufen „Löser“ und „Nicht-Löser“ erhoben, worauf basierend wir die Odds Ratios für jede Studie berechnet haben. Für Studien mit einer kontinuierlichen Ergebnisvariable berechneten wir Cohen's d als Effektstärke. Für beide Analysen ermittelten wir jeweils eine aggregierte Effektstärke, die auf Signifikanz getestet wurde. Die genauen Formeln, die der Berechnung zu Grunde lagen, sind dem Methodenteil der Publikation (Abschnitt 7.1) zu entnehmen. Um das Signifikanzniveau von 5% auch bei dem Testen mehrerer unabhängiger Hypothesenpaare einzuhalten, begegneten wir der Alpha-Inflation durch eine Korrektur nach Bonferroni. Unsere Analyse ergab bei den Studien mit dichotomer Operationalisierung der implizit-explizit Transformation kein signifikantes Ergebnis. Die Analyse der Studien mit kontinuierlichem Maß hingegen resultierte in einem signifikanten aggregierten Cohen's d , das auch nach einer Alpha-Korrektur auf einem Niveau von 5% als signifikant zu beurteilen war. Um die Odds Ratios mit dem Maß für kontinuierliche Daten vergleichen und gemeinsam analysieren zu können, haben wir diese in Cohen's d transformiert (Gleichung 8 in Abschnitt 7.1), wobei hier ein t-Test auf signifikante Differenz von Null wie bei den Odds Ratios in einem nicht signifikanten Ergebnis resultierte. Eine Analyse über alle Effektstärken für kontinuierliche Daten der 13 eingeschlossenen Studien ergab ein signifikantes Ergebnis. Zuletzt verglichen wir mit einem einseitigen zwei-Stichproben t-Test für unabhängige Stichproben die Effektstärken der Studien, die ein kontinuierliches Maß erhoben haben, und die Effektstärken, die aus den Odds Ratios in Cohen's d transformiert wurden. Dies resultierte in einem signifikanten Ergebnis, allerdings lediglich auf einem nicht korrigierten Niveau von 5%. Es zeigte sich also insgesamt das Bild eines positiven Effektes von Schlaf auf die Transformation impliziten zu explizitem Wissen, jedoch in Abhängigkeit von der Methode, mit der diese abhängige Variable erhoben wurde. Aufgrund dieses Ergebnisses kann man die Vermutung aufstellen, dass die Erhebung der implizit-explizit Transformation durch ein kontinuierliches Maß sensitiver ist, als die Dichotomisierung zwischen „Lösern“ und „Nicht-Lösern“. Methodisch sprechen zwei Aspekte dafür, dem kontinuierlichen Maß ein stärkeres Gewicht zuzusprechen. Das ist zum einen die größere Stichprobe: Das gemeinsame Odds Ratio aggregiert 6 Effektstärken basierend auf 220 Probanden, wohingegen das gemittelte Cohen's d 10 aggregiert basierend auf Daten von 315 Probanden. Zum anderen geht mit einer Dichotomisierung von Information häufig auch ein Informationsverlust einher: Eine Unterscheidung zwischen Probanden, die explizites Wissen zur Lösung des vorliegenden Problems generieren können, und solchen, denen dies nicht gelingt, ist eine sehr augenscheinliche und nachvollziehbare Operationalisierung. Jedoch birgt sie auch die Gefahr, dass Probanden, die kurz davorstehen, explizites Wissen zu erlangen nicht berücksichtigt werden und mit denen in einer gemeinsamen Gruppe analysiert werden, deren

Repräsentation der Lösungsstrategie tatsächlich rein implizit ist. Neben dieser eher technischen Interpretation und Diskussion der Erhebungsmethode lässt sich anhand des Ergebnismusters auch noch eine folgende Vermutung ableiten, die jedoch in weiteren Studien überprüft werden muss. Wir vermuten, dass Schlaf assoziiert ist mit einer kontinuierlichen Zunahme impliziten Wissens bis dieses überschwellig und somit explizit wahrnehmbar wird anstatt einer plötzlichen Einsicht in ein zugrundeliegendes zuvor verborgenes Problem.

8.2. Der Einfluss einer deklarativen Interferenzaufgabe auf die Konsolidierung prozedural gelernter motorischer Gedächtnisinhalte

In der zweiten im Rahmen dieser Dissertation entstandenen Studie sollten Veränderungen im neuronalen motorischen Netzwerk anhand der funktionellen Konnektivität nach einer taggebundenen Konsolidierungsphase untersucht werden.

Ausgangspunkt zu dieser Fragestellung ist eine von Brown und Robertson (2007) veröffentlichte Studie. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine implizit erlernte motorische Sequenz über eine Wachphase hinweg besser konsolidiert wird, wenn direkt nach dem initialen und impliziten Lernen der Sequenz eine deklarative Zweitaufgabe durchgeführt wird. Ohne die Durchführung einer solchen Zweitaufgabe zeigte sich kein Konsolidierungseffekt im Sinne einer Performanzverbesserung in den Reaktionszeiten des SRTT auf sequenzielle Stimuli. Die hypothetische Erklärung, die die Autoren anführen, legt die Annahme zu Grunde, dass jede Lernaufgabe immer sowohl deklarative als auch prozedurale Anteile enthält, abhängig von der spezifischen Aufgabe jedoch in unterschiedlichem Umfang. So sind auch motorische Sequenzlernaufgaben keine rein prozeduralen Lernaufgaben, sondern enthalten auch immer einen deklarativen Anteil (Willingham et al., 1989). Befunde aus früheren Studien zeigen, dass gelernte Inhalte einer SRTT nur schlafgebunden konsolidiert werden können, wenn der gelernte Inhalt eine deklarative Komponente hat (Robertson et al., 2004; Spencer et al., 2006; für einen Übersichtsartikel siehe Walker & Stickgold, 2004). Die deklarative Komponente des SRTT ist das explizite Wissen über das Vorhandensein der Sequenz und die Fähigkeit, diese vollständig oder zum Teil wiederzugeben. Durch das Erlernen einer Wortliste, einer Aufgabe mit überwiegend deklarativen Anteilen, direkt nach dem initialen Lernen des SRTT, wollten Brown und Robertson (2007) die Entwicklung der deklarativen Komponente im SRTT unterdrücken (Robertson, 2009). Dann sollte sich eine Performanzsteigerung auch zeigen, wenn die Probanden den SRTT über Tag konsolidieren.

Auf behavioraler Ebene konnten die Autoren diesen von ihnen vermuteten Effekt tatsächlich zeigen. Auf neuronaler Ebene wurde dieser Effekt bisher nicht untersucht, was uns zu unserer zweiten Studie führte. Wir lehnten unser Studiendesign an das von Brown und Robertson (2007) an und nahmen explorativ zwei weitere Gruppen auf, die statt der deklarativen Lernaufgabe basierend auf verbalem Material und deren Kontrollgruppe eine Lernaufgabe mit figuralem Material (NVL) durchführte mit entsprechender Kontrollbedingung (NVLC), bei der statt Vokale spezifische geometrische Formen unter anderen geometrischen Distraktoren gezählt wurden. Insgesamt haben wir daher fünf Gruppen erhoben. Alle Gruppen führten den SRTT morgens und abends in einem 3-Tesla MRT in der Klinik für Neurologie am UKSH in Kiel durch. Eine grafische Darstellung des Studiendesigns (Figure 2-1) und die Bildgebungsparameter im Detail („*MRI data acquisition*“) ist dem zu der Publikation gehörenden Manuskript (7.2) zu entnehmen.

Für die statistische Analyse der Bildgebungsdaten wurde die Gruppe, die die Wortliste gelernt hat (VL), mit der Gruppe, die die Kontrollaufgabe mit verbalen Material durchgeführt hat (VLC), und mit der Gruppe ohne eine Zweitaufgabe verglichen. Dadurch wollten wir sicherstellen, dass nicht das Durchführen einer beliebigen Zweitaufgabe einen möglichen Effekt im neuronalen Netz hervorgerufen hat. Es zeigte sich für die VL-Gruppe (Wortliste lernen) im Vergleich zu beiden Kontrollbedingungen ein Konsolidierungseffekt im ipsilateralen Cerebellum sowie im supplementärmotorischen Areal im Sinne einer Abnahme des BOLD-Signals. Der Kontrast in der SMA wurde jedoch nur im Vergleich zu der Kontrollbedingung ohne Zweitaufgabe signifikant. Eine Interpretation dieses Ergebnisses im Sinne eines Konsolidierungseffekts in der VL-Gruppe ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da es nicht gelungen ist, den Effekt auf behavioraler Ebene zu replizieren. Dies kann mehrere Gründe haben, von denen viele bereits in der Publikation diskutiert wurden (Diskussion in Abschnitt 7.2). Ein weiter Aspekt, der bisher nicht angesprochen wurde, bezieht sich auf die Unterschiede im Aufbau des SRTT. Zum einen haben die Probanden in unserem Design beim initialen Lernen des SRTT lediglich 144 sequenzielle Stimuli präsentiert bekommen, was den 396 sequenziellen Stimuli der Vorgängerstudie gegenübersteht. Zum anderen war der SRTT bei uns als Blockdesign mit 6 Blöcken gestaltet, bei dem pro Block jeweils 24 randomisierte Stimuli 48 sequenzielle umschlossen haben. Bei Brown und Robertson (2007) bestand der SRTT beim initialen Lernen aus zwei Testblöcken (50 randomisiert – 108 sequenziell – 50 randomisiert), die einen Trainingsblock (50 randomisiert – 180 sequenziell – 50 randomisiert) umschlossen. Die Probanden in der Vorgängerstudie haben die Sequenz daher sowohl häufiger wiederholt, als auch häufiger hintereinander mit weniger regelmäßig intermittierenden randomisierten

Blöcken. Dies kann dazu geführt haben, dass die Probanden die Sequenz besser implizit lernen konnten und somit mit anderen Voraussetzungen in die Konsolidierungsphase gegangen sind. Das von uns verwendete Blockdesign wurde bereits zuvor verwendet (Stoldt, 2013), um Aspekte der implizit- explizit Transformation zu untersuchen. In der Studie zeigten sich mit diesem Design durchaus robuste Lerneffekte während der initialen Lernphase. Hier ergab sich eine mittlere Differenz von 16,01 ms zwischen der Reaktionszeit auf randomisierte und sequenzielle Stimuli. Der gleiche Kennwert in der Studie von Brown und Robertson (2007) war mit etwa 75 ms (unabhängig von der Gruppe) deutlich höher. Dieser Vergleich lässt den Schluss zu, dass die Probanden in der Vorgängerstudie bereits während der initialen Lernphase des SRTT mehr implizites Wissen generieren konnten. Insgesamt wäre eine Replikation der Verhaltensdaten von Brown und Robertson wünschenswert, um die Ergebnisse unserer Arbeit sicherer im Sinne eines neurophysiologischen Korrelates interpretieren zu können.

Derzeit planen wir eine Studie zur methodischen Untersuchung des SRTT, da wir diese als wertvolles Paradigma zur Untersuchung motorischen Sequenzlernens erachten auch und gerade im Bereich neurologischer Erkrankungen. Um ein besseres Verständnis für die Auswirkung von Veränderungen innerhalb dieses Paradigmas zu erlangen, sollen dabei eine genauere Analyse der Lernphase im SRTT erfolgen. Wir möchten untersuchen, ab wann das Lernen während einer einmaligen Durchführung des SRTT adaptiert im Sinne einer Stagnation der Reaktionszeitenabnahme auf sequenzielle Stimuli. Auch interessiert uns die Frage, wie viele Wiederholungen der Sequenz notwendig sind, bis explizites Wissen generiert wird und wie sich Abweichungen in der Abfolge randomisierter und sequenzieller Stimuli auf die Performanz auswirken.

8.3. Ein Vergleich der effektiven Konnektivität im motorischen Netz von Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zu gesunden Kontrollen während einer expliziten Finger-Tapping-Aufgabe

In der dritten im Rahmen dieser Dissertation angefertigten Studie wurde die effektive Konnektivität im motorischen Netzwerk bei Schreibkrampfpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht. Wie in Abschnitt 6.2 dargelegt ergaben Vorarbeiten zum einen eine Dysfunktion in der kortiko-striatalen Schleife (Ibáñez, Sadato, Karp, Deiber, & Hallett, 1999; Islam et al., 2009; Oga et al., 2002; Wu et al., 2010), zum anderen abweichende neuronale Aktivität in der kortiko -cerebellären Schleife (Bradnam, Graetz, McDonnell, & Ridding, 2015; Gallea et al., 2018). Bisher gibt es jedoch keine Publikationen, die das gesamte motorische Netzwerk auf abweichende effektive Konnektivität zwischen Schreibkrampfpatienten und

gesunden Kontrollen untersucht haben. Dies würde jedoch zum Verständnis der Erkrankung einen deutlichen Mehrwert leisten, da mit Hilfe der effektiven Konnektivität bidirektionale kausale Effekte modelliert werden können. Um diese Fragestellung zu untersuchen, haben wir Schreibkrampfpatienten und gesunden Kontrollen gebeten, eine monomanuale FFT (grafische Darstellung des Studiendesigns in Figure.3-1, Abschnitt 7.3) mit der linken Hand im MRT Scanner durchzuführen. Nach der Analyse der Verhaltensdaten und der funktionellen Konnektivität konnten wir auf der Basis der fMRT-Daten unter Anwendung von DCM die effektive Konnektivität im motorischen Netz untersuchen.

Die Analyse der Verhaltensdaten ergab keine Unterschiede zwischen den Schreibkrampfpatienten und den gesunden Kontrollen weder in der Frequenz, mit der die Tasten gedrückt wurden, noch in der Anzahl der korrekt getippten Sequenzen pro Block (grafische Darstellung der Verhaltensdaten in Figure 3-3, Abschnitt 7.3). Dieses Ergebnis war durchaus zu erwarten, da wir alle Probanden mit der nicht-dominanten linken Hand haben tippen lassen, was bei den Schreibkrampfpatienten gleichzeitig die nicht-dystone Hand ist. Somit können alle Gruppenunterschiede, die in den Bildgebungsdaten auftreten, als störungsspezifisch interpretiert werden und sind nicht konfundiert durch dystone Bewegungsmuster. Ein weiterer wichtiger Befund in den Verhaltensdaten für die spätere Interpretation der Bildgebungsdaten im Sinne motorischen Sequenzlernens, ist ein Lerneffekt im Verlauf der Aufgabe. Die Teilnehmer beider Gruppen konnten im Verlauf der FFT ihre Performanz im Sinne einer zunehmenden Anzahl korrekter Sequenzen und einer erhöhten Tippfrequenz verbessern.

Als Grundlage für jede Analyse der effektiven Konnektivität sollte die Plausibilität der funktionellen Bildgebungsdaten geprüft werden, da anderenfalls die Parameter der Analyse nicht sinnvoll interpretiert werden können. Daher haben wir zunächst eine statistische Aktivierungskarte für den Haupteffekt des Tapping korrigiert für multiple Vergleiche erstellt, die in Auszügen in Tabelle 2 (Abschnitt 7.3) zu finden ist. Es ergaben sich Aktivierungen in prämotorischen und primär-motorischen Kortexarealen, in der SMA, im Putamen und Globus Pallidus sowie im Cerebellum. Dieses Aktivierungsmuster ist sowohl konsistent zu Ergebnissen aus Meta-Analysen zur neuronalen Grundlage von Finger-Tapping (Turesky, Turkeltaub, & Eden, 2016; Witt, Laird, & Meyerand, 2008) als auch zu den Rahmenmodellen zur neuronalen Basis für motorisches Sequenzlernen (Doyon et al., 2003), die in Abschnitt 5 dargelegt wurden. Daher kann im Falle unserer Studie von einem plausiblen BOLD-Signal während der Aufgabe ausgegangen werden. Des Weiteren haben wir die Aktivierung der Schreibkrampfpatienten

während des Tapping der der gesunden Kontrollen gegenübergestellt. Diese Ergebnisse verglichen wir zur Plausibilitätsprüfung ebenfalls mit Vorgängerstudien, die motorisches Lernen anhand einer FTT bei Schreibkrampfpatienten mindestens aber allgemein bei fokalen Dystonien im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht haben. Unsere Daten ergaben ein herabgesetztes BOLD-Signal im kontralateralen supplementärmotorischen Areal und im bilateralen Putamen und Pallidum. Die genauen Koordinaten der Aktivierungspeaks können der Tabelle 3 (Abschnitt 7.3) entnommen werden. Frühere Arbeiten, die sich ebenfalls mit diesem Thema befasst haben, kamen bezüglich der funktionellen Konnektivität zu überwiegend vergleichbaren Ergebnissen (Oga et al., 2002; Wu et al., 2010). Zwar haben Blood et al. (2004) eine Zunahme im Putamen und Pallidum gefunden, jedoch war die Stichprobe sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollen sehr klein und in der Patientengruppe waren nicht ausschließlich Schreibkrampfpatienten. Einen detaillierteren Überblick über die Studien, die zu diesem Thema durchgeführt wurden, findet sich bei Neychev et al. (2011). Insgesamt lassen sich unsere Befunde in der funktionellen Bildgebung jedoch mit denen der bereits veröffentlichten Untersuchungen vergleichen, weswegen wir von plausiblen Bildgebungsdaten ausgehen können.

Basierend auf bisherigen Befunden der strukturellen und funktionellen Konnektivität zu Abweichungen im motorischen Netzwerk bei Schreibkrampfpatienten und anderen fokalen Dystonien haben wir Modelle definiert, die wir der Analyse der effektiven Konnektivität zu Grunde gelegt haben (Abschnitt 7.3 Figure 3-2). Alle Modelle umfassten identische Hirnareale, eine Voraussetzung zum Vergleich der Modelle miteinander mit DCM. Aufgenommen wurden die kontralateralen M1, SMA, PU und GP, sowie das ipsilaterale CB. An diese Stelle sei auch erwähnt, dass der Thalamus aufgrund seiner Bedeutung innerhalb des motorischen Netzes zunächst mit in die Modelle aufgenommen werden sollte. Da sich in dieser Region weder bei den Patienten noch bei den Kontrollen eine stabile Aktivierung fand, war dies leider nicht umsetzbar. Das erste Modell wurde abgeleitet von dem motorischen Netzwerk gesunder Menschen, bei dem die kortikalen motorischen Areale sowohl mit dem Cerebellum als auch mit den Basalganglien verbunden sind (Alexander & Crutcher, 1990). Das zweite Modell reflektiert die Annahme einer defizitären kortiko-striato-kortikalen Schleife bei Dystoniepatienten (Blood et al., 2006; DeLong, 1990; Granert et al., 2011) und das dritte die einer defizitären kortiko-cerebellären Schleife (Bradnam et al., 2015; Delmaire et al., 2007; Filip et al., 2013; Hubsch et al., 2013; Odergren et al., 1998). Im letzten Modell wird eine mögliche dysfunktionale bidirektionale cerebello-putaminerge Verbindung berücksichtigt (Filip et al., 2017; Neychev et al., 2008).

Im ersten Schritt des DCM wurde für die beiden Gruppen getrennt das Beste der acht hypothetischen Konnektivitätsmodelle als Grundlage für die Parameterschätzung im weiteren Verlauf des DCM ermittelt. Wir haben uns bei der Modellselektion aus zwei Gründen für eine Analyse zufälliger Effekte (*random-effects*) entschieden. Vom methodischen Gesichtspunkt her ist diese gegenüber Ausreißern in der Aktivierung deutlich liberaler als eine Analyse fester Effekte (*fixed-effects*) (Stephan et al., 2010) und zum anderen ist die Annahme der Zufallseffekte, dass die Modelstruktur innerhalb einer Population nicht identisch sein muss, inhaltlich liberaler. Anhand dieser Analyse kamen wir zu dem Schluss, dass die Konnektivitätsstruktur im motorischen Netzwerk für Patienten und Kontrollen identisch ist und sowohl innerhalb der kortiko-cerebellären als auch in der kortiko-striatalen Schleife bei den Schreibkrampfpatienten eine signifikante Konnektivität vorhanden ist. Bei den gesunden Kontrollen haben wir das Ergebnis, dass dieses Konnektivitätsmodell die größte probabilistische Modellevidenz $p(y|m)$ aufweist, erwartet, da wir das dieses Modell basierend auf den Annahmen eines gesunden motorischen Netzwerkes (Doyon & Benali, 2005; Hikosaka et al., 2002) konstruiert haben (siehe Abschnitt 5). Überraschend ist diese Modellwahl jedoch bei den Schreibkrampfpatienten. Die weiteren in die Analyse aufgenommenen Modelle spiegelten zum einen die Annahme einer kortiko-striatalen Dysfunktion bei fokaler Dystonie (Blood et al., 2006; DeLong, 1990; Granert et al., 2011) wider, zum anderen eine mögliche kortiko-cerebelläre Fehlanpassung (Bradnam et al., 2015; Delmaire et al., 2007; Filip et al., 2013; Hubsch et al., 2013; Obergren et al., 1998) und eine dysfunktionale striato-cerebelläre Konnektivität (Filip et al., 2017; Neychev et al., 2008). Die Priorisierung des Modells eines gesunden motorischen Netzwerkes lässt die Vermutung zu, dass die Konnektivität zwischen kortikalen Arealen, den Basalganglien und dem Cerebellum auch bei Schreibkrampfpatienten eine wesentliche Rolle innerhalb des motorischen Netzwerkes spielen. Es bleibt bei der Interpretation der Modellstruktur jedoch immer zu berücksichtigen, dass das Modell mit der höchsten Modellevidenz nur innerhalb der Modelle, die in der Analyse berücksichtigt wurden, als das Beste gelten kann. Es kann weitere Modelle außerhalb der Analyse geben, die die gemessenen Daten besser erklären können, als jenes, das in unserer Analyse die höchste Modellevidenz gezeigt hat. Für eine erste Untersuchung der effektiven Konnektivität im motorischen Netz bei Schreibkrampfpatienten hielten wir es jedoch für angemessen, den Modellraum übersichtlich zu halten und zunächst ein Rahmenmodell der Konnektivität abzuleiten. Derzeit planen wir ein Projekt, bei dem wir erneut Schreibkrampfpatienten und gesunde Kontrollen im MRT unter anderem während einer SRTT untersuchen wollen. Auf

Basis dieser Daten soll die effektive Konnektivität nochmals untersucht werden, um das aktuelle Modell zu überprüfen. Beginn der Datenerhebung wird der Herbst dieses Jahres sein.

Nachdem das DCM im ersten Schritt eine identische Modellstruktur für beide Gruppen ergeben hat, wurde darauf aufbauend für beide Gruppen ein gemittelttes Konnektivitätsmodell berechnet (siehe *Parameter Averaging* in Abschnitt 7.3). Alle Parameter beider Gruppenmodelle wurden mittels t-Tests auf eine signifikante Konnektivitätsabweichung von einer Nullkonnektivität geprüft, wobei wir das Signifikanzniveau adjustiert haben nach Bonferroni auf 5% Gesamtsignifikanzniveau getrennt nach Gruppe und Parametermatrix (**A**, **B**, **C**). Des Weiteren haben wir mit zwei-Stichproben t-Tests auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet für jeden Parameter innerhalb der Modelle. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 4 und 5 in Abschnitt 7.3 aufgelistet. Im Vergleich zu bisherigen Bildgebungsstudien haben wir ein umfassendes bewegungsabhängiges, aber nicht durch dystone Symptome konfundiertes motorisches Netzwerk untersucht. Insgesamt ergaben sich durch diesen zweiten Schritt zwei Hauptbefunde. (1) Es zeigten sich abweichende effektive Konnektivitäten sowohl in der kortiko-cerebellären als auch in der kortiko-striatalen Schleife bei Schreibkrampfpatienten. Der neue Aspekt dieser Studie ist der Befund von bidirektionalen Abweichungen in der Konnektivität während einer motorischen Aufgabe, die nicht nur eine der Strukturen im motorischen Netz wie Teile der Basalganglien, das Cerebellum oder den motorischen Kortex berücksichtigt, sondern alle möglicherweise an der Pathophysiologie des Schreibkrampfes beteiligten Strukturen umfasst. Wir haben eine abnormale effektive Konnektivität innerhalb der bidirektionalen Verbindungen von M1 zum Cerebellum und den Basalganglien bei Schreibkrampfpatienten festgestellt, ein Befund, der sich integrieren lässt in die Ergebnisse früherer Studien (Delmaire et al., 2009; Dresel et al., 2014; Gallea et al., 2018; Levy & Hallett, 2002; Mantel et al., 2018; Mohammadi et al., 2012). Die genaue Einordnung unserer Befunde in die Studienlage wird unter der Überschrift „*Deviations in the cortico-basal ganglia and the cortico-cerebellar loops*“ in Abschnitt 7.3 diskutiert. (2) Als zweiter Hauptbefund zeigte sich eine pathophysiologische Abweichung in der Interaktion zwischen dem Cerebellum und den Basalganglien. Das Putamen erregt das Cerebellum weniger stark bei Schreibkrampfpatienten, wohingegen die Konnektivität vom Cerebellum auf das Putamen eine nur geringe Verminderung in der Erregung aufweist. Ein ähnlicher Befund konnte bereits für die zervikale Dystonie gezeigt werden (Filip et al., 2017), bei der der Hals- und Nackenbereich betroffen ist. Auch an dieser Stelle verweise ich auf das Manuskript der Publikation. Unter der Überschrift „*Pathophysiological cerebellar-basal ganglia connectivity*“ in Abschnitt 7.3 werden weitere Studien mit ähnlichen Befunden beschrieben und diskutiert. Integriert man nun diese Befunde

mit der Tatsache, dass wir keine Abweichungen in den Verhaltensdaten zwischen Patienten und Kontrollen gefunden haben, kann man vermuten, dass das motorische Netzwerk bei Schreibkrampfpatienten kompensatorische Abweichungen in der Konnektivität zwischen den Arealen verursacht, um ein normales Performanzniveau aufrechtzuerhalten.

8.4 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung der Ergebnisse

In der vorliegenden Dissertation werden systematisch drei Aspekte des motorischen Sequenzlernens untersucht: Die initiale Lernphase anhand einer expliziten Finger-Tapping Aufgabe, die frühe Konsolidierungsphase bei Wachheit unter Einfluss verschiedener Interferenzaufgaben und der Einfluss der frühen schlafgebundenen Konsolidierung auf die Transformation impliziten in explizites Wissen. Ausgangspunkt für die Fragestellungen ist das Rahmenmodell des motorischen Sequenzlernens auf behavioraler Ebene und Befunde zur funktionellen Konnektivität innerhalb des beteiligten neuronalen Netzwerkes. In der dritten Studie konnte die effektive Konnektivität innerhalb des motorischen Netzwerkes bei Schreibkrampfpatienten während einer expliziten Finger-Tapping Aufgabe im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden charakterisiert werden. Es zeigte sich, dass in der kortiko-cerebellären und kortiko-striatalen Schleife bei dieser Erkrankung des motorischen Netzes spezifische Änderungen in der Konnektivität hervorgerufen werden, die mit früheren Befunden der funktionellen Konnektivität im Einklang stehen. Die zweite Arbeit untersucht die frühe Konsolidierungsphase einer implizit erlernten motorischen Sequenz und zeigt die Interaktion der deklarativen und prozeduralen Gedächtnissysteme mit der Konsolidierung und wie diese Interaktion durch die Hinzunahme einer Interferenzaufgabe manipuliert werden kann. Die erste Arbeit beleuchtet in einer Meta-Analyse die Transformation implizit erworbener Fertigkeiten in explizites Faktenwissen durch schlafgebundene Konsolidierung. Dabei wurde die implizit-explizit Transformation nicht ausschließlich, aber unter besonderer Berücksichtigung des motorischen Sequenzlernens untersucht. Die Analyse ergab Hinweise für schlafgebundene Konsolidierungsprozesse im Sinne eines kontinuierlichen qualitativen Wandels von implizit gelernten Informationen hin zu explizitem Wissen, die auch bei motorischem Sequenzlernen eine Rolle spielen könnten.

Literaturverzeichnis

Anmerkung:

Im folgenden Literaturverzeichnis finden sich alle Referenzen, die im Rahmentext der vorliegenden Dissertation zitiert wurden. Die Referenzen, die lediglich in den Einzelpublikationen zitiert wurden, finden sich entsprechend am Ende des jeweiligen Manuskriptes der Publikation.

- Albouy, G., Fogel, S., King, B. R., Laventure, S., Benali, H., Karni, A., ... Doyon, J. (2015). Maintaining vs. enhancing motor sequence memories: respective roles of striatal and hippocampal systems. *NeuroImage*, *108*, 423–434. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.049>
- Albouy, G., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Darsaud, A., Gais, S., Rauchs, G., ... Maquet, P. (2013). Interaction between Hippocampal and Striatal Systems Predicts Subsequent Consolidation of Motor Sequence Memory. *PLoS ONE*, *8*(3), e59490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059490>
- Blood, A. J., Flaherty, A. W., Choi, J.-K., Hochberg, F. H., Greve, D. N., Bonmassar, G., ... Jenkins, B. G. (2004). Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Annals of Neurology*, *55*(5), 744–748. <https://doi.org/10.1002/ana.20108>
- Blood, A. J., Tuch, D. S., Makris, N., Makhlof, M. L., Sudarsky, L. R., & Sharma, N. (2006). White matter abnormalities in dystonia normalize after botulinum toxin treatment. *Neuroreport*, *17*(12), 1251–1255. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000230500.03330.01>
- Borragán, G., Slama, H., Destrebecqz, A., & Peigneux, P. (2016). Cognitive Fatigue Facilitates Procedural Sequence Learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00086>
- Bradnam, L. V., Graetz, L. J., McDonnell, M. N., & Ridding, M. C. (2015). Anodal transcranial direct current stimulation to the cerebellum improves handwriting and cyclic drawing kinematics in focal hand dystonia. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 286. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00286>
- Brown, R. M., & Robertson, E. M. (2007). Inducing motor skill improvements with a declarative task. *Nature Neuroscience*, *10*(2), 148–149. <https://doi.org/10.1038/nn1836>

- Brown, R. M., Robertson, E. M., & Press, D. Z. (2009). Sequence Skill Acquisition and Off-Line Learning in Normal Aging. *PLoS ONE*, 4(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006683>
- Carbon, M., Argyelan, M., Ghilardi, M. F., Mattis, P., Dhawan, V., Bressman, S., & Eidelberg, D. (2011). Impaired sequence learning in dystonia mutation carriers: a genotypic effect. *Brain*, 134(5), 1416–1427. <https://doi.org/10.1093/brain/awr060>
- Carbon, M., Ghilardi, M. F., Argyelan, M., Dhawan, V., Bressman, S. B., & Eidelberg, D. (2008). Increased cerebellar activation during sequence learning in DYT1 carriers: an equiperformance study. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 1), 146–154. <https://doi.org/10.1093/brain/awm243>
- Clark, G. M., Lum, J. A. G., & Ullman, M. T. (2014). A meta-analysis and meta-regression of serial reaction time task performance in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 28(6), 945–958. <https://doi.org/10.1037/neu0000121>
- Cleeremans, A., Destrebecqz, A., De, U. L., & Destrebecqz, A. C. A. (1998). *Implicit Learning: News From the Front*.
- Cohen, D. A., Pascual-Leone, A., Press, D. Z., & Robertson, E. M. (2005). Off-line learning of motor skill memory: a double dissociation of goal and movement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(50), 18237–18241.
- Delmaire, C., Vidailhet, M., Elbaz, A., Bourdain, F., Bleton, J.-P., Sangla, S., ... Lehericy, S. (2007). Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology*, 69(4), 376–380.
- Delmaire, C., Vidailhet, M., Wassermann, D., Descoteaux, M., Valabregue, R., Bourdain, F., ... Lehericy, S. (2009). Diffusion Abnormalities in the Primary Sensorimotor Pathways in Writer's Cramp. *Archives of Neurology*, 66(4), 502–508. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.8>
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 281–285. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90110-V](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-V)
- Destrebecqz, A., & Cleeremans, A. (2001). Can sequence learning be implicit? New evidence with the process dissociation procedure. *Psychonomic Bulletin & Review*, 8(2), 343–350.
- Dienes, Z., & Berry, D. (1997). Implicit learning: Below the subjective threshold. *Psychonomic Bulletin & Review*, 4(1), 3–23.
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., ... Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor

- learning. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 61–75.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.012>
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 161–167.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.004>
- Doyon, J., Gabbitov, E., Vahdat, S., Lungu, O., & Boutin, A. (2018). Current issues related to motor sequence learning in humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 20, 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.11.012>
- Doyon, J., Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A. C. (1996). Functional Anatomy of Visuomotor Skill Learning in Human Subjects Examined with Positron Emission Tomography. *European Journal of Neuroscience*, 8(4), 637–648.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1996.tb01249.x>
- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41(3), 252–262.
- Dresel, C., Li, Y., Wilzeck, V., Castrop, F., Zimmer, C., & Haslinger, B. (2014). Multiple changes of functional connectivity between sensorimotor areas in focal hand dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(11), 1245–1252. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307127>
- Drosopoulos, S., Harrer, D., & Born, J. (2011). Sleep and awareness about presence of regularity speed the transition from implicit to explicit knowledge. *Biological Psychology*, 86(3), 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.11.005>
- Filip, P., Gallea, C., Lehericy, S., Bertasi, E., Popa, T., Mareček, R., ... Bareš, M. (2017). Disruption in cerebellar and basal ganglia networks during a visuospatial task in cervical dystonia. *Movement Disorders*, 32(5), 757–768. <https://doi.org/10.1002/mds.26930>
- Filip, P., Lungu, O. V., & Bareš, M. (2013). Dystonia and the cerebellum: a new field of interest in movement disorders? *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 124(7), 1269–1276.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.003>
- Fischer, S., Drosopoulos, S., Tsen, J., & Born, J. (2006). Implicit Learning–Explicit Knowing: A Role for Sleep in Memory System Interaction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(3), 311–319. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.3.311>

- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(18), 11987–11991. <https://doi.org/10.1073/pnas.182178199>
- Floyer-Lea, A., & Matthews, P. M. (2005). Distinguishable Brain Activation Networks for Short- and Long-Term Motor Skill Learning. *Journal of Neurophysiology*, *94*(1), 512–518. <https://doi.org/10.1152/jn.00717.2004>
- Friston, K. J., Frith, C. D., Passingham, R. E., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. J. (1992). Motor Practice and Neurophysiological Adaptation in the Cerebellum: A Positron Tomography Study. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *248*(1323), 223–228. <https://doi.org/10.1098/rspb.1992.0065>
- Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, *19*(4), 1273–1302. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7)
- Gallea, C., Herath, P., Voon, V., Lerner, A., Ostuni, J., Saad, Z., ... Hallett, M. (2018). Loss of inhibition in sensorimotor networks in focal hand dystonia. *NeuroImage: Clinical*, *17*(Supplement C), 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.011>
- Ghilardi, M.-F., Carbon, M., Silvestri, G., Dhawan, V., Tagliati, M., Bressman, S., ... Eidelberg, D. (2003). Impaired sequence learning in carriers of the DYT1 dystonia mutation. *Annals of Neurology*, *54*(1), 102–109. <https://doi.org/10.1002/ana.10610>
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional Mapping of Sequence Learning in Normal Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*(4), 497–510. <https://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.4.497>
- Grafton, S. T., Woods, R. P., & Tyszka, M. (1994). Functional imaging of procedural motor learning: Relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Human Brain Mapping*, *1*(3), 221–234. <https://doi.org/10.1002/hbm.460010307>
- Granert, O., Peller, M., Gaser, C., Groppa, S., Hallett, M., Knutzen, A., ... Siebner, H. R. (2011). Manual activity shapes structure and function in contralateral human motor hand area. *NeuroImage*, *54*(1), 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.013>
- Haider, H., & Rose, M. (2007). How to investigate insight: a proposal. *Methods (San Diego, Calif.)*, *42*(1), 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2006.12.004>
- Hallgató, E., Győri-Dani, D., Pekár, J., Janacsek, K., & Nemeth, D. (2013). The differential consolidation of perceptual and motor learning in skill acquisition. *Cortex*, *49*(4), 1073–1081. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.01.002>

- Hardwick, R. M., Rottschy, C., Miall, R. C., & Eickhoff, S. B. (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *NeuroImage*, *67*, 283–297. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.020>
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*(2), 217–222. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00307-0](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00307-0)
- Hotermans, C., Peigneux, P., Noordhout, A. M. de, Moonen, G., & Maquet, P. (2006). Early boost and slow consolidation in motor skill learning. *Learning & Memory*, *13*(5), 580–583. <https://doi.org/10.1101/lm.239406>
- Hubsch, C., Roze, E., Popa, T., Russo, M., Balachandran, A., Pradeep, S., ... Meunier, S. (2013). Defective cerebellar control of cortical plasticity in writer's cramp. *Brain*, *136*(7), 2050–2062. <https://doi.org/10.1093/brain/awt147>
- Ibáñez, V., Sadato, N., Karp, B., Deiber, M.-P., & Hallett, M. (1999). Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology*, *53*(1), 96–96. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.1.96>
- Islam, T., Kupsch, A., Bruhn, H., Scheurig, C., Schmidt, S., & Hoffmann, K.-T. (2009). Decreased bilateral cortical representation patterns in writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study at 3.0 T. *Neurological Sciences*, *30*(3), 219–226. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0045-7>
- Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*, *14*(6), 3775–3790. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-06-03775.1994>
- Jueptner, M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S. J., & Passingham, R. E. (1997). Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *Journal of Neurophysiology*, *77*(3), 1325–1337.
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, *377*(6545), 155–158. <https://doi.org/10.1038/377155a0>
- Katschnig-Winter, P., Schwingenschuh, P., Davare, M., Sadnicka, A., Schmidt, R., Rothwell, J. C., ... Edwards, M. J. (2014). Motor sequence learning and motor adaptation in primary cervical dystonia. *Journal of Clinical Neuroscience*, *21*(6), 934–938. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.08.019>

- Kem?ny, F., & Luk?cs, ?gnes. (2016). Sleep-independent off-line enhancement and time of the day effects in three forms of skill learning. *Cognitive Processing*, *17*(2), 163–174. <https://doi.org/10.1007/s10339-016-0750-0>
- King, B. R., Saucier, P., Albouy, G., Fogel, S. M., Rumpf, J.-J., Klann, J., ... Doyon, J. (2016). Cerebral Activation During Initial Motor Learning Forecasts Subsequent Sleep-Facilitated Memory Consolidation in Older Adults. *Cerebral Cortex*, bhv347. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv347>
- Lechner, H. A., Squire, L. R., & Byrne, J. H. (1999). 100 Years of Consolidation—Remembering Müller and Pilzecker. *Learning & Memory*, *6*(2), 77–87. <https://doi.org/10.1101/lm.6.2.77>
- Lehéricy, S., Benali, H., Van de Moortele, P.-F., Péligrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(35), 12566–12571.
- Levy, L. M., & Hallett, M. (2002). Impaired brain GABA in focal dystonia. *Annals of Neurology*, *51*(1), 93–101. <https://doi.org/10.1002/ana.10073>
- Mantel, T., Meindl, T., Li, Y., Jochim, A., Gora-Stahlberg, G., Kräenbring, J., ... Haslinger, B. (2018). Network-specific resting-state connectivity changes in the premotor-parietal axis in writer’s cramp. *NeuroImage: Clinical*, *17*, 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.001>
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a Century of Consolidation. *Science*, *287*(5451), 248–251. <https://doi.org/10.1126/science.287.5451.248>
- Mohammadi, B., Kollwe, K., Samii, A., Beckmann, C. F., Dengler, R., & Münte, T. F. (2012). Changes in resting-state brain networks in writer’s cramp. *Human Brain Mapping*, *33*(4), 840–848. <https://doi.org/10.1002/hbm.21250>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, *6*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Müller, G. E., & Pilzecker, A. (1900). *Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis* (Vol. 1).
- Nemeth, D., Janacsek, K., Londe, Z., Ullman, M. T., Howard, D. V., & Howard, J. H. (2010). Sleep has no critical role in implicit motor sequence learning in young and old adults. *Experimental Brain Research*, *201*(2), 351–358. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-2024-x>

- Neychev, V. K., Fan, X., Mitev, V. I., Hess, E. J., & Jinnah, H. A. (2008). The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain*, *131*(9), 2499–2509. <https://doi.org/10.1093/brain/awn168>
- Neychev, V. K., Gross, R. E., Lehericy, S., Hess, E. J., & Jinnah, H. A. (2011). The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiology of Disease*, *42*(2), 185–201. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.01.026>
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, *19*(1), 1–32. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(87\)90002-8](https://doi.org/10.1016/0010-0285(87)90002-8)
- Odergren, T., Stone-Elander, S., & Ingvar, M. (1998). Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in Writer's cramp. *Movement Disorders*, *13*(3), 497–508. <https://doi.org/10.1002/mds.870130321>
- Oertel, W. H. (Ed.). (2012). *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen: 182 Tabellen*. Stuttgart: Thieme.
- Oga, T., Honda, M., Toma, K., Murase, N., Okada, T., Hanakawa, T., ... Shibasaki, H. (2002). Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain*, *125*(4), 895–903. <https://doi.org/10.1093/brain/awf083>
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(24), 9868–9872.
- Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., & Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *89*(13), 5951–5955.
- Poldrack, R. A., Sabb, F. W., Foerde, K., Tom, S. M., Asarnow, R. F., Bookheimer, S. Y., & Knowlton, B. J. (2005). The Neural Correlates of Motor Skill Automaticity. *Journal of Neuroscience*, *25*(22), 5356–5364. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3880-04.2005>
- Press, D. Z., Casement, M. D., Pascual-Leone, A., & Robertson, E. M. (2005). The time course of off-line motor sequence learning. *Cognitive Brain Research*, *25*(1), 375–378. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.05.010>
- Reber, A. S. (1967). Implicit learning of artificial grammars. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *6*(6), 855–863. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(67\)80149-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(67)80149-X)

- Robertson, E. M. (2007). The Serial Reaction Time Task: Implicit Motor Skill Learning? *Journal of Neuroscience*, 27(38), 10073–10075. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2747-07.2007>
- Robertson, E. M. (2009). From Creation to Consolidation: A Novel Framework for Memory Processing. *PLoS Biology*, 7(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000019>
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). Awareness Modifies the Skill-Learning Benefits of Sleep. *Current Biology*, 14(3), 208–212. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.01.027>
- Romano, J. C., Howard, J. H., & Howard, D. V. (2010). One-Year Retention of General and Sequence-Specific Skills in a Probabilistic, Serial Reaction Time Task. *Memory (Hove, England)*, 18(4), 427–441. <https://doi.org/10.1080/09658211003742680>
- Rothkirch, I., Granert, O., Knutzen, A., Wolff, S., Gövert, F., Pedersen, A., ... Witt, K. (2018a). Dynamic causal modeling revealed dysfunctional effective connectivity in both, the cortico-basal-ganglia and the cerebello-cortical motor network in writers' cramp. *NeuroImage: Clinical*, 18, 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.015>
- Rothkirch, I., Pawlitzki, E., & Witt, K. (under revision). The impact of sleep on gaining insight. A systematic review and meta-analysis.
- Rothkirch, I., Wolff, S., Margraf, N. G., Pedersen, A., & Witt, K. (2018b). Does Post-task Declarative Learning Have an Influence on Early Motor Memory Consolidation Over Day? An fMRI Study. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00280>
- Ruitenbergh, M. F. L., Duthoo, W., Santens, P., Notebaert, W., & Abrahamse, E. L. (2015). Sequential movement skill in Parkinson's disease: A state-of-the-art. *Cortex*, 65, 102–112. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.01.005>
- Savion-Lemieux, T., & Penhune, V. B. (2005). The effects of practice and delay on motor skill learning and retention. *Experimental Brain Research*, 161(4), 423–431. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-2085-9>
- Seidler, R. D., Purushotham, A., Kim, S.-G., Ugurbil, K., Willingham, D., & Ashe, J. (2005). Neural correlates of encoding and expression in implicit sequence learning. *Experimental Brain Research*, 165(1), 114–124. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2284-z>
- Shanks, D. R., & St. John, M. F. (1994). Characteristics of dissociable human learning systems. *Behavioral and Brain Sciences*, 17(3), 367–395. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00035032>

- Snyder, L. H. (2000). Coordinate transformations for eye and arm movements in the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, *10*(6), 747–754. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00152-5](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00152-5)
- Spencer, R. M. C., Sunm, M., & Ivry, R. B. (2006). Sleep-Dependent Consolidation of Contextual Learning. *Current Biology*, *16*(10), 1001–1005. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.03.094>
- Steele, C. J., & Penhune, V. B. (2010). Specific Increases within Global Decreases: A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation of Five Days of Motor Sequence Learning. *Journal of Neuroscience*, *30*(24), 8332–8341. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5569-09.2010>
- Stephan, K. E., Penny, W. D., Moran, R. J., den Ouden, H. E. M., Daunizeau, J., & Friston, K. J. (2010). Ten simple rules for dynamic causal modeling. *NeuroImage*, *49*(4), 3099–3109. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.015>
- Stoldt, A. K. (2013, July 2). *Die Relevanz der Enkodierungsphase für die schlafgebundene Konversion implizit erworbener Fertigkeiten in explizites Wissen* (doc-type:doctoralThesis). Christian-Albrechts Universität Kiel, CAU Kiel. Retrieved from https://macau.uni-kiel.de/receive/dissertation_diss_00012426
- Tibi, R., Eviatar, Z., & Karni, A. (2013). Fact retrieval and memory consolidation for a movement sequence: bidirectional effects of “unrelated” cognitive tasks on procedural memory. *PloS One*, *8*(11), e80270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080270>
- Turesky, T. K., Turkeltaub, P. E., & Eden, G. F. (2016). An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis Study of Simple Motor Movements in Older and Young Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00238>
- Verleger, R., Seitz, A., Yordanova, J., & Kolev, V. (2015). Is insight a godsend? Explicit knowledge in the serial response-time task has precursors in EEG potentials already at task onset. *Neurobiology of Learning and Memory*, *125*, 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.07.012>
- Volkman, J. (2014). Dystonie. In *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen* (1st ed.). Stuttgart: Thieme.
- Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R., & Born, J. (2004). Sleep inspires insight. *Nature*, *427*(6972), 352–355. <https://doi.org/10.1038/nature02223>
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, *35*(1), 205–211.

- Walker, M. P., Brakefield, T., Seidman, J., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Sleep and the time course of motor skill learning. *Learning & Memory, 10*(4), 275–284.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron, 44*(1), 121–133. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.031>
- Wilhelm, I., Rose, M., Imhof, K. I., Rasch, B., Büchel, C., & Born, J. (2013). The sleeping child outplays the adult's capacity to convert implicit into explicit knowledge. *Nature Neuroscience, 16*(4), 391–393. <https://doi.org/10.1038/nn.3343>
- Willingham, D. B., & Goedert-Eschmann, K. (1999). The Relation Between Implicit and Explicit Learning: Evidence for Parallel Development. *Psychological Science, 10*(6), 531–534. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00201>
- Willingham, D. B., Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1989). On the development of procedural knowledge. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition, 15*(6), 1047–1060.
- 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. *Neurobiology of Aging, 33*(5), 991–1000. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.029>
- Witt, S. T., Laird, A. R., & Meyerand, M. E. (2008). Functional neuroimaging correlates of finger-tapping task variations: An ALE meta-analysis. *NeuroImage, 42*(1), 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.025>
- Wu, C. C., Fairhall, S. L., McNair, N. A., Hamm, J. P., Kirk, I. J., Cunnington, R., ... Lim, V. K. (2010). Impaired sensorimotor integration in focal hand dystonia patients in the absence of symptoms. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 81*(6), 659–665. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.185637>
- Wu, T., Kansaku, K., & Hallett, M. (2004). How Self-Initiated Memorized Movements Become Automatic: A Functional MRI Study. *Journal of Neurophysiology, 91*(4), 1690–1698. <https://doi.org/10.1152/jn.01052.2003>
- Zeuner, K. E., Knutzen, A., Granert, O., Götz, J., Wolff, S., Jansen, O., ... Witt, K. (2015). Increased volume and impaired function: the role of the basal ganglia in writer's cramp. *Brain and Behavior, 5*(2). <https://doi.org/10.1002/brb3.301>

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. med. Karsten Witt, der mir die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Dissertation in seiner Arbeitsgruppe an der Klinik für Neurologie des UKSH gegeben hat. Besonders möchte ich mich für die fortwährende Unterstützung während jeder Arbeitsphase bedanken und die Förderung einer selbstständigen und eigenverantwortlichen Arbeitsweise. Auch möchte ich mich bei meinen Kollegen, Oliver Granert, Annika Hanert, Arne Knutzen, Stephan Wolff, Dr. Nils Margraf und PD Dr. med. Helmut Laufs bedanken für ihre Unterstützung und Hilfestellung während der Auswertungen der Studien. Prof. Dr. med. Kirsten Zeuner gilt mein ganz besonderer Dank für ihre fachliche, emotionale wie motivationale Hilfe besonders in der letzten Phase der Arbeit. Des Weiteren gilt mein Dank Prof. Dr. Anya Pedersen für ihr fachliche Hilfe bei der Anfertigung der Einzelpublikationen und die Übernahme der Erstgutachtertätigkeit für diese Arbeit. Auch bei Prof. Dr. Christian Kaernbach möchte ich mich bedanken, dass er sich bereit erklärt hat, als Zweitgutachter zur Verfügung zu stehen.

PD Dr. Johannes Andres möchte ich danken für die fundierte wie kritische statistische Ausbildung, aus der eine große Freude an der Auseinandersetzung mit statistischen Problemen erwachsen ist, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit sehr vorangebracht hat.

Mein Dank gilt außerdem meinen Eltern, Jaana Najock, Vicky und Simon van den Berg und Melanie Schulz für die emotionale Unterstützung während haariger Zeiten, besonders während der letzten Phase der Arbeit. Außerdem bedanke ich mich bei allen, die mir die Kraft gegeben haben, auch in schwierigen Zeiten weiterzumachen und diese Arbeit fertigstellen zu können.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Inken Rothkirch geb. Tödt
Geburtsdatum: 04. 01. 1989
Geburtsort: Bad Segeberg
Nationalität: Deutsch
Familienstand: verheiratet

Schulbildung

1999 bis 2008
Dahlmannschule, Bad Segeberg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

Oktober 2008 bis November 2014
Studium der Psychologie an der Christian-
Albrechts-Universität zu Kiel
Abschluss: Diplom in Psychologie

Promotion

Januar 2016 bis November 2018
Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für
Neurologie am Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein, Campus Kiel

