MAX PLANCK INSTITUTE FOR HUMAN COGNITIVE AND BRAIN SCIENCES LEIPZIG

Maike Hoff: Motorische Plastizität über die Lebensspanne: Untersuchungen zur Reduktion altersbedingter feinmotorischer Defizite durch motorisches Lernen und nicht-invasiver Hirnstimulation. Leipzig: Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, 2018 (MPI Series in Human Cognitive and Brain Sciences; 191)

CC BY NC

Motorische Plastizität über die Lebensspanne

Untersuchungen zur Reduktion altersbedingter feinmotorischer Defizite durch motorisches Lernen und nicht-invasiver Hirnstimulation

Impressum

Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, 2018

Diese Arbeit ist unter folgender Creative Commons-Lizenz lizenziert:
http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0

Druck: Sächsisches Druck- und Verlagshaus Direct World, Dresden

Titelbild: © Pixabay

ISBN 978-3-941504-77-6

Motorische Plastizität über die Lebensspanne

Untersuchungen zur Reduktion altersbedingter feinmotorischer Defizite durch motorisches Lernen und nicht-invasiver Hirnstimulation

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. rer. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Maike Hoff, M.Sc.
geboren am 11.01.1988 in Langenhagen

angefertigt am:

Max-Planck-Institut
für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig

Betreuer:

Prof. Dr. Arno Villringer
Prof. Patrick Ragert, PhD

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:

Inhaltsverzeichnis

1. Kapitel - Einführung **1**

1.1. Veränderungen des Gehirns im Alter 1
1.1.1. Strukturelle Veränderungen 1
1.1.2. Funktionelle Veränderungen des Gehirns 3
1.1.3. Altersabhängige Modulation von intra- und interhemisphärischen Prozessen 4

1.2. Interventionen zur Reduktion von motorischen Defiziten im Alter 7
1.2.1. Optimierung der Feinmotorik im Alter 7
1.2.2. Interventionen mit Hilfe der transkraniellen Gleichstromstimulation 9

2. Kapitel – Experimentelle Arbeiten **13**

2.1. Experiment 1 - Unterschiede im bimanuellen Sequenzlernen zwischen jungen und alten Probanden 13
2.1.2. Einführung in die bimanuelle serielle Reaktionszeitaufgabe 13
2.1.2. Hypothesen Experiment 1 15
2.1.3. Publikationsmanuskript: Switching between Hands in a serial reaction time task – a comparison between young and old adults 17

2.2. Experiment 2 – Visuelles Spiegelfeedback und tDCS im Alter 28
2.2.1. Feinmotorische Lernaufgabe und visuelles Spiegelfeedback-Training 28
2.2.2. Hypothesen Experiment 2 31
2.2.3. Publikationsmanuskript: Augmenting mirror visual feedback-induced performance improvement in older adults 33
2.2.4. Explorativer Post-Hoc Vergleich der initialen Leistungsfähigkeit der linken und rechten Hand in der Ballrotationsaufgabe zwischen jungen und alten Probanden 44

3. Kapitel – Zusammenfassung der Arbeit **45**

3.1. Allgemeine Einleitung 47
3.2. Zusammenfassung Studie 1 47
3.3. Zusammenfassung Studie 2 49
3.4. Schlussfolgerung 50

Literaturverzeichnis **51**

Anhänge

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit III
Wissenschaftliche Publikationen IV
Posterpräsentationen V
Danksagung VI

1. Kapitel - Einführung

1.1. Veränderungen des Gehirns im Alter

Aufgrund der geringeren Geburtenrate und besserer medizinischer Versorgung ist die Bevölkerung weltweit mit einer zunehmend alternden Gesellschaft konfrontiert (He et al., 2016). Altersbedingte, progressive Verluste in Kognition, Perzeption und Sensomotorik haben zur Folge, dass alte Menschen im alltäglichen Leben einen Verlust an Selbstständigkeit erfahren und somit auf externe Hilfe angewiesen sind (Roberts & Allen, 2016). Daher ist es wichtig, die kognitiven und sensomotorischen Entwicklungen über die Altersspanne hinweg zu erforschen und zu quantifizieren, um mögliche Trainingsmethoden entwickeln zu können, welche dem kognitiven und sensomotorischen Verfall entgegenwirken und als Unterstützung in der Rehabilitation von altersbedingten neurodegenerativen Krankheiten dienen können (Ballard, 2010).

Über die Lebensspanne hinweg ist das Gehirn immer wieder vor neue Herausforderungen gestellt und muss sich kontinuierlich an wechselnde Umwelteinflüsse anpassen (Lindenberger, 2014). Dadurch zeigt sich eine lebenslange Plastizität des Gehirns, welche besonders im höheren Alter relevant wird, da für kognitive und sensomotorische Defizite kompensiert werden muss (Morcom & Johnson, 2015). Im folgenden Abschnitt sollen nun kurz die wichtigsten Befunde zu strukturellen und funktionellen Veränderungen im Gehirn während des Alterungsprozesses zusammengefasst werden, um darzustellen, welche adaptiven aber auch maladaptiven Prozesse das alternde Gehirn auf neuronaler Ebene durchläuft.

1.1.1. Strukturelle Veränderungen

Im Alterungsprozess zeigen sich markante strukturelle Veränderungen im Gehirn, welche neben der Atrophie der grauen Substanz auch eine Reduktion der weißen Substanz und eine damit einhergehende Vergrößerung der Ventrikel umfassen (Scahill *et al.*, 2003; Bolandzadeh *et al.*, 2012; Bennett & Madden, 2014). Longitudinale Studien konnten zeigen, dass das Gesamthirnvolumen ab einem Alter von etwa 60 Jahren stetig um circa 0,5 % reduziert wird (Hedman *et al.*, 2012).

Mit Hilfe von diffusionsgewichteten MRT-Verfahren konnten ebenfalls altersbedingte Veränderungen der weißen Substanz sichtbar gemacht werden (Behrens & Johansen-Berg,

2009). Mit diesen Verfahren ist es möglich, Rückschlüsse über die Integrität der weißen Substanz zu ziehen, und somit kann nicht nur das Volumen, sondern auch die Qualität der weißen Substanz beurteilt werden (Sullivan & Pfefferbaum, 2006). Studien, welche Parameter der Integrität der weißen Substanz bei älteren Probanden untersuchten, zeigten, dass bei älteren Menschen eine Diskonnektivität der weißen Substanz vorliegt, welche auf eine Abnahme der Myelinisierung zurück zu führen ist (Bennett & Madden, 2014). Die altersabhängige Abnahme der weißen Substanz ist nicht gleichmäßig über alle Hirnareale verteilt, sondern folgt dem Verlauf der sogenannten „first in – last out" Hypothese. Diese Hypothese besagt, dass die Hirnareale, welche sich sowohl evolutionär als auch über die Lebensspanne am spätesten entwickelt haben, als erste atrophieren. Somit sind zunächst vor allem präfrontale kortikale Areale betroffen, während tiefere, subkortikale Strukturen erst später betroffen sind (Bartzokis *et al.*, 2004; Salat *et al.*, 2004). Demnach würde dies für die motorischen Areale bedeuten, dass der Atrophieprozess in diesen Regionen im Vergleich zu anderen erst relativ spät einsetzt, da sie in der Hirnentwicklung bereits früh vollständig ausgebildet werden (Webb *et al.*, 2001). Allerdings belegen Magnetresonanztomographie (MRT) Studien, dass auch das Volumen in motorischen und sensorischen Arealen von altersbedingter Atrophie betroffen ist (Salat *et al.*, 2004). Jedoch ist das Ausmaß der Abnahme weißer Substanz stärker von individuellen Unterschieden beeinflusst und aus diesem Grund schwerer vorherzusagen (Bennett & Madden, 2014). Interessanterweise gibt es einen Zusammenhang zwischen den altersbedingten strukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz und dem Rückgang von kognitiven und sensomotorischen Funktionen im Alter (Vernooij *et al.*, 2009). Vernooij und Kollegen (2009) stellten einen generellen altersabhängigen Zusammenhang zwischen der Integrität der weißen Substanz und globalen kognitiven Funktionen, Gedächtnisleistung, Verarbeitungs-geschwindigkeit, exekutiven Funktionen und motorischer Geschwindigkeit fest, unabhängig von klinisch relevanten Atrophieerscheinungen (Vernooij *et al.*, 2009). Des Weiteren konnten van Impe und Kollegen einen Zusammenhang zwischen der Integrität der weißen Substanz in frontalen und okzipitalen Arealen und der Gleichgewichtsfähigkeit bei gesunden alten Probanden aufzeigen (Van Impe *et al.*, 2012). Diese Beispiele zeigen auf, dass altersbedingte strukturelle Veränderungen im Gehirn auch im subklinischen Stadium bereits signifikante Auswirkungen auf die altersabhängige Funktion von Kognition und Sensomotorik haben können.

1.1.2. Funktionelle Veränderungen des Gehirns

Neben den oben beschriebenen strukturellen Veränderungen zeigen sich auch funktionelle Veränderungen im Gehirn, welche mit dem Alterungsprozess zusammenhängen. Cabeza und Kollegen (2002) demonstrierten, dass ältere Probanden im Vergleich zu jüngeren in vielen kognitiven und Gedächtnisaufgaben bilaterale, also beidseitige, Aktivität in den präfrontalen Kortizes zeigten, während bei jungen Probanden typischerweise nur unilaterale Aktivierungsmuster während dieser Aufgaben zu sehen waren (Cabeza, 2002). Dieses Phänomen der Hyperaktivität wird als das Modell der „Reduktion in Hemisphärischer Asymmetrie bei alten Menschen“ (HAROLD-Modell) bezeichnet und zeigte sich neben den kognitiven Befunden von Cabeza und Kollegen (2002) auch bei verschiedenen motorischen Aufgaben (Calautti *et al.*, 2001; Mattay *et al.*, 2002; Ward & Frackowiak, 2003; Heuninckx *et al.*, 2005). Mit Hilfe der funktionellen MRT (fMRT) konnte gezeigt werden, dass alte Menschen während der Ausführung von unterschiedlichen motorischen Aufgaben im Vergleich zu jüngeren Personen einerseits stärkere Aktivierungen in aufgabenrelevanten Hirnarealen zeigten, während gleichzeitig auch zusätzliche, aufgabenirrelevante Hirnareale aktiviert wurden (Calautti *et al.*, 2001; Mattay *et al.*, 2002; Ward & Frackowiak, 2003; Heuninckx *et al.*, 2005; Heuninckx *et al.*, 2008; Berchicci *et al.*, 2012). Strittig ist zum heutigen Zeitpunkt jedoch, ob die Hyperaktivität bestimmter Hirnareale für das Ausüben einer Aufgabe hilfreich ist oder eine Erscheinung altersbedingter Degeneration darstellt und somit maladaptiv ist. In diesem Zusammenhang wird einerseits die Theorie diskutiert, dass die Hyperaktivität bei älteren Menschen ein Kompensationsmechanismus des Gehirns ist, bei welchem zusätzliche Hirnareale herangezogen werden, um für fehlende Funktionen in anderen Arealen zu kompensieren (Li & Lindenberger, 1999; Logan *et al.*, 2002; Park *et al.*, 2004; Riecker *et al.*, 2006). Diese Theorie wird gestützt durch Befunde, welche beschreiben, dass ältere Probanden, die eine stärkere oder zusätzliche Aktivierung von Hirnarealen zeigen, auf einem ähnlichen Leistungsniveau wie junge Probanden agieren können (Mattay *et al.*, 2002). Dieser Befund legt nahe, dass in einer älteren Versuchskohorte durch eine stärkere Rekrutierung von Hirnarealen eine bessere Leistung erbracht werden konnte und unterstützt somit die These eines Kompensationsmechanismus (Mattay *et al.*, 2002).

Im Kontrast zur Kompensationstheorie wird auch das Modell der De-Differenzierung im Zusammenhang mit der Hyperaktivität von Hirnarealen bei älteren Menschen diskutiert. Dieses

Modell besagt, dass durch altersbedingte degenerative Prozesse keine effiziente Nutzung von neuronalen Aktivierungen mehr möglich ist und daher Hyperaktivität in Form diffuser, kontraproduktiver Aktivierungsmuster auftritt (Zarahn *et al.*, 2007; Seidler *et al.*, 2010). Befunde, welche dieses Modell stützen, zeigten eine zusätzliche Aktivierung von Hirnarealen bei älteren Probanden, welche trotzdem ein geringeres Leistungsniveau als junge Probanden aufwiesen (Riecker *et al.*, 2006). Da für beide Theorien unterstützende Befunde aufgezeigt werden, ist es weiterhin unklar, ob die altersbedingten funktionellen Veränderungen eher einen adaptiven oder maladaptiven Charakter haben.

1.1.3. Altersabhängige Modulation von intra- und interhemisphärischen Prozessen

Für die Ausführung von uni- und auch bilateralen Bewegungen ist es unerlässlich, dass kortikale inhibitorische und exzitatorische Prozesse effizient wirken und aufeinander abgestimmt sind (Gooijers & Swinnen, 2014). Altersbedingte Beeinträchtigungen in intra- und interhemisphärischen inhibitorischen Prozessen werden oftmals als Ursache für altersbedingte Defizite in kognitiven und motorischen Aufgaben in Betracht gezogen (Kramer *et al.*, 1994; Dustman *et al.*, 1996; Colcombe *et al.*, 2005). Mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) können exzitatorische und inhibitorische Prozesse in der intra- und interhemisphärischen Verarbeitung in-vivo und nicht-invasiv untersucht werden (Chen, 2000). Studien, welche mit TMS altersbedingte Erregbarkeitsveränderungen untersucht haben, zeigen oftmals ein Ungleichgewicht inhibitorischer Prozesse bei alten Personen (Peinemann *et al.*, 2001; Oliviero *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 2009; McGinley *et al.*, 2010; Bernard *et al.*, 2013). Jedoch ist die Richtung der Modulation dieser inhibitorischen Prozesse noch unklar: Es existieren sowohl Studien, die eine verringerte intrakortikale Inhibition bei alten Probanden beschreiben (Peinemann *et al.*, 2001), als auch Studien, welche eine verstärkte Inhibition beschreiben (McGinley *et al.*, 2010). Dieses Ungleichgewicht ist auch auf interhemisphärischer Ebene sichtbar. Interessanterweise konnten Hinder und Kollegen (2012) feststellen, dass während einer Ruhemessung kein Unterschied in der interhemisphärischen Inhibition zwischen jungen und alten Probanden sichtbar war. Jedoch zeigte sich, dass ältere Probanden eine stärkere aufgabenabhängige Modulierung der interhemisphärischen Inhibition als junge Probanden aufwiesen, welche sich vor allem zum Zeitpunkt der Bewegungsvorbereitung zeigte (Hinder *et al.*, 2012).

Für die Ausführung und Steuerung von bilateralen Bewegungen ist eine effiziente Interaktion von intra- und interhemisphärischen Prozessen unabdingbar. Eine zentrale Hirnstruktur für die Integration von Informationen zwischen den Hemisphären stellt das Corpus Callosum (CC) dar (Takeuchi *et al.*, 2012). Es ist die größte zusammenhängende Struktur der weißen Substanz und bildet eine Brücke zwischen den Hemisphären, wodurch homologe und nicht-homologe Hirnareale beider Hemisphären miteinander verbunden werden (Wahl & Ziemann, 2008). Durch diese interhemisphärischen Konnektivitäten ist es möglich, präzise und koordinierte uni- und bilaterale Bewegungen zu erlernen und auszuführen (Andres *et al.*, 1999; Wahl & Ziemann, 2008). Auch das CC ist von altersbedingten degenerativen Prozessen betroffen: mit zunehmendem Alter zeigen sich Atrophien, welche mit einer verminderten Effizienz in der interhemisphärischen Übertragungsrate einhergehen (Mayston *et al.*, 1999; Hoy *et al.*, 2004; Persson *et al.*, 2006; Talelli *et al.*, 2008). Zudem konnten Studien zeigen, dass besonders interhemisphärische und kortikal-subkortikale Verbindungen früher von altersbedingten degenerativen Prozessen betroffen sind, während intrahemisphärische Konnektivitäten länger intakt bleiben (Bennett & Madden, 2014).

Mit Hilfe der TMS können Zusammenhänge zwischen den altersbedingten Veränderungen von bilateralen Bewegungsprozessen und der interhemisphärischen Erregbarkeit untersucht werden (Talelli *et al.*, 2008; Langan *et al.*, 2010). Die ipsilaterale Aktivität des primären motorischen Kortex (M1) bei unilateralen Bewegungen zeigte einen negativen Zusammenhang mit der interhemisphärischen Konnektivität: Je stärker die aufgabenirrelevante, ipsilatere Aktivität, desto schwächer die interhemisphärische Inhibition (Langan *et al.*, 2010). Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Asymmetrie zwischen den Hemisphären vorliegt, welche zu einer fehlenden Inhibition des kontralateralen M1 führt und somit eine weniger effiziente Bewegungsausführung hervorruft (Talelli *et al.*, 2008). Das Modell der Kompensationstheorie kann hier als Erklärung für dieses Aktivierungsmuster dienen, da ihm zufolge bei alten Menschen die neuronale Verarbeitung in einer Hemisphäre reduziert ist und somit beide Hemisphären benötigt werden, um eine Bewegung präzise ausführen zu können. Man könnte annehmen, dass im Falle einer bimanuellen Handlung eine reduzierte interhemisphärische Inhibition zwischen den motorischen Kortizes sogar von Vorteil wäre, da die Informationsübermittlung über das CC somit weniger Widerstand ausgesetzt wäre (Takeuchi *et al.*, 2012). Dagegen spricht jedoch ein geringeres Leistungsniveau in unimanuellen Aufgaben bei Probanden mit einer reduzierten

interhemisphärischen Inhibition (Langan *et al.*, 2010). Die bilaterale Aktivierung der Hemisphären bei älteren Erwachsenen ist jedoch nicht nur mit einer Degeneration des CC zu erklären, sondern ist in Abhängigkeit von der Komplexität der Aufgabe und den aufgabenausführenden Hirnregionen zu beurteilen (Colcombe *et al.*, 2005; Wierenga *et al.*, 2008; Langan *et al.*, 2010). Auch die Aktivität im supplementär motorischen Areal und der sekundär somatosensorischen Kortizes zeigten positive Zusammenhänge mit der koordinativen Fähigkeit in antiphasischen bimanuellen Bewegungen (Goble *et al.*, 2010). Schlussfolgernd kann angenommen werden, dass nicht das Ausmaß von Inhibition und Fazilitierung für eine erfolgreiche Bewegungsausführung wichtig ist, sondern das effiziente Zusammenspiel von beiden.

1.2. Interventionen zur Reduktion von motorischen Defiziten im Alter

Die Auswirkungen der oben beschriebenen strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns im Alter haben Folgen für die Kognition und Sensomotorik. Im Bereich der Motorik zeigen sich diese Auswirkungen unter anderem besonders in langsameren Reaktionszeiten (RZ) (Morgan *et al.*, 1994; Salthouse, 1996; Cuypers *et al.*, 2013), Schwierigkeiten in der Koordination zwischen den Gliedmaßen (Serrien *et al.*, 2000; Heuninckx *et al.*, 2004; Fujiyama *et al.*, 2009; Van Impe *et al.*, 2009; Goble *et al.*, 2010; Solesio-Jofre *et al.*, 2014), dem graduellen Verlust in der Gleichgewichtsfähigkeit (Iosa *et al.*, 2014) und einer fehlerhaften Bewegungsausführung (Stewart *et al.*, 2014).

Frühere Studien konnten zeigen, dass der altersbedingte Verlust an kognitiven und sensomotorischen Fähigkeiten durch Trainings- und/oder Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation verlangsamt oder sogar aufgehalten werden kann (Maillot *et al.*, 2012; Nicholson *et al.*, 2015; Perceval *et al.*, 2016). So konnte bereits gezeigt werden, dass Lebensstilinterventionen, wie beispielsweise ein Ausdauertraining (Erickson *et al.*, 2011), ein mehrwöchiges Tanztraining (Kattenstroth *et al.*, 2013) oder auch eine Ernährungsumstellung (Witte *et al.*, 2014), einen positiven Einfluss auf die Reduktion von altersbedingten sensomotorischen und kognitiven Defiziten haben können.

Im Folgenden sollen daher nun die bisherigen Befunde zu sowohl motorischen Trainings-interventionen, als auch Interventionen mit Hilfe von nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren diskutiert werden. Dabei liegt der Fokus im Besonderen auf den motorischen Anforderungen und Interventionen der Handfertigkeit, da sich die vorliegende Arbeit primär mit der Frage beschäftigt, welche (bi-) manuellen Fertigkeiten bei alten Menschen noch vorhanden sind und in wie weit diese durch Trainings- und/oder nicht-invasive Hirnstimulationsmethoden verbessert werden können.

1.2.1. Optimierung der Feinmotorik im Alter

Motorisches Lernen bezieht sich auf den Erwerb von neuen Bewegungsabläufen, welche durch repetitives Training schneller und präziser ausgeführt werden können (Willingham, 1998). Es beruht auf unterschiedlichen, nacheinander ablaufenden Prozessen (Dayan & Cohen, 2011). In der ersten Lernphase, dem Erwerb von neuen Fähigkeiten, werden neuronale Verknüpfungen innerhalb der ersten Sitzung gebildet und es zeigt sich eine Leistungssteigerung in der Schnelligkeit und Präzision während der Aufgabenausführung. Danach folgt der

Konsolidierungs- und Retentionsprozess, ein langsamerer Lernprozess, welcher sich über mehrere Trainingstage hinweg entwickelt. Dieser Lerneffekt kann bereits nach einigen Tagen, aber auch nach Wochen oder Monaten sichtbar sein (King *et al.*, 2013).

Ein Paradigma, um die motorischen Handfertigkeiten zu überprüfen und zu trainieren, ist die serielle Reaktionszeitaufgabe (englisch: serial reaction time task, SRTT). Das motorische Sequenzlernen ist ein in den Neurowissenschaften etabliertes Verfahren, um prozedurales motorisches Lernen in der Feinmotorik der Hände zu untersuchen (King *et al.*, 2013). Hierbei erlernen Probanden eine Abfolge von Bewegungen in einer bestimmten Reihenfolge so genau wie möglich auszuführen. Probanden reagieren dabei per Tastendruck auf visuelle oder auditive Stimuli, welche in regelmäßigen Abschnitten und einer festgelegten Sequenz folgend dargeboten werden. Die Abfolge der Bewegungssequenz wird den Probanden dabei nicht ausdrücklich mitgeteilt. Dennoch zeigen Probanden nach mehrmaliger Wiederholung der Lernsequenz konsistente Übungs- bzw. Lerneffekte. Typischerweise ist bei dieser Aufgabe eine Verbesserung der Probanden in Bezug auf die Schnelligkeit und die Präzision der ausgeführten Bewegungen über den Zeitverlauf des Trainings sichtbar (Karni *et al.*, 1998). Um für sequenzspezifische Effekte zu kontrollieren, werden die RZ in der Lernsequenz mit den RZ in einer randomisierten, nicht gelernten, Sequenz verglichen. Zeigen sich schnellere RZ in der Lernsequenz im Vergleich zu denen in der randomisierten Sequenz, kann dies als motorischer Lernerfolg beurteilt und ein reiner Gewöhnungseffekt ausgeschlossen werden (Robertson, 2007). Üblicherweise wird zwischen explizitem und implizitem Sequenzlernen unterschieden, wobei bei ersterem bekannt ist, dass eine bestimmte Sequenz erlernt werden soll und bei letzterem die Reihenfolge unbewusst von den Probanden erlernt wird (Nissen & Bullemer, 1987). Interessanterweise ergaben Studien zum sequentiellen Lernen konsistent, dass bei alten Probanden die Fähigkeit zum Erwerb neuer Bewegungsabfolgen kaum oder gar nicht beeinträchtigt ist (Daselaar *et al.*, 2003; Brown *et al.*, 2009; Wilson *et al.*, 2012). Allerdings zeigte sich dieses konsistente Muster nur bei simpleren Bewegungsabfolgen, welche implizit erlernt wurden (King *et al.*, 2013). Bei komplizierten Aufgabenparadigmen oder auch beim expliziten Erlernen neuer Sequenzen zeigten alte Probanden bereits in der ersten Lernphase ein Defizit im Vergleich zu jungen Probanden (Howard *et al.*, 2004; Bennett *et al.*, 2007; Rieckmann & Backman, 2009). Die Komplexität kann bei SRTTs beispielsweise durch eine längere Sequenz oder durch mehr randomisierte Items zwischen der zu erlernenden Sequenz gesteigert werden (King *et al.*, 2013). So konnte gezeigt

werden, dass sowohl junge als auch ältere Probanden in der Lage sind neue Bewegungssequenzen in einer impliziten SRTT zu erlernen, allerdings war die Aneignungsleistung bei älteren Probanden geringer, wenn der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe erhöht wurde (Bennett *et al.*, 2007).

Größere Defizite zeigten sich bei alten Menschen bisher vor allem in der Behaltensleistung von neu erlernten Bewegungsabfolgen. Obwohl alte Probanden generell in der Lage sind, erlernte Bewegungen zu festigen und zu reproduzieren (Shea *et al.*, 2006; Fraser *et al.*, 2009; Wilson *et al.*, 2012), zeigen sie dennoch eine geringere Behaltensleistung als junge Probanden (Brown *et al.*, 2009; Nemeth & Janacsek, 2011; Wilson *et al.*, 2012). Weiterhin offen bleibt die Frage, ob sequentielle motorische Lernparadigmen auch genutzt werden können um eine längerfristige Verbesserung bei alten Menschen zu induzieren.

1.2.2. Interventionen mit Hilfe der transkraniellen Gleichstromstimulation

Die transkranielle Gleichstromstimulation (englisch: transcranial direct current stimulation, tDCS) ist ein Verfahren welches in der Forschung und zum Teil auch bereits im klinischen Setting Anwendung findet um nicht-invasiv die kortikale Erregbarkeit modulieren zu können (Nitsche & Paulus, 2000; Brunoni *et al.*, 2012; Woods *et al.*, 2016). Hierfür wird über dem jeweiligen Zielareal und über einem Referenzpunkt jeweils eine Oberflächenelektrode angebracht. An diesen Elektroden wird dann ein Gleichstrom angelegt, wodurch transkraniell die tonische Erregbarkeit der darunterliegenden Zellmembranen verändert werden kann (Nitsche & Paulus, 2000). In Abhängigkeit von der angelegten Polarität führen die akuten Effekte der tDCS zu einer Verschiebung des Ruhemembranpotentials. Bei anodaler Stimulation führt die positive Ausrichtung des Stromflusses zu einer Depolarisierung des neuronalen Ruhemembranpotentials, während eine kathodale Stimulation zu einem negativ angelegten Stromfluss und somit einer Hyperpolarisierung des Ruhemembranpotentials führt. Mit Hilfe von TMS-Messungen konnte gezeigt werden, dass eine anodale Stimulation über dem M1 zu einer Erregbarkeitssteigerung und kathodale Stimulation zu einer Hemmung der Erregbarkeit führt (Nitsche & Paulus, 2000). Dieses Verfahren wird als effizient, auch in der Verblindung der Stimulationsbedingung angesehen, da geringe bis keine Missempfindungen während der Stimulation auftreten (Gandiga *et al.*, 2006).

Die Dauer der Stimulation bestimmt auch, ob und für wie lange die Effekte auf die kortikale Erregbarkeit auch nach Beendigung der akuten Stimulation anhalten (Bikson *et al.*, 2016). So

konnten Nitsche und Paulus (2000; 2001) zeigen, dass eine Stimulationsdauer von nur wenigen Sekunden keine nachhaltigen Effekte auf die Erregbarkeit des Kortex hat. Allerdings konnten bereits bei einer Stimulationsdauer von nur wenigen Minuten Nacheffekte von bis zu einer Stunde auf die kortikale Erregbarkeit gezeigt werden (Nitsche & Paulus, 2000; 2001).

Die tDCS kann jedoch nicht nur als alleinige Intervention zur Erregbarkeitssteigerung eingesetzt werden, sondern wurde auch bereits vielfach mit unterschiedlichen motorischen Lernparadigmen kombiniert, um somit einen additiven Effekt der tDCS und des Trainings auf eine Verbesserung in der Motorik zu erreichen (Nitsche *et al.*, 2003; Reis & Fritsch, 2011; Muller-Dahlhaus & Ziemann, 2015). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine einmalige anodale, erregbarkeitssteigernde Stimulation über dem M1, im Vergleich zu einer Scheinstimulation zu einer verbesserten Leistung in unterschiedlichen feinmotorischen Aufgaben bei jungen gesunden Erwachsenen führte (Nitsche *et al.*, 2003; Antal *et al.*, 2004). Die kathodale tDCS hingegen zeigte bisher eher abschwächende oder keine Effekte auf die Leistung in motorischen Lernparadigmen (Nitsche *et al.*, 2003; Stagg *et al.*, 2011).

Die tDCS wird in den letzten Jahren auch vermehrt eingesetzt um kognitive und sensomotorische Defizite bei alten Menschen zu untersuchen und zu modulieren (Perceval *et al.*, 2016; Tatti *et al.*, 2016). Eine der ersten Studien in diesem Feld war die von Hummel und Kollegen (2010), welche den Jebsen Tailor Handfunktionstest durchgeführt haben, um die Handfunktion von älteren Menschen bei alltäglichen Aufgaben im Labor zu überprüfen. Gleichzeitig wurde eine anodale tDCS über dem linken M1, welcher die rechte Hand repräsentiert, appliziert. Die Stimulationsbedingung wurde mit einer weiteren Gruppe verglichen, welche die gleiche Aufgabe mit der rechten Hand ausführte, jedoch nur eine Scheinstimulation erhielt. Die Probanden, welche die anodale Stimulation erhielten, zeigten eine signifikant bessere feinmotorische Ausführung in den alltäglichen Aufgaben als Probanden aus der Kontrollgruppe (Hummel *et al.*, 2010). Positive Effekte der anodalen tDCS bei älteren Menschen konnten auch in einer unimanuellen SRTT gezeigt werden (Zimerman *et al.*, 2013). Hier konnte die Lernleistung von alten Probanden unter dem Einfluss von anodaler Stimulation sogar auf ein Niveau von jungen Probanden gesteigert werden und die tDCS hatte auch positive Effekte auf die Behaltensleistung bei älteren Probanden (Zimerman *et al.*, 2013). Interessanterweise führte eine kathodale Stimulation über dem ipsilateralen M1 der trainierten Hand zu einer Reduktion in der Lernleistung bei alten Probanden. Dies zeigte, dass bei alten Menschen nicht nur der

kontralaterale M1, sondern auch die Rekrutierung des nicht-dominanten Kortex eine wichtige Rolle für das Erlernen von neuen feinmotorischen Aufgaben spielt (Zimerman *et al.*, 2014). Diese Befunde unterstützen, dass eine bilaterale Rekrutierung im Alter und somit eine Reduktion der hemisphärischen Asymmetrie einen wichtigen kompensatorischen Mechanismus darstellt.

Während diese behavioralen Effekte deutlich zeigen konnten, dass die tDCS bei alten Menschen positive Effekte erzielt, sind die dahinterliegenden neurophysiologischen Prozesse noch relativ wenig untersucht. Zudem deuten neuere Studien daraufhin, dass bei älteren Versuchspersonen eine erhöhte Variabilität auf die Neuromodulation durch nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren vorliegt (Ridding & Ziemann, 2010; Puri *et al.*, 2015). Neben der erhöhten Variabilität zeigen Studien einen verzögerten Verlauf der plastischen Veränderungen bei alten Menschen. Fujiyama und Kollegen (2014) nutzten TMS, um die durch tDCS hervorgerufenen Erregbarkeitsveränderungen im M1 zwischen jungen und alten Probanden zu vergleichen. Sowohl junge als auch alte Probanden zeigten einen signifikanten Effekt auf die Erregbarkeit des linken M1 nach anodaler tDCS, jedoch war die zeitliche Abfolge von Effekten unterschiedlich zwischen den Altersgruppen. Während junge Probanden sofort nach Beendigung der Stimulation eine signifikante Erregbarkeitssteigerung aufzeigten, wurde dieser Effekt bei alten Probanden erst 30 Minuten nach dem Ende der Stimulation sichtbar (Fujiyama *et al.*, 2014).

Goodwill und Kollegen (2013) untersuchten in ihrer Studie sowohl die behavioralen als auch die neurophysiologischen Effekte von unterschiedlichen Stimulationsbedingungen bei gesunden alten Probanden. Die Probanden mussten eine visuelle motorische Zielfolge Aufgabe ausführen und erhielten dabei entweder unilaterale oder bilaterale tDCS über beiden M1s, wobei die Anode immer über dem rechten (nicht-dominanten) M1 appliziert wurde und die Kathode in der bilateralen Kondition über dem linken (dominanten) M1. Behavioral zeigten beide Stimulationsbedingungen positive Effekte, welche auch noch 30 Minuten nach Stimulationsende anhielten. Und auch neurophysiologisch zeigten beide Stimulationsbedingungen eine signifikante Erregbarkeitssteigerung sowie eine reduzierte intrakortikale Inhibition (Goodwill *et al.*, 2013).

2. Kapitel – Experimentelle Arbeiten

2.1. Experiment 1 - Unterschiede im bimanuellen Sequenzlernen zwischen jungen und alten Probanden

In der ersten Studie wird untersucht, inwiefern sich die bimanuelle Koordination zwischen jungen und alten Probanden unterscheidet. Ein spezieller Fokus liegt auf der Frage, ob sich auch im hohen Alter noch Trainingseffekte und eine Steigerung der Behaltensleistung durch bimanuelle Lernaufgaben erzielen lassen. Um dies im Labor untersuchen zu können, wurde das Paradigma einer bimanuellen SRTT genutzt, welche im Folgenden kurz erläutert werden soll. Im Anschluss folgen die Hypothesen für die durchgeführte Studie und das Publikationsmanuskript.

2.1.2. Einführung in die bimanuelle serielle Reaktionszeitaufgabe

Während die SRTT klassischerweise unimanual ausgeführt wird haben Trapp und Kollegen (2012) eine abgewandelte bimanuelle Version der SRTT entwickelt (Trapp *et al.*, 2012). Die Aufgabe der Probanden war es, eine bimanuelle SRTT an zwei Trainingstagen auszuführen. Ähnlich wie bei der klassischen Version der SRTT, müssen die Probanden auch bei der bimanuellen Version auf visuelle Stimuli mit korrespondierendem Tastendruck reagieren. Allerdings werden für die Ausführung Tastendrücke der Mittel- und Zeigefinger beider Hände benötigt. Die Lernsequenz besteht in diesem Paradigma aus einer 15 Buchstaben umfassenden Bewegungsabfolge. Die Sequenz beinhaltet nur die Buchstaben „M“ und „I“, wobei „M“ den Tastendruck für den Mittelfinger repräsentiert und „I“ den Tastendruck für den Indexfinger. Des Weiteren werden innerhalb der Sequenz sowohl groß als auch klein geschriebene Buchstaben präsentiert. Groß geschriebene Buchstaben repräsentieren Tastendrücke für die linke Hand und klein geschriebene Buchstaben die Tastendrücke für die rechte Hand. Im Gegensatz zu der klassischen Version der SRTT, wurde hier die gesamte Sequenz auf einmal präsentiert und blieb für die gesamte Dauer des Durchganges sichtbar. Die Geschwindigkeit der Tastendrücke wird von den Probanden selbst reguliert, es gibt also keine zeitlichen Vorgaben, wann welcher Tastendruck zu tätigen ist, und es wird auch kein Zeitlimit festgesetzt, in der die Aufgabe zu erfüllen ist. Nacheinander werden insgesamt 30 Wiederholungen der Lernsequenz (L1-L30: MIImmMIImmMII) präsentiert und jeweils am Anfang und am Ende der Aufgabe wird eine randomisierte Sequenz (R1 und R2: ImmiMMIiMMmmMMI) gezeigt, um Sequenz-spezifisches Lernen untersuchen zu können.

Junge, gesunde Probanden zeigten in der Ausführung der bimanuellen SRTT das typische Muster einer generellen Reduktion von RZ über mehrere Durchgänge, welches während des Lernprozesses in einer SRTT zu erwarten ist (Trapp *et al.*, 2012). Interessanterweise zeigten sich aber längere RZ, wenn Probanden für den nächstfolgenden Tastendruck zwischen den Händen wechseln mussten, im Gegensatz zu einem Wechsel innerhalb einer Hand. Dieses Phänomen wurde als „Switch Costs" bezeichnet, da es ein Defizit von bimanuellen Reaktionen zwischen den Händen, im Vergleich zu unimanuellen Bewegung deutlich macht. Als Erklärungsmodell für die „Switch Costs" diente die Theorie, dass während einer bimanuellen Ausführung ein Konflikt zwischen den Fingern entsteht, da der Proband entscheiden muss, ob er für den nächsten Tastendruck innerhalb einer Hand bleibt oder wechseln muss. Dies führt zu einer langsameren Reaktion in bimanuellen, im Vergleich zu unimanuellen Antworten (Trapp *et al.*, 2012). Auch wenn die neurophysiologischen Ursprünge dieses Konflikts mit der Aufgabe nicht explizit getestet werden können, besteht die Vermutung, dass die Steuerung über die interhemisphärische Inhibition des CC stattfindet (Trapp *et al.*, 2012). Interessanterweise zeigten sich in den „Switch Costs" trainings-induzierte Verbesserungen, in Form von reduzierten „Switch Costs" über den Trainingsverlauf. Somit konnte diese erste Studie zeigen, dass die bimanuelle SRTT eingesetzt werden kann um die bimanuelle Handfertigkeit zu überprüfen und zu trainieren, zumindest bei jungen, gesunden Erwachsenen.

2.1.2. Hypothesen Experiment 1

Die Frage bleibt, ob die bimanuelle SRTT auch eingesetzt werden kann um bimanuelle feinmotorische Fertigkeiten bei alten Menschen zu quantifizieren und zu trainieren. Dies war der Ansatzpunkt für die erste Studie, die im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführt wurde. Auf Basis der beschriebenen vorherigen Befunde zu den altersbedingten Veränderungen des Gehirns und der Lernleistung bei motorischen Aufgaben wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

a) Alte Probanden zeigen langsamere Reaktionszeiten als junge Probanden
b) Alte Probanden zeigen ein stärkeres bimanuelles Defizit („Switch Costs“) als junge Probanden
c) Der Erwerb, das Erlernen und die Behaltensleistung von neuen bimanuellen Bewegungsmustern ist bei alten Probanden im Vergleich zu jungen Probanden eingeschränkt

2.1.3. Publikationsmanuskript

Switching between Hands in a serial reaction time task – a comparison between young and old adults

Maike Hoff, Sabrina Trapp, Elisabeth Kaminski, Bernhard Sehm, Christopher J. Steele, Arno Villringer & Patrick Ragert

Frontiers in Aging Neuroscience 2015

frontiers in Aging Neuroscience

ORIGINAL RESEARCH
published: 15 September 2015
doi: 10.3389/fnagi.2015.00176

Switching between hands in a serial reaction time task: a comparison between young and old adults

*Maike Hoff[1], Sabrina Trapp[1], Elisabeth Kaminski[1], Bernhard Sehm[1], Christopher J. Steele[1], Arno Villringer[1,2] and Patrick Ragert[1,3]**

[1] Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig, Germany, [2] Mind and Brain Institute, Charité and Humboldt University, Berlin, Germany, [3] Institute for General Kinesiology and Exercise Science, Faculty of Sport Science, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Healthy aging is associated with a variety of functional and structural brain alterations. These age-related brain alterations have been assumed to negatively impact cognitive and motor performance. Especially important for the execution of everyday activities in older adults (OA) is the ability to perform movements that depend on both hands working together. However, bimanual coordination is typically deteriorated with increasing age. Hence, a deeper understanding of such age-related brain-behavior alterations might offer the opportunity to design future interventional studies in order to delay or even prevent the decline in cognitive and/or motor performance over the lifespan. Here, we examined to what extent the capability to acquire and maintain a novel bimanual motor skill is still preserved in healthy OA as compared to their younger peers (YA). For this purpose, we investigated performance of OA (n = 26) and YA (n = 26) in a bimanual serial reaction time task (B-SRTT), on two experimental sessions, separated by 1 week. We found that even though OA were generally slower in global response times, they showed preserved learning capabilities in the B-SRTT. However, sequence specific learning was more pronounced in YA as compared to OA. Furthermore, we found that switching between hands during B-SRTT learning trials resulted in increased response times (hand switch costs), a phenomenon that was more pronounced in OA. These hand switch costs were reduced in both groups over the time course of learning. More interestingly, there were no group differences in hand switch costs on the second training session. These results provide novel evidence that bimanual motor skill learning is capable of reducing age-related deficits in hand switch costs, a finding that might have important implications to prevent the age-related decline in sensorimotor function.

Keywords: motor skill learning, aging, hand switch costs, bimanual serial reaction time task

OPEN ACCESS

Edited by:
Pranav J. Parikh, University of Houston, USA

Reviewed by:
Annette N. Boles, Texas Tech University Health Sciences Center Garrison Institute on Aging, USA
Emily L. Lawrence, University of Southern California, USA

Correspondence:
Patrick Ragert, Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Stephanstraße 1a, D-04103 Leipzig and Institute for General Kinesiology and Exercise Science, Faculty of Sport Science, University of Leipzig, Jahnallee 59, 04109 Leipzig, Germany
patrick.ragert@uni-leipzig.de

Received: *05 June 2015*
Accepted: *31 August 2015*
Published: *15 September 2015*

Citation:
Hoff M, Trapp S, Kaminski E, Sehm B, Steele CJ, Villringer A and Ragert P (2015) Switching between hands in a serial reaction time task: a comparison between young and old adults. Front. Aging Neurosci. 7:176. doi: 10.3389/fnagi.2015.00176

Introduction

Healthy aging is associated with a progressive decline in cognitive and sensorimotor functions, affecting many activities of daily living (Cabeza, 2001; Seidler et al., 2010; Salthouse, 2011; Cai et al., 2014). For the motor domain, the most evident declines are a slowing in reaction time (RT; Morgan et al., 1994; Salthouse, 1996; Cuypers et al., 2013), a decreased ability to coordinate movements between limbs (Serrien et al., 2000; Heuninckx et al., 2004; Fujiyama et al., 2009; Van Impe et al., 2009; Goble et al., 2010; Solesio-Jofre et al., 2014), balance impairments

(Iosa et al., 2014) and diminished accuracy in movement execution (Stewart et al., 2014). These behavioral deficits have been shown to be linked to several structural as well as functional brain alterations over the lifespan (for review, see King et al., 2013). For example, healthy aging has been shown to be associated with a continuous reduction in grey matter volume in several motor-related brain regions (Raz et al., 2003, 2005; Sowell et al., 2003). Furthermore, older adults (OA) exhibit decreased white matter volume in frontal and premotor regions (for review, see Fjell and Walhovd, 2010; Lebel et al., 2012). Apart from these reported alterations in brain structure, task-related functional alterations have also been demonstrated in OA. For example, there is evidence that OA exhibit stronger brain activation and recruit additional brain areas as compared to young adults (YA) during execution of various motor tasks (Ward and Frackowiak, 2003; Heuninckx et al., 2008; Berchicci et al., 2012). However, it is still a matter of debate whether such task-related over-activation is a supportive or maladaptive process in the aging brain. One theory is that this hyperactivity reflects additional recruitment of brain areas to compensate for declining functional efficiency, to be able to maintain similar performance levels as YA. This model is proposed as the Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults (HAROLD; Cabeza, 2002). On the other hand, it is also possible that this task-related hyperactivity is a consequence of the progressive loss of brain function and reflects the inability to appropriately suppress ipsilateral activation, which results in decreased performance with increasing age (Zarahn et al., 2007; Bernard and Seidler, 2012).

Apart from these age-related alterations in brain structure and function, healthy aging is also associated with a decline of the neuromuscular system such as a reduction in muscle mass and strength, which has an impact on movement execution in everyday activities (Tucker et al., 2008). This decline is typically associated with an age-related decrease in functionality of upper limb extremities (Seidler et al., 2002). Hence, not only age-related cortical but also neuromuscular adaptations seem to be important factors influencing motor control in older individuals.

On a behavioral level, it has been shown that dexterous manipulation declines with increasing age, starting from middle age onwards (Dayanidhi and Valero-Cuevas, 2014). Interestingly, however, this decline in dexterous manipulation was not accompanied by a decline of hand strength, as measured with a pinch force device. In a similar vein, Lawrence et al. (2014) also found that the ability to perform fine dexterous hand manipulations declines with increasing age. This finding was also true for dexterous manipulations using the legs, suggesting that it is rather a systemic mechanism that occurs during the process of aging and not a limb-specific effect (Lawrence et al., 2014). However, some recent studies have suggested that this decline in function during the time course of aging may be decelerated by using specific training interventions and/or motor learning paradigms (for review, see Lustig et al., 2009; Seidler, 2010; King et al., 2013). For example Boyd et al. (2008) reported that OA show training-related improvements, but to a lesser extent as compared to YA. On the other hand, OA and YA seem to perform equally well in a visuomotor adaptation task (Roller et al., 2002). Similar performance outcomes between OA and YA have been shown in a complex juggling task (Voelcker-Rehage and Willimczik, 2006). It is, however, important to keep in mind that age-related motor impairments are highly task specific. For example, Sherback et al. (2010) demonstrated that while onset latencies in a visuomotor compensatory tracking task were comparable between young and old individuals, the age-related impairment became visible in slower corrective movements due to external perturbations.

Seidler (2006) demonstrated that OA show preserved learning capabilities but reduced motor adaptation as compared to YA. Apart from these online learning effects in aging, there is also evidence that aging is associated with a reduced ability to consolidate (offline learning) and preserve a newly acquired skill (Brown et al., 2009; Roig et al., 2014; Trewartha et al., 2014; Verneau et al., 2014). The outcome of such training interventions, however, seems to depend on various task parameters such as complexity and duration (Onushko et al., 2014), but also on cognitive functions, genetic predisposition and/or lifestyle factors in general (Cai et al., 2014).

Especially important for the execution of everyday activities is the ability to perform movements that depend on both hands working together. It has, however, previously been shown that OA show a progressive decline in bimanual motor coordination (Coxon et al., 2010; Goble et al., 2010; Heitger et al., 2013; Kiyama et al., 2014; Solesio-Jofre et al., 2014). This decline is thought to be related to functional alterations in the aging brain. For example, Heitger et al. (2013) showed that OA exhibited increased task-related functional connectivity in a widespread motor network as compared to YA. Whether or not this typically observed "overactivation" is due to compensatory mechanisms (Zimerman et al., 2014) or de-differentiation (Riecker et al., 2006) is still a matter of debate.

Furthermore, several studies indicated that corpus callosum structure and function declines with increasing age, which negatively impacts the ability of OA to perform bimanual movements (Fling et al., 2011; Fling and Seidler, 2012; Gooijers and Swinnen, 2014; Serbruyns et al., 2015). Therefore, the present study investigated differences in bimanual coordination between YA and OA to better understand how aging impacts bimanual motor sequence learning. As a model to explore bimanual motor performance, we used a bimanual serial reaction time task (B-SRTT), which was previously introduced by Trapp et al. (2012). Here, YA showed switch costs during B-SRTT performance that were reduced as a consequence of B-SRTT learning (Trapp et al., 2012). Open questions remain whether or not OA show similar behavioral effects and how B-SRTT learning and its retention is altered over the lifespan. Shedding light into this line of research will reveal further important insights into age-related changes in bimanual motor coordination. This information might be of particular relevance for future studies that aim to maintain or prolong an independent lifestyle with advanced age in daily activities requiring bimanual motor coordination. Based on previous findings, we hypothesized that OA would show: (a) generally slower bimanual response times as compared to YA; (b) reduced bimanual motor learning abilities; (c) greater costs for switching between hands

within learning trials; (d) and reduced bimanual motor skill retention.

Materials and Methods

Participants

We compared B-SRTT performance of 26 OA (mean age: 60.69 ± 1.34 years, age range: 50–74 years, 15 female) with 26 YA (mean age: 25.65 ± 0.68 years age range: 20–35 years, 13 female) on two separate training days (TD1 and TD2). One old participant could not attend TD2, therefore, comparisons on TD2 were performed with 25 OA and 26 YA. All participants were right handed, as assessed with the Edinburgh Handedness Scale (mean LQ (laterality quotient) OA: 88.42 ± 3.29; mean LQ YA: 92.65 ± 2.65; −100 = full left handed to +100 = full right handed; Oldfield, 1971). There was no difference in LQ scores between YA and OA (independent-samples t-test $t_{(50)} = -1.002$, $p = 0.321$).

A trained physician performed a detailed neurological examination in all participants prior to participation. This examination included a short review of the individual medical history (anamnesis), the assessment of muscle strength and tone, gait and posture. Furthermore, we assessed the function of the sensory system by provoking sensations of fine touch and pain. The cerebellar functioning was assessed by testing for dysmetria, dysdiadochokinesis, ataxia and intention tremor. The cranial nerves were assessed as well as the deep tendon reflexes including biceps and triceps tendon, knee tendon, ankle jerk and Babinski sign. None of the participants showed any signs of neurological disease and all were free of central acting medication. All participants gave written informed consent before participation. The study was approved by the local ethics committee of the University of Leipzig and performed according to the declaration of Helsinki.

Study Design

The task was to perform a B-SRTT on two training days (TD1 and TD2), which were separated by at least 1 week. We used the same B-SRTT as previously introduced by Trapp et al. (2012). In brief, participants were presented with a learning sequence consisting of a 15-letter array on a computer screen, with the letters I and M. The stimuli were either capital letters (I, M), corresponding to button presses of left index (I)- and middle finger (M) respectively, or small typed letters (i, m) corresponding to button presses of the right hand index (i)- and middle finger (m). The 15-letter sequence was visible over the duration of the trial and the task was self-paced. The task was to press the corresponding keys on a keyboard as quickly and accurately as possible. There was no time-limit for completion. Participants performed 30 repetitions of the learning sequence (L1–L30; M I I i m m M I I i m m M I I), which were preceded (R pre) and followed (R post) by a single random sequence (R; I m m i M M I i M M m m M M I). To investigate the effects of switching between hands compared to switches within hands, there were 10 within-hand switches and four between-hand switches implemented in the learning sequence. In order to avoid muscle fatigue, the interstimulus interval (ISI) between sequence presentations was 5 s. Each trial was followed by visual feedback that provided response times and the number of errors that participants made during the previous trial. For task-familiarization, participants completed five practice trials of a different sequence (I I I M M M i i i m m m i I m) before starting the experiment. Please see **Figure 1** for a description of the experimental setup.

Behavioral Measurements

Global B-SRTT Learning

To assess global learning, we calculated B-SRTT RTs for each sequence and calculated the improvement from L1–L30 (expressed as time to complete [s]). Sequence specific learning was assessed by computing the difference of the percentage improvement between R post and L30.

Hand Switch Costs

The primary aim of the present study was to investigate potential differences between OA and YA regarding the effect of switching between hands as compared to within-hand switches during B-SRTT learning trials. Therefore, RTs for each individual key press for each trial of the learning sequence (L1 to L30) was also analyzed. To reduce individual inter-trial variability, RTs for individual button presses were averaged across six repetitions of the learning sequence and across participants within each group, resulting in five time bins for the learning sequence (see **Figure 1B**).

Since button presses for between-hand switches might also be influenced by the RT for the previous within-hand switch (e.g., I, I), we used the following formula to compute hand switch costs:

$$\text{Hand Switch Costs} = |(KP_{bw} - KP_{aw}) - (KP_{bb} - KP_{ab})|$$

KP (reaction time for keypress), KP_{bw} (KP before within-hand switch), KP_{aw} (KP after within-hand switch), KP_{bb} (KP before between-hand switch), KP_{ab} (KP after between-hand switch).

Since there were ten within-hand switches and only four between-hand switches, we only used the within-hand responses immediately before a between-hand switch for this calculation in order to match for the number of between-hand switches. Hand switch costs were then defined as the absolute difference in RT for within-hand switches compared to between-hand switches. To account for slower RTs of OA as compared to YA, hand switch costs were subsequently normalized to the first time bin for each individual. Retention of hand switch costs was calculated as the difference in the amount of hand switch costs from the end of TD1 to the beginning of TD2 (Bin 5 TD1 − Bin 1 TD2) and compared between groups.

Statistical Analysis

Data analysis was performed using the Statistical Software package for Social Sciences (IBM SPSS) version 22. In order to compare global B-SRTT learning, we performed two repeated

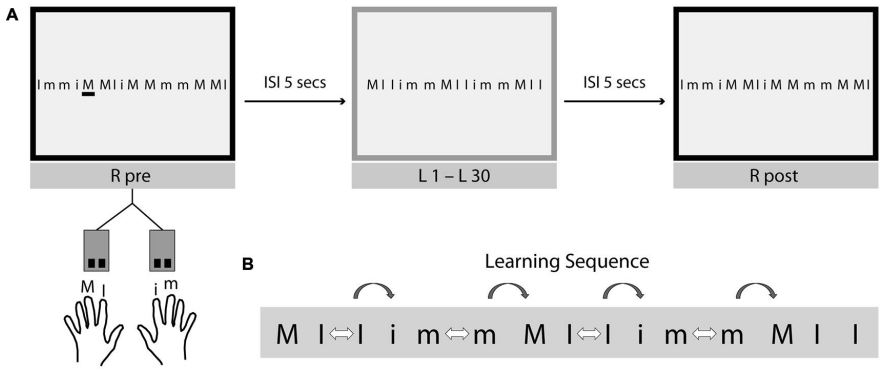

FIGURE 1 | Experimental setup and design. (A) Bimanual Serial Reaction Time Task (B-SRTT). The task was to perform the B-SRTT on two training days (TD1 and TD2), which were separated by at least 1 week. Participants were presented with a learning sequence consisting of a 15-letter array on a computer screen, with the letters m and i. Capital letters (I, M) correspond to button presses of left index (I)- and middle finger (M) respectively and small typed letters (i, m) correspond to button presses of the right hand index (i)- and middle finger (m). The whole sequence was visible at once and the task was self-paced (=explicit motor learning task). Participants were asked to press the corresponding keys on a keyboard as fast and as accurate as possible. No time-limit was given during sequence presentation. The experiment started with the presentation of a random sequence (R pre), afterwards 30 repetitions of the learning sequence (L1–L30) were presented, followed by another presentation of the random sequence (R post). To avoid muscle fatigue, the interstimulus interval (ISI) between sequence presentations was 5 s. Each trial was followed by visual feedback regarding response times and the number of errors that participants made during the previous trial. **(B)** To investigate the effects of switching between-hands compared to switches within-hands (hand switch costs), there were 10 within-hand switches (white arrows) and 4 between-hand switches (grey arrows) implemented in the learning sequence. In order to keep a constant number of switches, only within-hand switches immediately before a between-hand switch were used for the analysis of hand switch costs.

measures analysis of variance (ANOVA-RM) separately for TD1 and TD2 with factors SEQUENCE REPETITION (L1–30) and GROUP (OA vs. YA). Subsequently, sequence specific B-SRTT learning was compared between the two groups by using a paired samples *t*-test.

Two separate ANOVA-RM with factor BIN (Bin 1 to Bin 5) and GROUP (OA vs. YA) were performed to test for alterations in hand switch costs over the time course of B-SRTT learning between the two groups on TD1 and TD2. Retention was assessed by using an independent-samples *t*-test that compared the difference in hand switch costs from TD1 to TD2 (Bin 5 TD1-Bin 1 TD2) between OA and YA.

If necessary, data was corrected for sphericity using Greenhouse-Geisser correction. Independent-samples *t*-tests were used for *post hoc* comparisons between groups and paired-samples *t*-tests were used for *post hoc* within-group comparisons. The statistical significance level was set at $p < 0.05$ and a Bonferroni correction was used to account for multiple comparisons.

Results

Global B-SRTT Learning

OA showed significantly slower B-SRTT response times than YA already at the beginning of training (R pre OA: 14.61 ± 0.92 s, YA: 9.61 ± 0.56 s; independent samples *t*-test: $t_{(41.557)} = 4.651$, $p = 0.000$; L1 OA: 10.44 ± 0.66 s, YA: 6.87 ± 0.48 s, independent-samples *t*-test: $t_{(50)} = 4.387$, $p = 0.000$; see **Figure 2A**). Hence, all further analyses were performed on normalized data (normalized to the performance of the R pre) to rule out possible confounding effects of the generally slower RTs in OA on global learning performance. Over the time course of B-SRTT learning, both groups showed a significant reduction of RTs on TD1 (ANOVA-RM TIME (L1–L30) $F_{(8.186,409.323)} = 78.591$, $p = 0.000$). Interestingly, there was no difference in learning rate between groups (ANOVA-RM TIME (L1–L30) × GROUP (OA vs. YA) $F_{(8.186,409.323)} = 1.410$, $p = 0.189$), though OA had significantly slower RTs than YA (ANOVA-RM GROUP $F_{(1,50)} = 18.205$, $p = 0.000$; see **Figure 2C**).

Sequence-specific improvement was, however, more pronounced in YA as compared to OA (Difference R post—L30 OA: 54.97 ± 3.49%, YA: 83.96 ± 7.24%, independent-samples *t*-test $t_{(36.014)} = -3.607$, $p = 0.001$; see **Figure 2B**).

Initial performance (L1) on TD2 did not differ between groups (L1 TD2 OA: 0.54 ± 0.03, YA: 0.54 ± 0.04, independent-samples *t*-test: $t_{(49)} = 0.134$, $p = 0.894$). Both groups showed further reductions in global RTs on TD2 (ANOVA-RM TIME (L1–L30 TD2) $F_{(6.172,302.448)} = 42.351$, $p = 0.000$), with, again, slower RTs in OA (ANOVA-RM GROUP (OA vs. YA) $F_{(1,49)} = 12.855$, $p = 0.001$), but no difference in learning rate (ANOVA-RM TIME (L1–L30 TD2) × GROUP (OA vs. YA) $F_{(6.172,302.448)} = 1.151$, $p = 0.332$; see **Figure 2C**).

B-SRTT: Hand Switch Costs

In Bin 1, OA showed significantly greater hand switch costs than YA (average of learning sequences 1–6) on TD1 (Bin 1 OA: 719.01 ± 83.56 ms, YA: 418.81 ± 53.94 ms, independent-samples *t*-test: $t_{(42.755)} = 3.019$, $p = 0.004$; see **Figure 3A**).

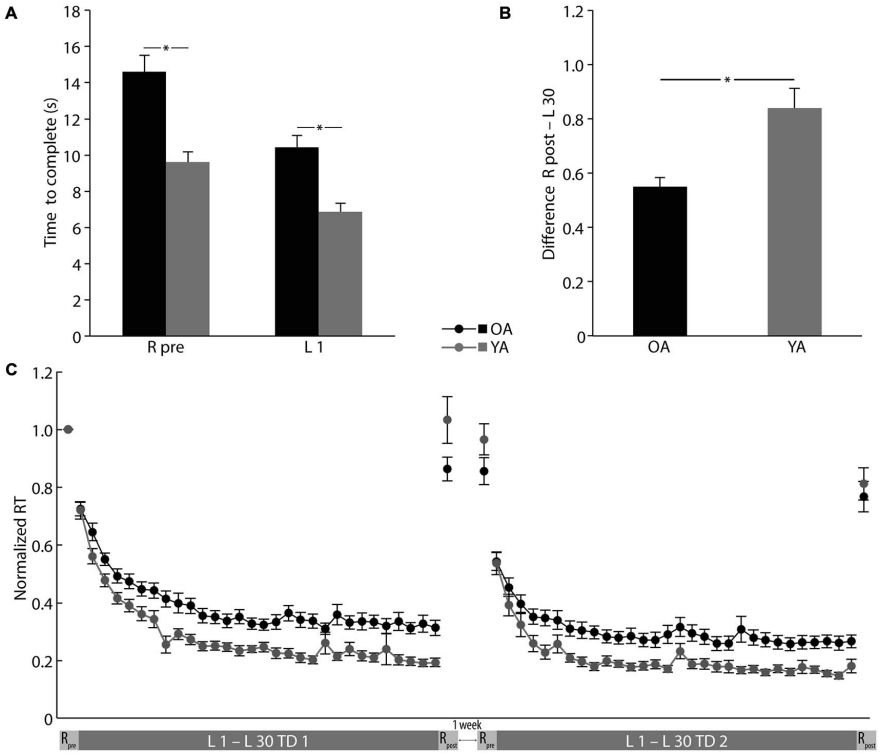

FIGURE 2 | Global and sequence specific B-SRTT learning. (A) Initial B-SRTT performance differences between younger (YA) and older (OA) adults. **(B)** Sequence-specific B-SRTT performance on training day (TD) 1. **(C)** B-SRTT performance for TD1 and TD2 (separated by at least 1 week). For details see text. RT, Response time; R, Random sequence; L1–L30, Learning sequence 1–30. Error bars represent mean ± standard error of the mean, $*p < 0.05$.

Hence, all further analyses steps were performed on data that was normalized to the first Bin. Both groups showed learning-related reductions in hand switch costs on TD1 (ANOVA-RM TIME (Bin 2–5) $F_{(2.242,112.079)} = 3.042$, $p = 0.046$). Interestingly, there was no difference in learning-related hand switch cost reduction between groups (ANOVA-RM TIME (Bin 2–5) × GROUP (OA vs. YA) $F_{(2.242,112.079)} = 0.330$, $p = 0.744$; see **Figure 3B**), indicating preserved learning capabilities in OA.

Retention of hand switch costs was not significantly different between OA and YA (Bin 5 TD1- Bin 1 TD2 OA: 0.32 ± 0.13, YA: 0.77 ± 0.26; independent-samples t-test $t_{(49)} = -1.512$, $p = 0.137$). On TD2, both groups showed significant reductions in hand switch costs with no difference between groups (ANOVA-RM TIME (Bin 1-Bin 5 TD2), $F_{(1.740,85.262)} = 21.427$, $p = 0.000$; TIME (Bin 1-Bin 5) × GROUP (OA vs. YA) $F_{(1.740,85.262)} = 1.895$, $p = 0.162$) and similarly, no overall difference in hand switch costs (ANOVA-RM GROUP (OA vs. YA) $F_{(1,49)} = 0.479$, $p = 0.492$; see **Figure 3B**).

Discussion

The aim of the present study was to investigate potential differences in bimanual motor coordination and learning capabilities between young and old adults. In line with previous studies, we found that although OA were generally slower in global response times, they showed similar improvements over the time course of B-SRTT learning as compared to YA. However, sequence specific learning was more pronounced in YA than in OA. Even though initial hand switch costs were higher in OA, B-SRTT learning resulted in pronounced reductions of hand switch costs in both groups. Even more interesting was the finding that there were no differences in hand switch costs between YA and OA during TD2 (performed 1 week after TD1). These results provide novel evidence that bimanual motor skill learning is capable of reducing age-related deficits in hand switch costs, a finding that might have important implications for treatment strategies that aim to

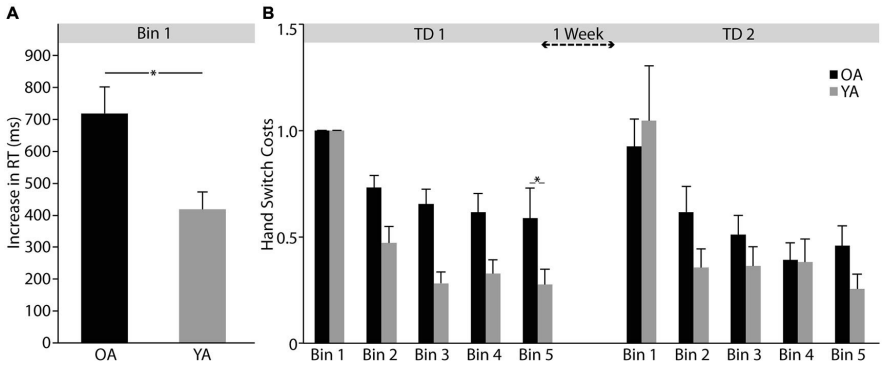

FIGURE 3 | Hand switch costs. (A) Differences in initial hand switch costs (Bin 1) between younger (YA) and older (OA) adults. **(B)** Learning-related changes in hand switch costs for training day 1 and 2 (TD1 and TD2). For details see text. Response time (RT); One Bin consists of averaged data from six repetitions of the learning sequence. Error bars represent mean ± standard error of the mean, $*p < 0.05$.

prevent/decelerate the age-related decline in sensorimotor function.

It has previously been shown that aging is associated with a decline in motor performance (Cai et al., 2014), that is often associated with generally slower movements (Morgan et al., 1994; Salthouse, 1996; Cuypers et al., 2013). The general slowing of movements in OA observed in e.g., reaction time tasks, has, however, mainly been attributed to decreased function in working memory and central processing (Crossley and Hiscock, 1992; Briggs et al., 1999). However, in the present study, we were interested in the general ability of OA to perform and learn new bimanual hand movement sequences, without the confounding influence of a general difference in movement speed. Interestingly, when we normalized the data to account for initial performance differences between groups, OA showed a similar learning curve as compared to YA on B-SRTT learning, indicating preserved learning capabilities in a bimanual hand motor task in OA. This finding is in accordance with several previous studies on procedural motor skill learning (Howard and Howard, 1992; Daselaar et al., 2003; Shea et al., 2006; Brown et al., 2009). An age-related slowing in response times has also been described in a previous study by Sherback et al. (2010). They found no difference in response onset latency but in movement execution when comparing YA and OA. However, using our study design we can obviously not disentangle movement onset and execution latencies since participants had to perform button presses in a self-paced manner.

Even more interesting was the finding that OA showed reduced sequence specific B-SRTT learning. Hence, OA show preserved bimanual hand coordination but a decline in sequence-specific learning capabilities. Interestingly, on the first sight this result is inconsistent with a recent study by Bhakuni and Mutha (2015) using a similar B-SRTT task. In that study, no differences in global B-SRTT and sequence-specific learning were found between YA and OA, which could be explained by different methodological approaches in both studies: first of all, while the present study used an explicit approach of the B-SRTT, Bhakuni and Mutha (2015) performed an implicit version. In fact, Verneau et al. (2014) reported that the process of aging preserves the capacity for implicit motor skill learning, while explicit skill learning declines in healthy aging. This notion might explain the aforementioned difference in the results. Also other task-related factors might have contributed to the differences: while the task in our study was self-paced, with the whole learning sequence visible at once, Bhakuni and Mutha (2015) used a paced task where stimuli occur after each other with a predefined tempo (implicit learning). Furthermore, Bhakuni and Mutha (2015) used a shorter learning sequence (12 digits) as compared to the sequence that we presented (15 digits) The reason why we chose a 15 digits B-SRTT sequence was motivated by the fact that we wanted to have similar task conditions as compared to our previous study (Trapp et al., 2012).

Previous work from our group showed increased RTs for between-hand switches in YA and a reduction of hand switch costs as a consequence of B-SRTT learning (Trapp et al., 2012). Trapp et al. (2012) hypothesized that switch costs are a result of a response conflict between homologous fingers when participants had to switch between hands, a phenomenon most likely related to interhemispheric inhibition between primary motor cortices (M1s). Although not explicitly tested by Trapp et al. (2012), alterations in interhemispheric inhibition as a consequence of learning (Camus et al., 2009) have been hypothesized to contribute to the observed reduction in hand switch costs. Here, we showed that (A) switch costs are modulated by age and (B) OA as well as YA showed reductions in switch costs by B-SRTT learning.

Since OA have been found to exhibit an altered interhemispheric as well as intracortical inhibition in primary motor cortices (Talelli et al., 2008; Fling et al., 2012), we propose that this disinhibition within and between M1s might result in more pronounced hand switch costs in OA as compared to YA. In the same vein, Coppi et al. (2014) showed, that OA

exhibit a decrease in interhemispheric interaction as measured with transcranial magnetic stimulation (TMS), as well as more mirror symmetrical movements as compared to YA. These electrophysiological findings were also accompanied by a decline in fine motor skills in OA (Coppi et al., 2014). Other evidence for disturbed inhibitory motor control in OA comes from Coxon et al. (2012) who showed that the ability to suppress a motor response in a go/no go task is significantly reduced in OA as compared to YA. This reduced inhibitory control was associated with age-related alterations in specific task-related brain regions (Coxon et al., 2012). Even though previous reports show impaired inhibitory control and age-related functional alterations, we here provide novel evidence that age-related impairments in hand switch costs are not irreversible. In fact, OA showed similar learning-related reductions in hand switch costs and switch costs were finally not different between groups at the end of TD2.

Our findings regarding hand switch costs, however, are in contrast to Bhakuni and Mutha (2015). While Bhakuni and Mutha showed no learning-related reductions in hand switch costs, neither in YA nor in OA. We believe that differences in switch cost analyses might account for these divergent results. In the present study, we used new analyses steps to calculate hand switch costs. We assumed that between-hand switches are also influenced by the RT of the previous within-hand switch. This assumption is in accordance with findings of Bhakuni and Mutha (2015), who reported switch costs occurred not only for between-hand switches, but also for some within-hand switches. Therefore, our new analysis approach that takes the RT for the previous within-hand switch into account, might be more applicable to investigate the direct effects of switching between hands.

An interesting result of our study was that the retention of learning-related hand switch cost reductions revealed no age-dependent effects. Previous research has indicated that aging is associated with a loss of motor memory consolidation (Shea et al., 2006; Spencer et al., 2007). However, when participants performed the B-SRTT on TD2, we could not find differences in individual learning-rate (switch costs) between OA and YA.

In summary, we could show that (A) OA showed slower response times but (B) preserved B-SRTT learning in hand switch costs. Our finding has important implications for interventional approaches that aim to decelerate/prevent age-related declines in motor abilities. Since, we only used behavioral assessments, we can only speculate about the underlying neural mechanisms that might modulate the findings of the present study. Future neuroimaging studies should be performed to investigate the underlying neurophysiological mechanisms of age-related changes in hand switch costs as a consequence of bimanual motor skill learning.

Funding

This research was supported by the Max Planck Society. EK was supported by the FAZIT-Stiftung. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References

Berchicci, M., Lucci, G., Pesce, C., Spinelli, D., and Di Russo, F. (2012). Prefrontal hyperactivity in older people during motor planning. *Neuroimage* 62, 1750–1760. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.031

Bernard, J. A., and Seidler, R. D. (2012). Evidence for motor cortex dedifferentiation in older adults. *Neurobiol. Aging* 33, 1890–1899. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.021

Bhakuni, R., and Mutha, P. K. (2015). Learning of bimanual motor sequences in normal aging. *Front. Aging Neurosci.* 7:76. doi: 10.3389/fnagi.2015.00076

Boyd, L. A., Vidoni, E. D., and Siengsukon, C. F. (2008). Multidimensional motor sequence learning is impaired in older but not younger or middle-aged adults. *Phys. Ther.* 88, 351–362. doi: 10.2522/ptj.20070131

Briggs, S. D., Raz, N., and Marks, W. (1999). Age-related deficits in generation and manipulation of mental images: I. The role of sensorimotor speed and working memory. *Psychol. Aging* 14, 427–435. doi: 10.1037/0882-7974.14.3.427

Brown, R. M., Robertson, E. M., and Press, D. Z. (2009). Sequence skill acquisition and off-line learning in normal aging. *PLoS One* 4:e6683. doi: 10.1371/journal.pone.0006683

Cabeza, R. (2001). Cognitive neuroscience of aging: contributions of functional neuroimaging. *Scand. J. Psychol.* 42, 277–286. doi: 10.1111/1467-9450.00237

Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol. Aging* 17, 85–100. doi: 10.1037/0882-7974.17.1.85

Cai, L., Chan, J. S., Yan, J. H., and Peng, K. (2014). Brain plasticity and motor practice in cognitive aging. *Front. Aging Neurosci.* 6:31. doi: 10.3389/fnagi.2014.00031

Camus, M., Ragert, P., Vandermeeren, Y., and Cohen, L. G. (2009). Mechanisms controlling motor output to a transfer hand after learning a sequential pinch force skill with the opposite hand. *Clin. Neurophysiol.* 120, 1859–1865. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.013

Coppi, E., Houdayer, E., Chieffo, R., Spagnolo, F., Inuggi, A., Straffi, L., et al. (2014). Age-related changes in motor cortical representation and interhemispheric interactions: a transcranial magnetic stimulation study. *Front. Aging Neurosci.* 6:209. doi: 10.3389/fnagi.2014.00209

Coxon, J. P., Goble, D. J., Van Impe, A., De Vos, J., Wenderoth, N., and Swinnen, S. P. (2010). Reduced basal ganglia function when elderly switch between coordinated movement patterns. *Cereb. Cortex* 20, 2368–2379. doi: 10.1093/cercor/bhp306

Coxon, J. P., Van Impe, A., Wenderoth, N., and Swinnen, S. P. (2012). Aging and inhibitory control of action: cortico-subthalamic connection strength predicts stopping performance. *J. Neurosci.* 32, 8401–8412. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6360-11.2012

Crossley, M., and Hiscock, M. (1992). Age-related differences in concurrent-task performance of normal adults: evidence for a decline in processing resources. *Psychol. Aging* 7, 499–506. doi: 10.1037/0882-7974.7.4.499

Cuypers, K., Thijs, H., Duque, J., Swinnen, S. P., Levin, O., and Meesen, R. L. (2013). Age-related differences in corticospinal excitability during a choice reaction time task. *Age (Dordr)* 35, 1705–1719. doi: 10.1007/s11357-012-9471-1

Daselaar, S. M., Rombouts, S. A., Veltman, D. J., Raaijmakers, J. G., and Jonker, C. (2003). Similar network activated by young and old adults during the acquisition of a motor sequence. *Neurobiol. Aging* 24, 1013–1019. doi: 10.1016/s0197-4580(03)00030-7

Dayanidhi, S., and Valero-Cuevas, F. J. (2014). Dexterous manipulation is poorer at older ages and is dissociated from decline of hand strength. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 69, 1139–1145. doi: 10.1093/gerona/glu025

Fjell, A. M., and Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev. Neurosci.* 21, 187–221. doi: 10.1515/revneuro.2010.21.3.187

Fling, B. W., Kwak, Y., Peltier, S. J., and Seidler, R. D. (2012). Differential relationships between transcallosal structural and functional connectivity in

young and older adults. *Neurobiol. Aging* 33, 2521–2526. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.018

Fling, B. W., and Seidler, R. D. (2012). Fundamental differences in callosal structure, neurophysiologic function and bimanual control in young and older adults. *Cereb. Cortex* 22, 2643–2652. doi: 10.1093/cercor/bhr349

Fling, B. W., Walsh, C. M., Bangert, A. S., Reuter-Lorenz, P. A., Welsh, R. C., and Seidler, R. D. (2011). Differential callosal contributions to bimanual control in young and older adults. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 2171–2185. doi: 10.1162/jocn.2010.21600

Fujiyama, H., Garry, M. I., Levin, O., Swinnen, S. P., and Summers, J. J. (2009). Age-related differences in inhibitory processes during interlimb coordination. *Brain Res.* 1262, 38–47. doi: 10.1016/j.brainres.2009.01.023

Goble, D. J., Coxon, J. P., Van Impe, A., De Vos, J., Wenderoth, N., and Swinnen, S. P. (2010). The neural control of bimanual movements in the elderly: brain regions exhibiting age-related increases in activity, frequency-induced neural modulation and task-specific compensatory recruitment. *Hum. Brain Mapp.* 31, 1281–1295. doi: 10.1002/hbm.20943

Gooijers, J., and Swinnen, S. P. (2014). Interactions between brain structure and behavior: the corpus callosum and bimanual coordination. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 43, 1–19. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.008

Heitger, M. H., Goble, D. J., Dhollander, T., Dupont, P., Caeyenberghs, K., Leemans, A., et al. (2013). Bimanual motor coordination in older adults is associated with increased functional brain connectivity–a graph-theoretical analysis. *PLoS One* 8:e62133. doi: 10.1371/journal.pone.0062133

Heuninckx, S., Debaere, F., Wenderoth, N., Verschueren, S., and Swinnen, S. P. (2004). Ipsilateral coordination deficits and central processing requirements associated with coordination as a function of aging. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 59, P225–P232. doi: 10.1093/geronb/59.5.p225

Heuninckx, S., Wenderoth, N., and Swinnen, S. P. (2008). Systems neuroplasticity in the aging brain: recruiting additional neural resources for successful motor performance in elderly persons. *J. Neurosci.* 28, 91–99. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3300-07.2008

Howard, D. V., and Howard, J. H., Jr. (1992). Adult age differences in the rate of learning serial patterns: evidence from direct and indirect tests. *Psychol. Aging* 7, 232–241. doi: 10.1037/0882-7974.7.2.232

Iosa, M., Fusco, A., Morone, G., and Paolucci, S. (2014). Development and decline of upright gait stability. *Front. Aging Neurosci.* 6:14. doi: 10.3389/fnagi.2014.00014

King, B. R., Fogel, S. M., Albouy, G., and Doyon, J. (2013). Neural correlates of the age-related changes in motor sequence learning and motor adaptation in older adults. *Front. Hum. Neurosci.* 7:142. doi: 10.3389/fnhum.2013.00142

Kiyama, S., Kunimi, M., Iidaka, T., and Nakai, T. (2014). Distant functional connectivity for bimanual finger coordination declines with aging: an fMRI and SEM exploration. *Front. Hum. Neurosci.* 8:251. doi: 10.3389/fnhum.2014.00251

Lawrence, E. L., Fassola, I., Werner, I., Leclerq, C., and Valero-Cuevas, F. J. (2014). Quantification of dexterity as the dynamical regulation of instabilities: comparisons across gender, age and disease. *Front. Neurol.* 5:53. doi: 10.3389/fneur.2014.00053

Lebel, C., Gee, M., Camicioli, R., Wieler, M., Martin, W., and Beaulieu, C. (2012). Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage* 60, 340–352. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.094

Lustig, C., Shah, P., Seidler, R., and Reuter-Lorenz, P. A. (2009). Aging, training and the brain: a review and future directions. *Neuropsychol. Rev.* 19, 504–522. doi: 10.1007/s11065-009-9119-9

Morgan, M., Phillips, J. G., Bradshaw, J. L., Mattingley, J. B., Iansek, R., and Bradshaw, J. A. (1994). Age-related motor slowness: simply strategic? *J. Gerontol.* 49, M133–M139. doi: 10.1093/geronj/49.3.m133

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4

Onushko, T., Kim, C., and Christou, E. A. (2014). Reducing task difficulty during practice improves motor learning in older adults. *Exp. Gerontol.* 57, 168–174. doi: 10.1016/j.exger.2014.06.006

Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., et al. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb. Cortex* 15, 1676–1689. doi: 10.1093/cercor/bhi044

Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Gunning-Dixon, F., and Acker, J. D. (2003). Differential aging of the human striatum: longitudinal evidence. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 24, 1849–1856.

Riecker, A., Gröschel, K., Ackermann, H., Steinbrink, C., Witte, O., and Kastrup, A. (2006). Functional significance of age-related differences in motor activation patterns. *Neuroimage* 32, 1345–1354. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.021

Roig, M., Ritterband-Rosenbaum, A., Lundbye-Jensen, J., and Nielsen, J. B. (2014). Aging increases the susceptibility to motor memory interference and reduces off-line gains in motor skill learning. *Neurobiol. Aging* 35, 1892–1900. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.022

Roller, C. A., Cohen, H. S., Kimball, K. T., and Bloomberg, J. J. (2002). Effects of normal aging on visuo-motor plasticity. *Neurobiol. Aging* 23, 117–123. doi: 10.1016/s0197-4580(01)00264-0

Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol. Rev.* 103, 403–428. doi: 10.1037/0033-295x.103.3.403

Salthouse, T. A. (2011). Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychol. Bull.* 137, 753–784. doi: 10.1037/a0023262

Seidler, R. D. (2006). Differential effects of age on sequence learning and sensorimotor adaptation. *Brain Res. Bull.* 70, 337–346. doi: 10.1016/j.brainresbull.2006.06.008

Seidler, R. D. (2010). Neural correlates of motor learning, transfer of learning and learning to learn. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 38, 3–9. doi: 10.1097/jes.0b013e3181c5cce7

Seidler, R. D., Alberts, J. L., and Stelmach, G. E. (2002). Changes in multi-joint performance with age. *Motor. Control* 6, 19–31.

Seidler, R. D., Bernard, J. A., Burutolu, T. B., Fling, B. W., Gordon, M. T., Gwin, J. T., et al. (2010). Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional and biochemical effects. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 721–733. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.005

Serbruyns, L., Gooijers, J., Caeyenberghs, K., Meesen, R. L., Cuypers, K., Sisti, H. M., et al. (2015). Bimanual motor deficits in older adults predicted by diffusion tensor imaging metrics of corpus callosum subregions. *Brain Struct. Funct.* 220, 273–290. doi: 10.1007/s00429-013-0654-z

Serrien, D. J., Swinnen, S. P., and Stelmach, G. E. (2000). Age-related deterioration of coordinated interlimb behavior. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 55, P295–P303. doi: 10.1093/geronb/55.5.p295

Shea, C. H., Park, J. H., and Braden, H. W. (2006). Age-related effects in sequential motor learning. *Phys. Ther.* 86, 478–488.

Sherback, M., Valero-Cuevas, F. J., and D'Andrea, R. (2010). Slower visuomotor correction with unchanged latency are consistent with optimal adaptation to increased endogenous noise in the elderly. *PLoS Comput. Biol.* 6:e1000708. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000708

Solesio-Jofre, E., Serbruyns, L., Woolley, D. G., Mantini, D., Beets, I. A., and Swinnen, S. P. (2014). Aging effects on the resting state motor network and interlimb coordination. *Hum. Brain Mapp.* 35, 3945–3961. doi: 10.1002/hbm.22450

Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., and Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nat. Neurosci.* 6, 309–315. doi: 10.1038/nn1008

Spencer, R. M., Gouw, A. M., and Ivry, R. B. (2007). Age-related decline of sleep-dependent consolidation. *Learn. Mem.* 14, 480–484. doi: 10.1101/lm.569407

Stewart, J. C., Tran, X., and Cramer, S. C. (2014). Age-related variability in performance of a motor action selection task is related to differences in brain function and structure among older adults. *Neuroimage* 86, 326–334. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.10.016

Talelli, P., Waddingham, W., Ewas, A., Rothwell, J. C., and Ward, N. S. (2008). The effect of age on task-related modulation of interhemispheric balance. *Exp. Brain Res.* 186, 59–66. doi: 10.1007/s00221-007-1205-8

Trapp, S., Lepsien, J., Sehm, B., Villringer, A., and Ragert, P. (2012). Changes of hand switching costs during bimanual sequential learning. *PLoS One* 7:e45857. doi: 10.1371/journal.pone.0045857

Trewartha, K. M., Garcia, A., Wolpert, D. M., and Flanagan, J. R. (2014). Fast but fleeting: adaptive motor learning processes associated with aging and cognitive decline. *J. Neurosci.* 34, 13411–13421. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1489-14.2014

Tucker, M. G., Kavanagh, J. J., Barrett, R. S., and Morrison, S. (2008). Age-related differences in postural reaction time and coordination during voluntary sway movements. *Hum. Mov. Sci.* 27, 728–737. doi: 10.1016/j.humov.2008.03.002

Van Impe, A., Coxon, J. P., Goble, D. J., Wenderoth, N., and Swinnen, S. P. (2009). Ipsilateral coordination at preferred rate: effects of age, body side and task complexity. *Neuroimage* 47, 1854–1862. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.027

Verneau, M., van der Kamp, J., Savelsbergh, G. J., and de Looze, M. P. (2014). Age and time effects on implicit and explicit learning. *Exp. Aging Res.* 40, 477–511. doi: 10.1080/0361073x.2014.926778

Voelcker-Rehage, C., and Willimczik, K. (2006). Motor plasticity in a juggling task in older adults-a developmental study. *Age Ageing* 35, 422–427. doi: 10.1093/ageing/afl025

Ward, N. S., and Frackowiak, R. S. (2003). Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain* 126, 873–888. doi: 10.1093/brain/awg071

Zarahn, E., Rakitin, B., Abela, D., Flynn, J., and Stern, Y. (2007). Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. *Neurobiol. Aging* 28, 784–798. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.03.002

Zimerman, M., Heise, K. F., Gerloff, C., Cohen, L. G., and Hummel, F. C. (2014). Disrupting the ipsilateral motor cortex interferes with training of a complex motor task in older adults. *Cereb. Cortex* 24, 1030–1036. doi: 10.1093/cercor/bhs385

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2015 Hoff, Trapp, Kaminski, Sehm, Steele, Villringer and Ragert. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution and reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

2.2. Experiment 2 – Visuelles Spiegelfeedback und tDCS im Alter

Das Ziel der zweiten Studie war es, zu überprüfen, ob wir mit Hilfe der tDCS, in Kombination mit einer motorischen Handfertigkeitsaufgabe, das Lernen und insbesondere den Transfer von der trainierten Hand auf die untrainierte Hand von unimanuellen Bewegungen bei älteren Menschen zusätzlich verbessern können. Zu diesem Zweck nutzten wir ein weiteres motorisches Lernparadigma, die Ballrotationsaufgabe, welche mit visuellem Spiegelfeedback und gleichzeitiger Applikation der tDCS kombiniert wurde.

2.2.1. Feinmotorische Lernaufgabe und visuelles Spiegelfeedback-Training

Eine weitere interessante Trainingsmethode zur Verbesserung der Handfertigkeit stellt das visuelle Spiegelfeedback-Training dar, welches im Folgenden kurz erläutert wird.

Das visuelle Spiegelfeedback-Training ist eine nicht-invasive Methode, bei welcher das Observieren einer Handbewegung in einem Spiegel Verbesserungen der Sensomotorik in der nicht-trainierten Hand hervorrufen kann (Nojima *et al.*, 2012). Für die Durchführung des visuellen Spiegelfeedback Trainings wird ein Spiegel mittig vor dem Probanden platziert. Eine Hand ist dabei so platziert, dass sie durch den Spiegel verdeckt wird. Die Hand vor dem Spiegel führt eine motorische Aufgabe aus, allerdings ist die Bewegung dieser Hand nicht direkt sichtbar, sondern kann nur durch die Reflektion der Bewegung im Spiegel beobachtet werden. Durch diese visuelle Illusion werden die im Spiegel sichtbaren Bewegungen für den Probanden als Bewegung der ruhenden Hand wahrgenommen. Dies führt zu einer Aktivierung und somit Verbesserung der Funktion der ruhenden (untrainierten) Hand (Ramachandran & RogersRamachandran, 1996; Nojima *et al.*, 2012).

Ursprünglich wurde das Spiegelfeedback eingesetzt, um Phantomschmerzen nach einer Amputation zu lindern (Ramachandran & RogersRamachandran, 1996). Seitdem hat sich das Spiegelfeedback-Training auch in der Rehabilitation von anderen neurologischen Erkrankungen bewährt. Es wird unter anderem in der Schlaganfallrehabilitation und bei verschiedensten Schmerzsyndromen und sensomotorischen Defiziten erfolgreich eingesetzt (Altschuler *et al.*, 1999; Thieme *et al.*, 2012).

Bis heute ist allerdings noch wenig über die genauen neuromodulatorischen Wirkmechanismen des Spiegelfeedback Trainings bekannt. Altschuler und Kollegen (1999) stellten als Erklärungsmodell vor, dass durch die Beobachtung der Bewegung im Spiegel der prämotorische Kortex aktiviert wird, wodurch der visuelle Input mit dem motorischen System verknüpft wird

und somit plastische Veränderungen auch im M1 kontralateral zur ruhenden Hand und somit ipsilateral zur bewegenden Hand hervorgerufen werden (Altschuler *et al.*, 1999). Um dies genauer zu untersuchen wurden Studien bei jungen, gesunden Probanden durchgeführt. So konnten beispielsweise Hamzei und Kollegen (2012) typische Aktivierungsmuster im prämotorischen Kortex und M1 als Antwort auf das visuelle Spiegelfeedback im fMRT sichtbar machen (Hamzei *et al.*, 2012). Nojima und Kollegen (2012) nutzten eine komplexe Ballrotationsaufgabe und kombinierten diese mit visuellem Spiegelfeedback und unterschiedlichen Erregbarkeitsmessungen mit TMS, um Einblicke in die Wirkmechanismen des Spiegelfeedbacks zu erlangen (Nojima *et al.*, 2012). Die Aufgabe der Probanden war es, zwei Korkbälle zunächst für 30 Sekunden in der linken Hand so schnell wie möglich entgegen dem Uhrzeigersinn umeinander rotieren zu lassen. Danach folgte ein Training über insgesamt 10 Durchgänge in der rechten Hand. Während dieses Trainings war die Aufgabe die gleiche, allerdings war die Rotationsrichtung in diesem Fall umgedreht, also im Uhrzeigersinn. Als Abschluss folgte wiederum ein Durchgang mit der linken Hand. Die Schwierigkeit für die Probanden bestand darin, dass sie während des Trainings mit der rechten Hand keine direkte Sicht auf die Bewegung ihrer Hand hatten, sondern diese nur durch die Reflektion im Spiegel betrachten konnten. Dies verglichen die Autoren mit einer Kontrollkondition, in welcher Probanden kein Spiegelfeedback erhielten, sondern während des Trainings der rechten Hand nur durch eine Glasscheibe die linke, ruhende Hand beobachten konnten. Interessanterweise zeigte sich eine Verbesserung in der Funktion der linken, untrainierten Hand nur in der Gruppe, die das visuelle Spiegelfeedback erhalten hatte (Nojima *et al.*, 2012). Die Vermutung liegt nahe, dass durch das Beobachten der Bewegung im Spiegel eine direkte Aktivierung im M1 ipsilateral zur trainierten Hand ausgelöst wird und dadurch eine Leistungssteigerung in der nicht-trainierten (linken) Hand erreicht werden kann. Um diese Hypothese zu überprüfen, applizierten Nojima und Kollegen (2012) in einer weiteren Versuchsgruppe, kontinuierliche Theta Burst Stimulation (cTBS) über dem rechten, untrainierten M1. Die cTBS ist ein inhibitorisch wirkendes TMS-Protokoll; die Aktivität des rechten M1 wurde also künstlich herunterreguliert. Durch das Applizieren des hemmenden Stimulationsprotokolls wurde der Effekt des visuellen Spiegelfeedbacks in jungen Probanden unterdrückt und es war keine Verbesserung der Funktion der linken Hand messbar (Nojima *et al.*, 2012). Einen weiteren Hinweis auf eine direkte Aktivierung des ipsilateralen Kortex durch visuelles Spiegelfeedback gab eine Studie mit

Kallosotomie-Patienten, welche trotz der fehlenden Verbindung zwischen den Hemisphären den positiven Effekt des Spiegelfeedback Trainings zeigten (Nojima *et al.*, 2013).

Von Rein und Kollegen (2015) nutzten die gleiche Ballrotations-Aufgabe und kombinierten diese mit einem erregbarkeitssteigernden tDCS Protokoll über dem rechten M1 bei jungen gesunden Probanden. Interessanterweise konnte hier durch diese Erregbarkeitssteigerung im M1 ipsilateral zur trainierten Hand eine weitere Verbesserung der Funktion der linken Hand in jungen, gesunden Probanden festgestellt werden (von Rein *et al.*, 2015). Dies zeigte wiederum, dass die Funktion des M1 ipsilateral zur trainierten Hand eine wichtige Rolle für die neuromodulatorischen Wirkmechanismen von visuellem Spiegelfeedback spielt und dass dies ein geeignetes Zielareal darstellt, um motorische Funktionen unter der Einwirkung von nicht-invasiven Hirnstimulationsmethoden und Spiegelfeedback Training zu verbessern.

2.2.2. Hypothesen Experiment 2

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, das visuelle Spiegelfeedback Training als eine Interventionsstrategie zur Reduktion von altersbedingten feinmotorischen Defiziten einzusetzen. Es sollte überprüft werden, ob die tDCS in Kombination mit einem unimanuellen motorischen Lernparadigma eingesetzt werden kann, um die Leistungsfähigkeit sowohl der trainierten, als auch der untrainierten Hand bei gesunden alten Menschen zu optimieren. Hierfür wurde anodale tDCS über dem rechten M1, während der Ausführung der Ballrotationsaufgabe mit der rechten Hand unter visuellem Spiegelfeedback, appliziert. Die folgenden Hypothesen wurden für diese Studie aufgestellt:

a) Das visuelle Spiegelfeedback verbessert die Funktion der linken (untrainierten) Hand bei alten Probanden
b) Die gleichzeitige erregbarkeitssteigernde Stimulation über dem rechten M1 zeigt additive Effekte in der Funktionssteigerung der linken (untrainierten) Hand im Gegensatz zu einer Scheinstimulation
c) Durch die Stimulation können positive Effekte auf die Behaltensleistung bei alten Probanden erzielt werden

2.2.3. Publikationsmanuskript

Augmenting mirror visual feedback-induced performance improvement in older adults

Maike Hoff, Elisabeth Kaminski, Viola Rjosk, Bernhard Sehm, ChristopherJ. Steele, Arno Villringer & Patrick Ragert

European Journal of Neuroscience, 2015

EJN European Journal of Neuroscience

FENS Federation of European Neuroscience Societies

European Journal of Neuroscience, Vol. 41, pp. 1475–1483, 2015 doi:10.1111/ejn.12899

COGNITIVE NEUROSCIENCE

Augmenting mirror visual feedback-induced performance improvements in older adults

Maike Hoff,[1] Elisabeth Kaminski,[1] Viola Rjosk,[1] Bernhard Sehm,[1] Christopher J. Steele,[1] Arno Villringer[1,2] and Patrick Ragert[1,3]

[1]Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Stephanstrasse 1a, D-04103 Leipzig, Germany

[2]Mind and Brain Institute, Charité and Humboldt University, Berlin, Germany

[3]Institute for General Kinesiology and Exercise Science, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Keywords: aging, mirror visual feedback, motor learning, primary motor cortex (M1), transcranial direct current stimulation (tDCS)

Abstract

Previous studies have indicated that age-related behavioral alterations are not irreversible but are subject to amelioration through specific training interventions. Both training paradigms and non-invasive brain stimulation (NIBS) can be used to modulate age-related brain alterations and thereby influence behavior. It has been shown that mirror visual feedback (MVF) during motor skill training improves performance of the trained and untrained hands in young adults. The question remains of whether MVF also improves motor performance in older adults and how performance improvements can be optimised via NIBS. Here, we sought to determine whether anodal transcranial direct current stimulation (a-tDCS) can be used to augment MVF-induced performance improvements in manual dexterity. We found that older adults receiving a-tDCS over the right primary motor cortex (M1) during MVF showed superior performance improvements of the (left) untrained hand relative to sham stimulation. An additional control experiment in participants receiving a-tDCS over the right M1 only (without MVF/motor training of the right hand) revealed no significant behavioral gains in the left (untrained) hand. On the basis of these findings, we propose that combining a-tDCS with MVF might be relevant for future clinical studies that aim to optimise the outcome of neurorehabilitation.

Introduction

Healthy aging is accompanied by a progressive decline in cognitive and sensorimotor function, influencing activities of daily living [for reviews, see Cabeza (2001) and Seidler *et al.* (2010)]. Recent neuroimaging studies have provided compelling evidence that such age-related decline is associated with widespread structural and functional brain alterations [for a review, see King *et al.* (2013)].

Despite age-related brain behavior alterations, there is compelling evidence that the age-related decline is not irreversible but is subject to amelioration and delay through specific training and/or brain stimulation-based interventions. For example, Hummel *et al.* (2010) found that brief periods of non-invasive brain stimulation (NIBS) such as transcranial direct current stimulation (tDCS) applied over the primary motor cortex (M1) is capable of evoking short-lasting behavioral improvements in upper-extremity tasks required for activities of daily living (Hummel *et al.*, 2010; Zimerman *et al.*, 2013). Apart from NIBS approaches, several longitudinal training studies have highlighted the capacity of specific lifestyle interventions, such as video game training (Maillot *et al.*, 2012; Nicholson *et al.*, 2014), nutrition (Witte *et al.*, 2013), and dance intervention (Kattenstroth *et al.*, 2010; Coubard *et al.*, 2014), to prevent the age-related decline in cognitive and motor function.

Recently, the combination of behavioral training and mirror visual feedback (MVF) has been shown to induce performance changes in both the trained and untrained limbs that seem to be primarily associated with neuroplasticity in the M1 (Nojima *et al.*, 2012). MVF was originally used to alleviate phantom-limb pain after upper-limb amputation (Ramachandran & Rogers-Ramachandran, 1996). Since then, the technique has been successfully applied to improve upper-limb function in other neurological diseases (Altschuler *et al.*, 1999; Moseley, 2004). The question remains, however, of whether MVF can also be a useful interventional strategy to ameliorate the deterioration of upper-limb function in older adults.

Hence, the present study was designed to investigate the beneficial effects of MVF on upper-limb motor function in healthy elderly participants. To find further support for possible training-induced behavioral gains associated with MVF, anodal (facilitatory) tDCS was applied to the right M1 concurrently with motor training of the right hand. We hypothesised that: (i) MVF would improve performance of the left, untrained hand in the elderly; and (ii) concurrent anodal tDCS applied over the right M1 (representing the left hand) would augment MVF-induced performance improvements relative to sham stimulation. Additionally, we investigated whether concurrent application of MVF and tDCS has potential beneficial effects on

Correspondence: Patrick Ragert, PhD, [1]Department of Neurology, as above.
E-mail: ragert@cbs.mpg.de

Received 13 January 2015, revised 27 February 2015, accepted 15 March 2015

© 2015 Federation of European Neuroscience Societies and John Wiley & Sons Ltd

motor memory consolidation by retesting participants' performance 24 h after termination of tDCS.

Materials and methods

Subjects

A total of 36 right-handed healthy elderly participants took part in the present study. For the main experiment, 25 participants were tested in a double-blind sham-controlled study. Additionally, 11 participants were recruited for a control experiment (for details, see below and Table 1 for a description of group demographics). All participants gave written informed consent. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, and was approved by the local ethics committee of the University of Leipzig. All participants were right-handed, as assessed with the Edinburgh Handedness Questionnaire (mean handedness score of 91.90 ± 16.23) (Oldfield, 1971), and underwent a detailed neurological examination to exclude the presence of any neurological disease and/or contraindications relevant for the study procedures outlined below. Additionally, a structural magnetic resonance imaging scan was performed on each participant with a 3-T Magnetom Tim Trio scanner (Siemens, Erlangen, Germany), and the scan was screened for abnormalities. All participants were free of any medication affecting the central nervous system. A Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975) showed no signs of cognitive impairment in our study sample (MMSE score: 29.36 ± 0.16).

TABLE 1. Group demographics

Group	Age (years)	Gender (female/male)	MMSE	LQ
a-tDCS, n = 12	66.17 ± 1.67	6/6	29.50 ± 0.29	98.33 ± 1.67
s-tDCS, n = 13	66.77 ± 1.35	5/8	29.38 ± 0.24	89.00 ± 4.31
Control, n = 11	66.91 ± 2.74	5/6	29.18 ± 0.33	90.91 ± 6.25

LQ, Laterality Quotient as assessed with the Edinburgh Handedness Scale [range: −100 (full left-handed) to +100 (full right-handed)]. MMSE: total score range of 1–30; cut-off score for exclusion ≤ 26 scores.
All values are depicted as mean ± standard error of the mean.

Experimental procedure

All participants were studied on two consecutive days (D1 and D2). On D1, participants performed a complex ball rotation task, first with their left (untrained) hand (pre-MVF). Subsequently, the ball rotation task was performed with the right (trained) hand for 20 min while participants received MVF. After this training period, the performance of the left (untrained) hand was retested (post-MVF). During MVF, participants in the main experiment received

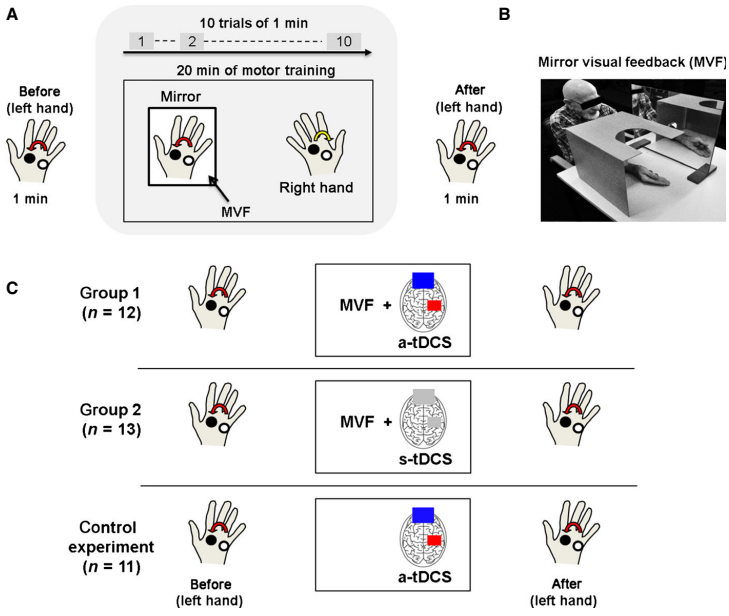

FIG. 1. Experimental setup and design. (A) On D1, participants performed a complex ball rotation task with their left hand (before, pre-MVF) in a counterclockwise direction, for a total duration of 1 min. Subsequently, the ball rotation task was performed with the right (trained) hand (clockwise direction) for 10 trials (trial duration of 1 min, with a 1-min break between trials), resulting in 20 min of right-hand motor training while MVF was provided. Then, performance of the left hand was retested (after, post-MVF) in a counterclockwise direction. (B) Physical setup of MVF. Participants were seated in a comfortable chair with their elbows flexed at 90° and their hands pronated in a relaxed position. To provide MVF during right-hand motor training, the right (trained) hand was placed in a mirror box that prevented direct viewing of the right hand but allowed indirect viewing via the mirror. (C) During MVF, participants received 20 min of either a-tDCS or s-tDCS over the right M1, with the reference electrode placed over the frontal orbit. During that time, participants were instructed to keep the left hand relaxed. A control experiment was performed in which participants received 20 min of a-tDCS over the right M1 in the absence of motor training and MVF. For details, see text. On D2, participants performed the ball rotation task again with the same experimental setup as described above, but without tDCS application.

© 2015 Federation of European Neuroscience Societies and John Wiley & Sons Ltd

either 20 min of anodal tDCS (a-tDCS) or sham stimulation [sham tDCS (s-tDCS)] over the right (untrained) M1. The anode (7 × 5 cm) was placed over the right M1, and the cathode (10 × 10 cm) was placed over the contralateral frontal orbit. On D2, the ball rotation task was performed under the same experimental conditions as described above but without tDCS application (for details see Fig. 1A and C). To further investigate the effects of combining a-tDCS and MVF, an additional control group (n = 11) was tested that received 20 min of a-tDCS over the untrained M1 on D1 in the absence of motor training and MVF. This control group was included to investigate whether potential performance improvements in the untrained hand resulted directly from a-tDCS rather than from the combination of a-tDCS and MVF. Here, performance of the untrained hand was re-evaluated on D2 before and after a 20-min rest period (Fig. 1B). For a detailed description of the study procedures, see below.

Ball rotation task and MVF

We adapted the ball rotation task from a study performed by Nojima *et al.* (2012). In brief, participants were seated in a comfortable chair with their elbows flexed at 90° and their hands pronated in a relaxed position. The participants were asked to rotate two cork balls (diameter, 30 mm; weight, 10 g), first with their left hand (pre-MVF condition) as fast as possible in a counterclockwise direction for 1 min. Participants were asked to observe the movements of the left hand while they performed the task. Subsequently, participants were asked to perform the same task with the right hand but to rotate the cork balls in a clockwise direction. Here, however, participants were instructed to observe the movements of the right hand in a mirror that provided MVF of their performance in the ball rotation task. For that purpose, the right (trained) hand was placed in a mirror box that prevented direct view of the right hand but allowed indirect view via the mirror (Fig. 1B). The ball rotation task was performed for 10 trials with the right hand (trial length, 1 min each) separated by 1 min, resulting in a total task duration of 20 min. During MVF, subjects received either 20 min of a-tDCS over the untrained M1 or s-tDCS. During MVF and tDCS application, participants were instructed to keep their untrained hand relaxed for the entire testing period. After MVF had been provided, performance of the untrained (left) hand was re-evaluated (post-MVF condition, counterclockwise orientation; trial length of 1 min). Here, participants were asked to observe the movement during task performance. Motor performance in the ball rotation task was videotaped throughout the experiment, and analysed (number of ball rotations/min) offline by an experimenter who was blinded to the study procedures. On D2 (24 h later), the study procedures were repeated but without tDCS application to investigate the stability and/or reversibility of tDCS-induced performance changes in the ball rotation task. The control group participants, who performed the task with the left hand pre-a-tDCS (counterclockwise rotation; direct view of the performing hand), were subsequently asked to rest their hands with elbows flexed at 90° on the table for 20 min, and afterwards to perform the task with the left hand again (left-hand post a-tDCS). During the 20-min rest period, a-tDCS was applied over the right M1. In general, motor performance of the untrained hand pre-MVF and post-MVF on D1 and D2 served as the primary outcome measure. As a secondary outcome measure, motor performance of the trained (right) hand was also analysed. The secondary outcome measure served as a control for the specificity of potential tDCS-induced performance gains of the untrained (left) hand.

tDCS and sham procedures

For tDCS, a weak direct current of 1 mA generated from a battery-driven stimulator (neuroConn, Ilmenau, Germany) was delivered via saline-soaked sponge electrodes. Either a-tDCS or s-tDCS was applied to the right (untrained) M1, during performance of the trained hand concurrently with MVF. The anatomical landmark for the right M1 hand area was identified with a neuronavigation device (Brainsight Version 2; Rogue Research, Montreal, QC, Canada). On the basis of two recent motor learning meta-analyses, the following MNI coordinates for right M1 stimulation were chosen: 40, −20, and 54 (x, y, and z) (Mayka *et al.*, 2006; Hardwick *et al.*, 2013). After localization, the right M1 was marked on the participant's head, and the skin was prepared with alcohol pads to ensure good contact of the stimulation electrodes applied to the head, thereby avoiding high impedance during tDCS application. The impedance of stimulation electrodes was always kept below 10 kΩ for each participant. The anode (7 × 5 cm) was positioned over the right M1. In order to minimise stimulation effects of the cathode (reference) electrode as much as possible, a 10 × 10 cm electrode (Kaminski *et al.*, 2013) was placed over the frontal orbit. Flexible elastic straps were used to fix the electrodes on the head. During a-tDCS, the current was increased at the beginning and decreased at the end of tDCS (20 min) for 30 s in a ramp-like fashion as described previously (Nitsche *et al.*, 2003). The current density under the anode (right M1) was 0.028 mA/cm^2 (total charge, 0.033 °C/cm^2), and that under the cathode (frontal orbit) was 0.01 mA/cm^2 (total charge, 0.012 °C/cm^2). During s-tDCS, the current was increased, maintained and decreased for 30 s each. Subjects rated their level of attention (1, not attentive; 10, very attentive), fatigue (1, strong fatigue; 10, no fatigue) and discomfort (1, no discomfort; 10, strong discomfort) before and after the experiment with a visual analog scale.

Statistical analyses

Data analysis was performed with IBM SPSS version 22. Motor performance of the untrained hand was evaluated with repeated-measures analysis of variance (ANOVA-RM), with factors time (pre-MVF vs. post-MVF) and group (a-tDCS vs. s-tDCS). To test for possible tDCS-induced after-effects on D2, performance of the untrained hand (post-MVF, D1) was compared with the initial performance of the untrained hand 24 h later (pre-MVF, D2), and compared between groups with an ANOVA-RM. A third ANOVA-RM with factors time (pre-MVF vs. post-MVF, D2) and group (a-tDCS vs. s-tDCS) was performed to test for further MVF-induced improvements in the untrained hand on D2. To test whether tDCS application without MVF/motor training of the right hand is also sufficient to induce behavioral improvements in the untrained hand (control experiment), a univariate ANOVA was used to compare absolute performance improvements (left before – left after) on D1 and D2 between the three groups (a-tDCS, s-tDCS, and controls).

As a secondary outcome measure, we analysed performance of the trained hand while MVF was provided (a-tDCS and s-tDCS groups only). The primary aims of this analysis were to ensure that participants also showed motor performance improvements in the trained hand, and to test the regional specificity of tDCS-induced behavioral gains. To this end, two ANOVA-RMs were performed with factors trial (trials 1–10) and group (a-tDCS or s-tDCS) separately for D1 and D2. To test for possible retention effects in the performance of the trained hand, an ANOVA-RM with factors day (trial 10, D1; trial 1, D2; right hand) and group (a-tDCS and s-tDCS) was

© 2015 Federation of European Neuroscience Societies and John Wiley & Sons Ltd

also performed. *Post hoc* comparisons between groups were performed with independent-samples *t*-tests, and within-group comparisons were performed with paired-samples *t*-tests. If necessary, Greenhouse–Geisser correction was applied, and *P*-values were corrected for multiple comparisons (Bonferroni correction). A *P*-value of < 0.05 was considered to be significant.

Results

Participants reported no adverse side-effects associated with tDCS, but experienced the expected itching/tingling sensation on the skin when the current was slowly increased to 1 mA. The a-tDCS, s-tDCS and control groups did not differ with regard to their level of attention ($F_2 = 1.038$, $P = 0.366$), fatigue ($F_2 = 1.784$, $P = 0.184$) or discomfort ($F_2 = 0.782$, $P = 0.466$) prior to the experiment. See Table 2 for a detailed description of attention, fatigue and discomfort levels for both training days. According to the MMSE scores, none of the participants showed signs of cognitive dysfunction, and there was no difference in cognitive function between groups (a-tDCS, 29.50 ± 1.00; s-tDCS, 29.38 ± 0.87; controls, 29.18 ± 0.33; $F_2 = 0.308$, $P = 0.737$; see also Table 1).

TABLE 2. Visual analogue scale (VAS)

	D1		D2	
	Before	After	Before	After
a-tDCS				
Attention (1–10)	8.00 ± 1.87	8.42 ± 1.04	8.42 ± 0.86	8.42 ± 0.95
Fatigue (1–10)	7.75 ± 2.05	7.92 ± 1.26	8.50 ± 0.96	8.50 ± 1.04
Discomfort (1–10)	1.17 ± 0.37	1.25 ± 0.43	1.33 ± 0.62	1.33 ± 0.62
s-tDCS				
Attention (1–10)	8.77 ± 1.25	9.31 ± 0.82	8.76 ± 1.42	9.23 ± 0.89
Fatigue (1–10)	8.77 ± 1.53	9.31 ± 0.82	8.61 ± 1.44	9.08 ± 0.99
Discomfort (1–10)	1.46 ± 0.84	1.46 ± 0.84	1.31 ± 0.72	1.31 ± 0.72
Control				
Attention (1–10)	8.82 ± 1.40	8.82 ± 1.53	9.36 ± 0.64	9.27 ± 0.96
Fatigue (1–10)	9.00 ± 1.21	9.18 ± 1.03	9.00 ± 1.13	9.00 ± 1.13
Discomfort (1–10)	1.18 ± 0.57	1.00 ± 0.00	1.18 ± 0.39	1.09 ± 0.09

Attention, fatigue and discomfort were assessed with the VAS questionnaire before and after the ball rotation task on D1 and D2. Attention scale, 1–10: 1, no attention; 10, highest level of attention. Fatigue scale, 1–10: 1, high level of fatigue; 10, no fatigue. Discomfort scale, 1–10: 1, no discomfort; 10, highest level of discomfort. All values are expressed as mean ± standard deviation. Note that there were no changes in attention, fatigue or discomfort within groups (before vs. after) and between groups (a-tDCS, s-tDCS, and control) on D1 and D2.

Performance of the left hand (D1)

Baseline performance of the untrained (left) hand in the ball rotation task did not differ between groups (a-tDCS, 35.92 ± 3.84 ball rotations/min; s-tDCS, 31.85 ± 3.03 ball rotations/min; independent-samples *t*-test, $t_{23} = 0.524$, $P = 0.605$; Fig. 2A). However, 20 min of MVF either with (a-tDCS) or without (s-tDCS) tDCS resulted in significant performance improvements [a-tDCS pre-MVF, 35.92 ± 3.84 ball rotations/min; a-tDCS post-MVF, 45.50 ± 3.45 ball rotations/min (paired-samples *t*-test, $t_{11} = -6.050$, $P < 0.001$); s-tDCS pre-MVF, 31.85 ± 2.88 ball rotations/min; s-tDCS post-MVF, 36.46 ± 3.16 ball rotations/min (paired-samples *t*-test, $t_{12} = -2.225$, $P = 0.046$); ANOVA-RM with factor time, $F_{1,23} = 31.896$, $P < 0.001$; Fig. 2A]. As predicted, combining MVF with a-tDCS resulted in superior performance improvements to those obtained with s-tDCS (time × group interaction, $F_{1,23} = 5.496$, $P = 0.028$), with an average gain of 11.17 ± 1.85 ball rotations/min for a-tDCS, as compared with 4.62 ± 2.07 ball rotations/min for s-tDCS (independent-samples *t*-test of improvement D1, $t_{23} = 2.344$, $P = 0.028$; Fig. 2B).

Retention test and performance of the left hand (D2)

Baseline performance on D2 differed significantly from post-MVF performance on D1 in both groups [left pre-MVF D2 a-tDCS, 48.08 ± 3.67 ball rotations/min; left pre-MVF D2 s-tDCS, 39.77 ± 3.91 ball rotations/min; left post-MVF D1 a-tDCS, 45.50 ± 3.45 ball rotations/min; left post-MVF D1 s-tDCS, 36.46 ± 3.16 ball rotations/min; ANOVA-RM with factor time (post-MVF D1 vs. pre-MVF D2), $F_{1,23} = 5.636$, $P = 0.026$; Fig. 2A], indicating offline improvements

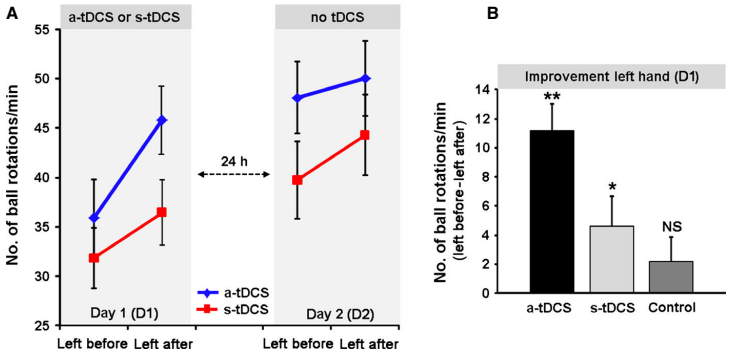

FIG. 2. Effect of a-tDCS or s-tDCS on motor performance of the left (untrained) hand. (A) Number of ball rotations/min (mean ± standard error of the mean) in the left (untrained) hand before (pre-MVF) and after MVF (post-MVF) for participants who received either a-tDCS or s-tDCS on D1 and D2. Note that baseline performance on D1 (left before) did not differ between groups. However, MVF resulted in significant performance improvements of the untrained hand in both groups. Interestingly, 20 min of a-tDCS resulted in superior performance improvements relative to s-tDCS. Performance of the left hand was retested on D2 (left before). Both groups retained the performance improvements from D1, and showed some additional behavioral gains. However, only the s-tDCS group showed further performance improvement of the untrained hand after MVF on D2 (left after). (B) Absolute performance improvements of the left hand on D1. a-tDCS in combination with MVF resulted in superior performance improvements relative to s-tDCS. However, a control experiment revealed that a-tDCS without MVF/training (control) did not result in significant behavioral gains. $^{**}P < 0.001$; $^{*}P < 0.05$. NS, non-significant. For details, see text.

© 2015 Federation of European Neuroscience Societies and John Wiley & Sons Ltd

TABLE 3. Performance of the right (trained) hand in the ball rotation task

	D1										D2									
	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10
a-tDCS	26.83 ± 4.10	31.00 ± 4.89	33.92 ± 4.64	37.08 ± 4.42	39.33 ± 4.92	39.75 ± 5.07	42.33 ± 4.71	41.58 ± 4.26	44.50 ± 3.52	46.00 ± 3.08	47.17 ± 4.25	48.58 ± 4.17	52.17 ± 4.70	50.33 ± 4.71	49.58 ± 4.44	51.83 ± 4.24	51.17 ± 3.50	52.58 ± 3.94	50.25 ± 3.85	51.00 ± 4.11
s-tDCS	21.15 ± 5.07	24.23 ± 5.63	27.08 ± 5.03	27.15 ± 4.83	27.85 ± 5.38	30.00 ± 5.36	31.85 ± 4.76	36.00 ± 5.37	35.62 ± 5.25	36.69 ± 4.95	34.92 ± 4.61	35.77 ± 4.57	37.54 ± 4.73	38.77 ± 4.84	38.85 ± 4.64	40.92 ± 5.23	39.92 ± 5.33	39.38 ± 4.86	42.00 ± 5.13	44.38 ± 5.38

Right-hand performance was assessed in 10 consecutive trials (R1–R10). During task performance on D1, participants received either a-tDCS or s-tDCS over the right M1. On D2, no tDCS was applied. Behavioral outcome measurements are the number of ball rotations/min in each 1-min trial (R1–R10; D1 and D2). For details, see text. Data are presented as mean ± standard error of the mean. Note that there were no significant differences between groups for right-hand performance ($P > 0.05$).

for the untrained hand in both groups, with no difference in retention between groups (ANOVA-RM: time × group, $F_{1,23} = 0.085$, $P = 0.773$; group, $F_{1,23} = 3.155$, $P = 0.089$). However, performance of the ball rotation task in combination with MVF on D2 resulted in a significant further improvement of the untrained hand in only the s-tDCS group (s-tDCS pre-MVF D2, 39.77 ± 3.91 ball rotations/min; s-tDCS post-MVF D2, 44.31 ± 4.08 ball rotations/min; paired-samples *t*-test, $t_{12} = -2.225$, $P = 0.006$), although there was a non-significant trend for further improvements in the a-tDCS group (a-tDCS pre-MVF D2, 48.08 ± 3.67 ball rotations/min; a-tDCS post-MVF D2, 50.00 ± 3.79 ball rotations/min; paired-samples *t*-test, $t_{11} = -1.390$, $P = 0.192$; Fig. 2A).

Performance of the right hand (D1)

There was no difference in baseline performance of the trained hand between groups (trial 1: a-tDCS, 26.83 ± 4.09 ball rotations/min; s-tDCS, 21.15 ± 4.85 ball rotations/min; independent-samples *t*-test, $t_{23} = 0.887$, $P = 0.384$). Interestingly, there was also no difference in performance gains between groups [ANOVA-RM: trial (trials 1–10) × group (a-tDCS and s-tDCS), $F_{9,207} = 68.151$, $P = 0.396$; group, $F_{1,23} = 1.822$, $P = 0.190$], indicating that a-tDCS over the right M1 selectively affected performance gains of the untrained hand, and did not seem to affect performance of the trained hand. Over the time course of learning (trials 1–10), performance of the trained hand improved on average by 19.17 ± 2.54 ball rotations/min in the a-tDCS group and by 15.54 ± 7.33 ball rotations/min in the s-tDCS group (independent-samples *t*-test, $t_{23} = 1.124$, $P = 0.273$; see also Table 3).

Retention test and performance of the right hand (D2)

Baseline performance of the trained hand on D2 (trial 1) did not differ from performance on trial 10 on D1 between groups [a-tDCS trial 10 D1, 46.00 ± 3.70 ball rotations/min; a-tDCS trial 1 D2, 47.17 ± 4.25 ball rotations/min; s-tDCS trial 10 D1, 36.69 ± 4.95 ball rotations/min; s-tDCS trial 1 D2, 34.92 ± 5.79 ball rotations/min; ANOVA-RM with factor time (D1 trial 10 vs. D2 trial 1), $F_{1,23} = 0.047$, $P = 0.830$]. However, both groups showed further performance improvements of the trained hand during motor training [ANOVA-RM with factor trial (trials 1–10), $F_{3.506,80.644} = 5.379$, $P = 0.001$], and there was no difference between groups (ANOVA-RM: trial × group, $F_{3.506,80.644} = 1.856$, $P = 0.135$; see also Table 3).

Control experiment (20 min of a-tDCS without MVF/motor training)

Twenty minutes of a-tDCS without MVF/motor training did not result in any overt behavioral gains of the untrained hand [D1, 28.73 ± 4.49 ball rotations/min (pre-a-tDCS) vs. 30.91 ± 4.41 ball rotations/min (post-a-tDCS); paired *t*-test, $t_{10} = -1.530$, $P = 0.157$].

Left-hand performance improvements on D1 differed significantly between the three groups [ANOVA with factors improvement on D1 and group (a-tDCS, s-tDCS, and control), $F_2 = 6.204$, $P = 0.005$]. There was no difference in performance improvement of the left hand between the s-tDCS group and participants who received a-tDCS without MVF/motor training (independent-samples *t*-test, $t_{22} = 0.9321$, $P = 0.362$). However, participants who received a-tDCS in combination with MVF showed superior behavioral gains to those of the control group (independent-samples *t*-test, $t_{21} = 3.801$, $P = 0.001$). These results provide compelling evidence that neither MVF nor a-tDCS alone is sufficient to induce the same amount of left-hand performance improvement as obtained with the combination of a-tDCS and MVF.

© 2015 Federation of European Neuroscience Societies and John Wiley & Sons Ltd

On D2, participants who received a-tDCS without MVF/motor training also showed significant behavioral gains of the untrained hand when performance was re-evaluated after a 20-min rest period [D2: 34.00 ± 3.79 ball rotations/min (pre-a-tDCS) vs. 38.36 ± 5.18 (post-a-tDCS) ball rotations/min]. On D2, however, there were no differences in performance gains of the left hand between groups on D2 [ANOVA with factors improvement and group (a-tDCS, s-tDCS, and controls), $F_2 = 0.908$, $P = 0.418$].

Discussion

The aim of the present study was to investigate the effect of MVF in conjunction with a-tDCS as an adjuvant tool to augment motor behavior in older adults. In this proof-of-concept study, we provide novel evidence that application of a-tDCS over the right M1 can further enhance MVF-induced performance improvements of the left (untrained) hand (D1). However, no such effect could be observed on D2. Interestingly, performance of the right (trained) hand was not affected by tDCS, indicating the local specificity of a-tDCS-induced performance gains. Furthermore, in an additional control experiment, 20 min of a-tDCS without MVF and motor learning did not affect performance of the untrained hand, indicating that a-tDCS alone was not sufficient to provide any performance gains.

Motor learning and aging

Previous studies have shown that there is a gradual deterioration of the neuromuscular system in the elderly, affecting movement execution of everyday activities (Tucker *et al.*, 2008). This decline is typically associated with an age-related decrease in the functionality of upper-limb extremities (Seidler *et al.*, 2002). However, several previous studies have indicated that such age-related behavioral alterations are not irreversible, but are subject to amelioration by the use of specific training/motor learning paradigms [for reviews, see Lustig *et al.* (2009) and Seidler *et al.* (2010)]. Interestingly, the outcome of such training interventions seems to depend greatly on parameters such as task complexity and duration (Onushko *et al.*, 2014), as well as on cognitive functions such as attention, genetic predisposition, and/or lifestyle factors in general (Cai *et al.*, 2014). For example, Boyd *et al.* (2008) reported that older adults show impaired motor sequence learning as compared with young and middle-aged adults (Boyd *et al.*, 2008). On the other hand, older adults seem to perform equally well as their younger peers in a visuomotor adaptation task (Roller *et al.*, 2002). Similar results have been obtained in a complex juggling task (Voelcker-Rehage & Willimczik, 2006). Seidler (2006) demonstrated that older adults show preserved motor sequence learning but reduced motor adaptation abilities as compared with young adults (Seidler, 2006). Hence, these findings point towards the development of adjuvant strategies to counteract the age-related decline in motor function. In the present study, participants performed repetitive motor training of the right hand while MVF was provided. We showed that 20 min of right-hand motor training, combined with MVF, improved not only the performance of the right (trained) hand, but also the performance of the left (untrained) hand, with behavioral improvements that were retained for at least 24 h.

MVF – mechanisms of action

One interesting feature of MVF is that only one hand needs to be actively trained to provide performance improvements of both the trained hand and stationary (untrained) hand (Nojima *et al.*, 2012, 2013). However, similar behavioral findings have been observed without the use of MVF, raising the possibility that performance improvements of the untrained hand do not result from MVF in particular, but might be related to a phenomenon called intermanual transfer (Perez *et al.*, 2008; Camus *et al.*, 2009; Kwon *et al.*, 2013). Interestingly, a control experiment performed by Nojima *et al.* (2012) revealed that motor training in the ball-rotation task alone (without MVF) did not result in overt behavioral changes to the untrained hand. Hence, it seems unlikely that intermanual transfer is responsible for left-hand performance improvements in a ball rotation task when MVF is applied. Furthermore, the neural mechanisms mediating intermanual transfer seem to be different from those responsible for MVF-induced performance alterations. For example, it has been shown that intermanual transfer predominantly relies on learning-related alterations in both intracortical and interhemispheric inhibition (Perez *et al.*, 2007; Camus *et al.*, 2009). On the other hand, MVF-induced behavioral gains were not associated with such modulations within and between M1s (Nojima *et al.*, 2012). However, after MVF, a focal increase in excitation within the untrained M1 could be observed that directly correlated with behavioral improvements of the untrained hand. These results indicate that MVF leads to an increase in M1 plasticity without modulating the interhemispheric communication between both M1s.

In contrast to the findings of Nojima *et al.* (2012), a recent study indicated that training of a finger-tapping task based on MVF is, in fact, capable of influencing transcallosal information processing (Avanzino *et al.*, 2014). However, it is important to keep in mind that the study of Avanzino *et al.* (2014) used a behavioral task that was different not only in complexity but also in the required hand movements from that used in the present study, and might therefore have induced different neuroplastic alterations in the M1.

Even though we cannot exclude the possibility that training-related alterations in transcallosal pathways could indeed be involved in the observed behavioral effects, a study in patients with callosal disconnection (Nojima *et al.*, 2013) showed that they preserved the capability for MVF-induced behavioral gains in the untrained hand, indicating that the performance improvements seen in the ball rotation task do not necessarily rely on altered interhemispheric communication between M1s. Therefore, other neural mechanisms may be responsible for the observed behavioral effects as well. In fact, there is preliminary evidence that motor-related brain regions such as the dorsal and ventral premotor cortex might play a pivotal role in mediating MVF-induced performance changes in the untrained hand (Hamzei *et al.*, 2012; Läppchen *et al.*, 2014). Interestingly, however, when the dorsal premotor cortex was repeatedly stimulated by means of intermittent theta burst stimulation, a specific form of NIBS that upregulates excitability, performance improvements of the untrained hand were less pronounced than those in the sham group (Läppchen *et al.*, 2014). On the other hand, downregulation of excitation in the M1 disrupted MVF-induced behavioral gains, suggesting that the M1 might play a crucial role in mediating behavioral changes of the untrained hand (Nojima *et al.*, 2012). Our results further support the role of the M1 by showing that upregulation of the M1 in the elderly resulted in superior behavioral changes relative to sham stimulation. More remarkable was the finding that a-tDCS application without MVF/motor training did not drive behavioral gains of the untrained hand. These results indicate that upregulation of M1 excitability alone is not sufficient to change motor performance in the elderly.

© 2015 Federation of European Neuroscience Societies and John Wiley & Sons Ltd

tDCS and modulation of motor plasticity in the elderly

It has been suggested that training-dependent plasticity plays a crucial role in the recovery of motor function after brain lesions and in response to motor (re)learning paradigms (Nudo *et al.*, 2001). However, contradictory findings regarding training-dependent plasticity in older adults have been reported. Whereas some studies have shown a reduced capacity for plasticity changes following motor learning (Sawaki *et al.*, 2003; Rogasch *et al.*, 2009), other studies have reported preserved brain plasticity over the lifespan (Cirillo *et al.*, 2010; Hinder *et al.*, 2013). In the present study, we provide indirect supportive evidence for the capacity of the aging brain to undergo training-dependent plasticity by showing that older adults had improved manual dexterity of both the trained hand and untrained hand even after short practice routines.

As several previous studies in young adults have shown beneficial effects of a-tDCS in combination with motor training [for reviews, see Reis *et al.* (2008) and Reis & Fritsch (2011)], it is reasonable to assume that such neuroplasticity-based interventions might constitute an interesting tool with which to slow down the age-related decline in motor function (Zimerman & Hummel, 2010). In fact, Hummel *et al.* (2010) provided preliminary evidence that a single application of a-tDCS in older adults improved hand function in a task that mimics activities of daily living. Similar findings have been obtained for dexterous grasping (Parikh & Cole, 2014), motor sequence learning (Zimerman *et al.*, 2013), and visuomotor tracking (Goodwill *et al.*, 2013). Our findings are in line with such proof-of-concept studies in the elderly, as we demonstrated that MVF-induced performance improvements could be further enhanced by concurrent a-tDCS application.

Even though these studies clearly indicate a positive effect of a-tDCS in augmenting motor skill learning, there are still many open questions regarding its application in the context of aging research. For example, it still needs to be determined how to maximise the beneficial effect of a-tDCS with respect to the duration and actual onset of stimulation, e.g. before, during or after motor skill learning. Preliminary evidence from a recent study indicates that there might be a delayed excitability change in response to a-tDCS in older adults as compared with their younger peers. On the basis of these findings, the authors argued that a-tDCS in older adults should be applied prior to motor skill learning in order to match the best time point for plasticity induction and thereby maximise the outcome of a-tDCS at a behavioral level (Fujiyama *et al.*, 2014). In the present study, we applied a-tDCS concurrently with a motor learning paradigm. Hence, it is reasonable to assume that application of a-tDCS before MVF might yield even more prominent behavioral effects, an issue that needs further clarification in future studies. Apart from these open questions, 20 min of a-tDCS without MVF and/or motor learning did not result in any overt behavioral gains of the untrained hand (control experiment). At first glance, this finding seems to be surprising, as previous studies have shown that application of a-tDCS over the M1 results in excitability changes not only in young adults (Nitsche & Paulus, 2000; Lang *et al.*, 2005) but also in old adults (Goodwill *et al.*, 2013; Fujiyama *et al.*, 2014), and that these functional alterations can, in turn, translate into behavioral alterations. However, t-DCS-induced excitability changes may not necessarily translate into behavioral gains (Boggio *et al.*, 2006; Heise *et al.*, 2014). In fact, it has been suggested that tDCS-induced behavioral gains are highly dependent on the nature of the task performed (Leite *et al.*, 2011), stimulation duration, genetic predisposition, age, and other (unknown) determinants [for a review, see Ridding & Ziemann (2010)]. On the basis of our findings, we propose, even though it was not explicitly tested in our study, that 20 min of a-tDCS results in excitability changes within the untrained M1, although these are not sufficient to drive behavioral gains of the untrained hand. However, when a-tDCS is combined with MVF, which itself has been shown to induce transient excitability changes within the untrained hand (Nojima *et al.*, 2012), the excitability changes are potentiated, and finally result in significant behavioral gains (Fig. 2). Further studies need to be performed to unravel the exact underlying neural mechanisms, but it might be reasonable to assume that gating mechanisms (Ziemann & Siebner, 2008) might play a prominent role in driving such behavioral alterations.

Limitations of the study

In the present study, we used behavioral measurements (number of ball rotations/min) as an indicator of upper-limb motor function in older adults. However, as we did not use any physiological measurements, such as transcranial magnetic stimulation or neuroimaging, to assess potential alterations in brain function as a result of motor skill learning and/or a-tDCS, we can only speculate about the underlying mechanisms responsible for the observed superior performance after a-tDCS in older individuals. Therefore, further studies should be conducted that combine neurophysiological assessments of brain excitation/inhibition and behavioral outcome measures.

Apart from these limitations, we have shown that the application of a-tDCS over the right M1 can further enhance MVF-induced performance improvements of the left (untrained) hand on D1, whereas no such effect was observed on D2. Hence, it is tempting to speculate that, owing to task complexity, a ceiling effect might have been reached in older individuals who received a-tDCS with MVF. However, we believe that this scenario is rather unlikely, as previous work showed that the beneficial effect of combining a-tDCS with MVF was still present on D2, at least in younger adults (von Rein *et al.*, 2015). These results indicate age-related differences in the capacity for NIBS-induced behavioral changes and/or neuroplastic alterations. In fact, previous studies demonstrated that older individuals showed reduced responsiveness to NIBS as compared with their younger peers (Muller-Dahlhaus *et al.*, 2008; Ridding & Ziemann, 2010). The reduced responsiveness to NIBS over the lifespan might explain the lack of effects seen on D2. However, this does not explain why older individuals who received a-tDCS on D1 did not show significant additive learning effects on D2 as compared with individuals receiving s-tDCS. This, at first sight unexpected, finding certainly deserves further investigation in future studies. In a similar vein, it is also interesting that we did not see beneficial effects of a-tDCS on retention of left-hand performance (D2). However, previous studies have indicated that behavioral and neural tDCS effects are highly variable between individuals, and might differ dramatically, depending on the respective task/learning paradigm used. For example, Saucedo Marquez *et al.* (2013) showed that tDCS might not necessarily affect learning or retention in a similar way. They found that, whereas a-tDCS had a beneficial effect on learning in a sequential finger-tapping task, an isometric force task was not affected by the same intervention. Instead, a-tDCS only had an effect on retention (Saucedo Marquez *et al.*, 2013). Also here, the interpretation of these findings seems to be difficult, but they might be related to specific task characteristics and/or individual determinants that might affect the outcome of tDCS (Ridding & Ziemann, 2010).Nevertheless, given the fact that the outcome of motor training can be further increased with repeated sessions of tDCS (Reis *et al.*, 2009), it is reasonable to assume that multiple days of MVF in conjunction with a-tDCS in older individuals might optimise/

© 2015 Federation of European Neuroscience Societies and John Wiley & Sons Ltd

stabilise the outcome of such intervention. If true, this finding might also be relevant for future clinical studies that aim to improve the outcome of neurorehabilitation in patients suffering from unimanual motor impairements.

Abbreviations

a-tDCS, anodal transcranial direct current stimulation; M1, primary motor cortex; MMSE, Mini Mental State Examination; MVF, mirror visual feedback; NIBS, non-invasive brain stimulation; s-tDCS, sham transcranial direct current stimulation; tDCS, transcranial direct current stimulation.

References

Altschuler, E.L., Wisdom, S.B., Stone, L., Foster, C., Galasko, D., Llewellyn, D.M. & Ramachandran, V.S. (1999) Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet*, **353**, 2035–2036.

Avanzino, L., Raffo, A., Pelosin, E., Ogliastro, C., Marchese, R., Ruggeri, P. & Abbruzzese, G. (2014) Training based on mirror visual feedback influences transcallosal communication. *Eur. J. Neurosci.*, **40**, 2581–2588.

Boggio, P.S., Castro, L.O., Savagim, E.A., Braite, R., Cruz, V.C., Rocha, R.R., Rigonatti, S.P., Silva, M.T. & Fregni, F. (2006) Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci. Lett.*, **404**, 232–236.

Boyd, L.A., Vidoni, E.D. & Siengsukon, C.F. (2008) Multidimensional motor sequence learning is impaired in older but not younger or middle-aged adults. *Phys. Ther.*, **88**, 351–362.

Cabeza, R. (2001) Cognitive neuroscience of aging: contributions of functional neuroimaging. *Scand. J. Psychol.*, **42**, 277–286.

Cai, L., Chan, J.S., Yan, J.H. & Peng, K. (2014) Brain plasticity and motor practice in cognitive aging. *Front. Aging Neurosci.*, **6**, 31.

Camus, M., Ragert, P., Vandermeeren, Y. & Cohen, L.G. (2009) Mechanisms controlling motor output to a transfer hand after learning a sequential pinch force skill with the opposite hand. *Clin. Neurophysiol.*, **120**, 1859–1865.

Cirillo, J., Rogasch, N.C. & Semmler, J.G. (2010) Hemispheric differences in use-dependent corticomotor plasticity in young and old adults. *Exp. Brain Res.*, **205**, 57–68.

Coubard, O.A., Ferrufino, L., Nonaka, T., Zelada, O., Bril, B. & Dietrich, G. (2014) One month of contemporary dance modulates fractal posture in aging. *Front. Aging Neurosci.*, **6**, 17.

Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. (1975) 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat. Res.*, **12**, 189–198.

Fujiyama, H., Hyde, J., Hinder, M.R., Kim, S.J., McCormack, G.H., Vickers, J.C. & Summers, J.J. (2014) Delayed plastic responses to anodal tDCS in older adults. *Front. Aging Neurosci.*, **6**, 115.

Goodwill, A.M., Reynolds, J., Daly, R.M. & Kidgell, D.J. (2013) Formation of cortical plasticity in older adults following tDCS and motor training. *Front. Aging Neurosci.*, **5**, 87.

Hamzei, F., Lappchen, C.H., Glauche, V., Mader, I., Rijntjes, M. & Weiller, C. (2012) Functional plasticity induced by mirror training: the mirror as the element connecting both hands to one hemisphere. *Neurorehab. Neural Re.*, **26**, 484–496.

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.

Heise, K.F., Niehoff, M., Feldheim, J.F., Liuzzi, G., Gerloff, C. & Hummel, F.C. (2014) Differential behavioral and physiological effects of anodal transcranial direct current stimulation in healthy adults of younger and older age. *Front. Aging Neurosci.*, **6**, 146.

Hinder, M.R., Carroll, T.J. & Summers, J.J. (2013) Inter-limb transfer of ballistic motor skill following non-dominant limb training in young and older adults. *Exp. Brain Res.*, **227**, 19–29.

Hummel, F.C., Heise, K., Celnik, P., Floel, A., Gerloff, C. & Cohen, L.G. (2010) Facilitating skilled right hand motor function in older subjects by anodal polarization over the left primary motor cortex. *Neurobiol. Aging*, **31**, 2160–2168.

Kaminski, E., Hoff, M., Sehm, B., Taubert, M., Conde, V., Steele, C.J., Villringer, A. & Ragert, P. (2013) Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) during complex whole body motor skill learning. *Neurosci. Lett.*, **552**, 76–80.

Kattenstroth, J.C., Kolankowska, I., Kalisch, T. & Dinse, H.R. (2010) Superior sensory, motor, and cognitive performance in elderly individuals with multi-year dancing activities. *Front. Aging Neurosci.*, **2**, 1–9.

King, B.R., Fogel, S.M., Albouy, G. & Doyon, J. (2013) Neural correlates of the age-related changes in motor sequence learning and motor adaptation in older adults. *Front. Hum. Neurosci.*, **7**, 142.

Kwon, Y.H., Kwon, J.W. & Park, J.W. (2013) Changes in brain activation patterns according to cross-training effect in serial reaction time task: a functional MRI study. *Neural Regen. Res.*, **8**, 639–646.

Lang, N., Siebner, H.R., Ward, N.S., Lee, L., Nitsche, M.A., Paulus, W., Rothwell, J.C., Lemon, R.N. & Frackowiak, R.S. (2005) How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur. J. Neurosci.*, **22**, 495–504.

Läppchen, C.H., Ringer, T., Blessin, J., Schulz, K., Seidel, G., Lange, R. & Hamzei, F. (2014) Daily iTBS worsens hand motor training – a combined TMS, fMRI and mirror training study. *NeuroImage*, **107**, 257–265.

Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F. & Goncalves, O.F. (2011) Task-specific effects of tDCS-induced cortical excitability changes on cognitive and motor sequence set shifting performance. *PLoS One*, **6**, e24140.

Lustig, C., Shah, P., Seidler, R. & Reuter-Lorenz, P.A. (2009) Aging, training, and the brain: a review and future directions. *Neuropsychol. Rev.*, **19**, 504–522.

Maillot, P., Perrot, A. & Hartley, A. (2012) Effects of interactive physical-activity video-game training on physical and cognitive function in older adults. *Psychol. Aging*, **27**, 589–600.

Mayka, M.A., Corcos, D.M., Leurgans, S.E. & Vaillancourt, D.E. (2006) Three-dimensional locations and boundaries of motor and premotor cortices as defined by functional brain imaging: a meta-analysis. *NeuroImage*, **31**, 1453–1474.

Moseley, G.L. (2004) Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain*, **108**, 192–198.

Muller-Dahlhaus, J.F., Orekhov, Y., Liu, Y. & Ziemann, U. (2008) Inter-individual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp. Brain Res.*, **187**, 467–475.

Nicholson, V.P., McKean, M., Lowe, J., Fawcett, C. & Burkett, B. (2014) Six weeks of unsupervised Nintendo Wii Fit Gaming is effective at improving balance in independent older adults. *J. Aging Phys. Activ.*, **23**, 153–158.

Nitsche, M.A. & Paulus, W. (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol.*, **527**(Pt 3), 633–639.

Nitsche, M.A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W. & Tergau, F. (2003) Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J. Cognitive Neurosci.*, **15**, 619–626.

Nojima, I., Mima, T., Koganemaru, S., Thabit, M.N., Fukuyama, H. & Kawamata, T. (2012) Human motor plasticity induced by mirror visual feedback. *J. Neurosci.*, **32**, 1293–1300.

Nojima, I., Oga, T., Fukuyama, H., Kawamata, T. & Mima, T. (2013) Mirror visual feedback can induce motor learning in patients with callosal disconnection. *Exp. Brain Res.*, **227**, 79–83.

Nudo, R.J., Plautz, E.J. & Frost, S.B. (2001) Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve*, **24**, 1000–1019.

Oldfield, R.C. (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, **9**, 97–113.

Onushko, T., Kim, C. & Christou, E.A. (2014) Reducing task difficulty during practice improves motor learning in older adults. *Exp. Gerontol.*, **57C**, 168–174.

Parikh, P.J. & Cole, K.J. (2014) Effects of transcranial direct current stimulation in combination with motor practice on dexterous grasping and manipulation in healthy older adults. *Physiol. Rep.*, **2**, e00255.

Perez, M.A., Wise, S.P., Willingham, D.T. & Cohen, L.G. (2007) Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge. *J. Neurosci.*, **27**, 1045–1053.

Perez, M.A., Tanaka, S., Wise, S.P., Willingham, D.T. & Cohen, L.G. (2008) Time-specific contribution of the supplementary motor area to intermanual transfer of procedural knowledge. *J. Neurosci.*, **28**, 9664–9669.

Ramachandran, V.S. & Rogers-Ramachandran, D. (1996) Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Philos. T. Roy. Soc. B.*, **263**, 377–386.

von Rein, E., Hoff, M., Kaminski, E., Sehm, B., Steele, C.J., Villringer, A. & Ragert, P. (2015) Improving motor performance without training: the

© 2015 Federation of European Neuroscience Societies and John Wiley & Sons Ltd

effect of combining mirror visual feedback with transcranial direct current stimulation. *J. Neurophysiol.*, **113**, 2383–2389.
Reis, J. & Fritsch, B. (2011) Modulation of motor performance and motor learning by transcranial direct current stimulation. *Curr. Opin. Neurol.*, **24**, 590–596.
Reis, J., Robertson, E.M., Krakauer, J.W., Rothwell, J., Marshall, L., Gerloff, C., Wassermann, E.M., Pascual-Leone, A., Hummel, F., Celnik, P.A., Classen, J., Floel, A., Ziemann, U., Paulus, W., Siebner, H.R., Born, J. & Cohen, L.G. (2008) Consensus: can transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation enhance motor learning and memory formation? *Brain Stimul.*, **1**, 363–369.
Reis, J., Schambra, H.M., Cohen, L.G., Buch, E.R., Fritsch, B., Zarahn, E., Celnik, P.A. & Krakauer, J.W. (2009) Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 1590–1595.
Ridding, M.C. & Ziemann, U. (2010) Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J. Physiol.*, **588**, 2291–2304.
Rogasch, N.C., Dartnall, T.J., Cirillo, J., Nordstrom, M.A. & Semmler, J.G. (2009) Corticomotor plasticity and learning of a ballistic thumb training task are diminished in older adults. *J. Appl. Physiol.*, **107**, 1874–1883.
Roller, C.A., Cohen, H.S., Kimball, K.T. & Bloomberg, J.J. (2002) Effects of normal aging on visuo-motor plasticity. *Neurobiol. Aging*, **23**, 117–123.
Saucedo Marquez, C.M., Zhang, X., Swinnen, S.P., Meesen, R. & Wenderoth, N. (2013) Task-specific effect of transcranial direct current stimulation on motor learning. *Front. Hum. Neurosci.*, **7**, 333.
Sawaki, L., Yaseen, Z., Kopylev, L. & Cohen, L.G. (2003) Age-dependent changes in the ability to encode a novel elementary motor memory. *Ann. Neurol.*, **53**, 521–524.
Seidler, R.D. (2006) Differential effects of age on sequence learning and sensorimotor adaptation. *Brain Res. Bull.*, **70**, 337–346.
Seidler, R.D., Alberts, J.L. & Stelmach, G.E. (2002) Changes in multi-joint performance with age. *Motor Control*, **6**, 19–31.
Seidler, R.D., Bernard, J.A., Burutolu, T.B., Fling, B.W., Gordon, M.T., Gwin, J.T., Kwak, Y. & Lipps, D.B. (2010) Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci. Biobehav. R.*, **34**, 721–733.
Tucker, M.G., Kavanagh, J.J., Barrett, R.S. & Morrison, S. (2008) Age-related differences in postural reaction time and coordination during voluntary sway movements. *Hum. Movement Sci.*, **27**, 728–737.
Voelcker-Rehage, C. & Willimczik, K. (2006) Motor plasticity in a juggling task in older adults – a developmental study. *Age Ageing*, **35**, 422–427.
Witte, A.V., Kerti, L., Hermannstädter, H.M., Fiebach, J.B., Schreiber, S.J., Schuchardt, J.P., Hahn, A. & Flöel, A. (2013) Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cereb. Cortex*, **24**, 3059–3068.
Ziemann, U. & Siebner, H.R. (2008) Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimul.*, **1**, 60–66.
Zimerman, M. & Hummel, F.C. (2010) Non-invasive brain stimulation: enhancing motor and cognitive functions in healthy old subjects. *Front. Aging Neurosci.*, **2**, 149.
Zimerman, M., Nitsch, M., Giraux, P., Gerloff, C., Cohen, L.G. & Hummel, F.C. (2013) Neuroenhancement of the aging brain: restoring skill acquisition in old subjects. *Ann. Neurol.*, **73**, 10–15.

© 2015 Federation of European Neuroscience Societies and John Wiley & Sons Ltd

2.2.4. Explorativer Post-Hoc Vergleich der initialen Leistungsfähigkeit der linken und rechten Hand in der Ballrotationsaufgabe zwischen jungen und alten Probanden

Die Publikation basierte auf der Annahme, dass ältere Menschen ein Defizit in der Feinmotorik und im speziellen auch in der Ballrotationsaufgabe aufweisen. Um diesen Aspekt nachträglich zu unterstreichen, wurde ein explorativer post-hoc Vergleich mit jungen Probanden, basierend auf einer Publikation (von Rein *et al.*, 2015) unserer Arbeitsgruppe durchgeführt. Dabei wurde das Ausgangsniveau der linken und rechten Hand in der Ballrotationsaufgabe zwischen jungen (n=20, Alter=25,4±2,8 Jahre) und alten Probanden (n=25, Alter=66,48±5,13 Jahre) miteinander verglichen.

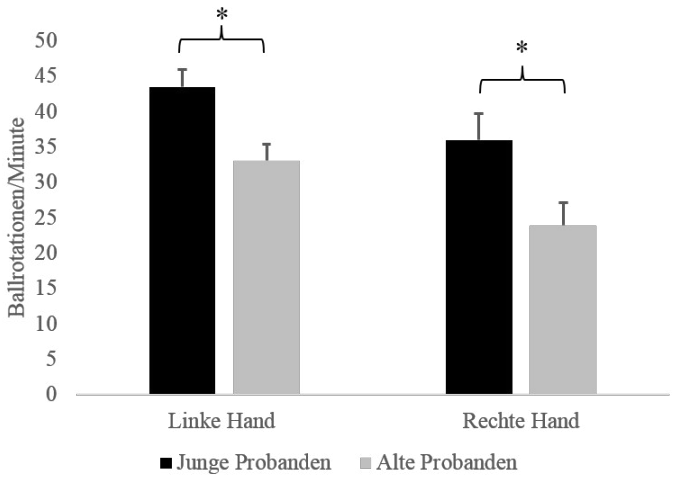

Abbildung 1. Initiale motorische Leistungsfähigkeit der linken und rechten Hand in der Ballrotationsaufgabe. Ein Vergleich zwischen jungen (n=20) und alten (n=25) Probanden. Die Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardfehler. *p<0,05. Die Daten der jungen Probanden wurden aus von Rein et al. 2015 übernommen.

Sowohl für die linke, als auch für die rechte Hand, zeigte sich bei alten Probanden eine signifikant verminderte Leistungsfähigkeit im Vergleich zu jungen Probanden (Linke Hand junge Probanden: 43,5±2,41 Ballrotationen/Minute, alte Probanden: 33,04±2,34 Ballrotationen/Minute, t_{43}=3,089, p=0,004; Rechte Hand junge Probanden: 36,0±3,74 Ballrotationen/Minute, alte Probanden: 23,88±3,19 Ballrotationen/Minuten, t_{43}=2,482, p=0,017, siehe Abbildung 1).

3. Kapitel – Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. rer. med.

Motorische Plastizität über die Lebensspanne
Untersuchungen zur Reduktion altersbedingter feinmotorischer Defizite durch motorisches Lernen und nicht-invasiver Hirnstimulation

eingereicht von Maike Hoff, M.Sc.
angefertigt am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig
Betreut von Prof. Dr. Arno Villringer & Prof. Patrick Ragert, PhD
Januar 2017

Publikationen, welche in der vorliegenden Dissertation enthalten sind:

Studie 1: **Switching between Hands in a serial reaction time task - a comparison between young and older adults**
Hoff et al., 2015 Frontiers in Aging Neuroscience

Studie 2: **Augmenting mirror visual feedback-induced performance improvements in older adults**
Hoff et al., 2015 European Journal of Neuroscience

3.1. Allgemeine Einleitung

Altersbedingte, progressive Verluste in Kognition, Perzeption und Sensomotorik haben zur Folge, dass alte Menschen im alltäglichen Leben einen Verlust an Selbstständigkeit erfahren können und potenziell auf externe Hilfe angewiesen sind (Roberts & Allen, 2016). Daher erscheint es notwendig, die kognitiven und sensomotorischen Entwicklungen über die Lebensspanne hinweg zu erforschen und zu quantifizieren, um mögliche Trainingsmethoden entwickeln zu können, welche dem kognitiven und sensomotorischen Verfall entgegenwirken.

3.2. Zusammenfassung Studie 1

Das Ziel der ersten Studie war es, die bimanuellen Fertigkeiten und deren Trainierbarkeit von jungen und alten Menschen zu vergleichen, um somit weitere Einblicke in die altersbedingten motorischen Veränderungen zu erlangen. Als Verhaltensparadigma diente dabei eine bimanuelle serielle Reaktionszeitaufgabe (SRTT).

Befunde „Globales Sequenzlernen“

Das Globale Sequenzlernen setzt sich aus der Gesamtreaktionszeit, welche benötigt wurde um die komplette Sequenz abzutippen, zusammen. Hier zeigte sich, dass ältere Probanden generell langsamere Reaktionszeiten (RZ) als junge Probanden aufwiesen. Dieser Befund spiegelt sich auch in der allgemeinen Literatur wieder. Mit steigendem Alter zeigt sich eine Ungenauigkeit in der Bewegungsausführung (Cai et al., 2014), welche oftmals verbunden ist mit generell langsameren Bewegungen (Morgan et al., 1994; Salthouse et al., 1996; Cuypers et al., 2013). Diese verlangsamten RZ bei älteren Menschen wurden jedoch größtenteils auf Defizite in der Funktion des Arbeitsgedächtnisses und der zentralen Reizverarbeitung zurückgeführt (Crossley and Hiscock, 1992; Briggs et al., 1999) und sind nicht zwangsläufig mit einer mangelnden Bewegungsausführung verbunden. Da sich die Defizite im sequentiellen Lernen bei alten Probanden vor allem bei einer höheren Aufgabenanforderung und in der Konsolidierung von bereits erlernten Bewegungsabfolgen zeigten, wird spekuliert, dass die Defizite ihren Ursprung nicht nur in der motorischen Ausführung, sondern vor allem in einer altersbedingten Reduktion von kognitiven Leistungen im Arbeits- und Langzeitgedächtnis haben (Salthouse, 1996; Howard *et al.*, 2004; Rieckmann & Backman, 2009). Um ausschließen zu können, dass die Befunde in der vorliegenden Studie durch eine rein motorische Verlangsamung bei den alten Probanden hervorgerufen werden, wurden die Daten für alle weiteren Analysen auf das Ausgangsniveau normalisiert. Bei diesen Analysen zeigten sich interessanterweise keine Unterschiede in der

Lernrate zwischen jungen und alten Probanden. Allerdings zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen im Sequenz-spezifischen Lernen. Hier wiesen die jüngeren Probanden einen deutlich höheren Anteil auf als die älteren Probanden.

Befunde bimanuelle Koordination

Die bimanuelle Koordination wurde in einem Parameter erfasst, welcher die sogenannten „Switch Costs" berechnet. Diese beschreiben den Effekt, dass Probanden generell langsamere RZ aufweisen, wenn sie innerhalb der Sequenz für den folgenden Tastendruck die Hände wechseln müssen, im Vergleich zu einem Wechsel innerhalb der gleichen Hand. Dieses Phänomen spiegelte sich auch in den Daten der vorliegenden Studie wieder. Sowohl junge, als auch alte Probanden zeigten die typischen, langsameren RZ bei einem Wechsel zwischen den Händen, im Vergleich zu einem Wechsel innerhalb einer Hand. Wie erwartet zeigten die älteren Probanden jedoch ein größeres bimanuelles Defizit im Vergleich zu jungen Probanden, welches insbesondere zu Beginn des Trainings sichtbar war. Bemerkenswerterweise konnten wir bereits am zweiten Trainingstag, welcher 7 Tage nach dem ersten Trainingstag stattfand, keine Unterschiede in der Behaltensleistung dieser erlernten Reduktion in den „Switch Costs" zwischen den Gruppen feststellen.

Ebenso zeigte sich, dass explizites Wissen über die Bewegungsabfolge größere Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis stellt und somit ältere Probanden vor allem in der expliziten Version von SRTTs auf zusätzliche neuronale Ressourcen angewiesen sind (Bo *et al.*, 2009). Somit könnten eine geringere Leistung des Arbeitsgedächtnisses von alten Menschen das Erlernen von expliziten Bewegungsabfolgen behindern (Bo *et al.*, 2009). Diese Untersuchungsergebnisse werden auch durch die Befunde in der vorliegenden Arbeit unterstützt.

Obwohl nicht Gegenstand dieser vorliegenden Arbeit, stellt sich dem Leser die Frage, was die zu Grunde liegenden Mechanismen für das zu Stande kommen der „Switch Costs" sind. Als neuronales Erklärungsmodell für die generelle Verlangsamung der RZ bei einem Wechsel zwischen den Händen könnte potentiell die Funktion des Corpus Callosum (CC) eine wichtige Rolle spielen, da diese Hirnstruktur beide Hirnhälften miteinander verbindet und somit die Kommunikation beider Hemisphären reguliert (Takeuchi *et al.*, 2012). Diese Annahme bestätigen Serbruyns und Kollegen (2013) indirekt, da sie zeigen konnten, dass bimanuelle Fingertippaufgaben, Reaktionszeitaufgaben und visuell-motorische Folgeaufgaben mit der Integrität der Faserbündel im CC, welche die prämotorischen Kortizes, die primären motorischen

Kortizes und die primären sensorischen Kortizes miteinander verbinden, assoziiert sind. Das bedeutet, dass auch hier, in Abhängigkeit der Aufgabenstellung und der Integrität von unterschiedlichen Subarealen des CC, altersbedingte Defizite in der bimanuellen Kontrolle aufgedeckt werden konnten (Serbruyns et al., 2013).

Schlussfolgerung Studie 1

In dieser ersten Studie konnte somit gezeigt werden, dass ein kurzzeitiges bimanuelles Training die bilaterale Kontrolle zwischen den Händen bei alten Menschen verbessern kann und sie am zweiten Trainingstag sogar auf einem Niveau vergleichbar mit dem von jungen Probanden agieren können. Daraus können wir ableiten, dass ältere Probanden, zumindest in der getesteten bimanuellen SRTT, gute Reservekapazitäten in Bezug auf feinmotorisches Lernen aufweisen.

3.3. Zusammenfassung Studie 2

Ziel der zweiten Studie war es, zu untersuchen, ob die transkranielle Gleichstromstimulation (englisch: transcranial direct current stimulation, tDCS in) Kombination mit einem unimanuellen motorischen Lernparadigma eingesetzt werden kann, um die Leistungsfähigkeit der trainierten, als auch der untrainierten Hand bei gesunden alten Menschen zu optimieren. Mit Hilfe der tDCS konnte bereits gezeigt werden, dass diese in Kombination mit unterschiedlichen (fein-) motorischen Aufgaben den Erwerb und auch die Konsolidierung der Lernleistung bei alten Menschen verbessern kann (Hummel *et al.*, 2010; Zimerman *et al.*, 2013; Zimerman *et al.*, 2014). Als Lernparadigma wurde in der vorliegenden Arbeit eine Ballrotationsaufgabe unter visuellem Spiegelfeedback eingesetzt. Frühere Befunde weisen darauf hin, dass das visuelle Spiegelfeedback genutzt werden kann um eine Funktionssteigerung, auch in nicht direkt trainierten Gliedmaßen, hervorzurufen (Nojima *et al.*, 2012). So wird es beispielsweise bereits erfolgreich in der Schlaganfallrehabilitation, sowie zur Behandlung von unterschiedlichen neuropathologischen Schmerzsyndromen und bei Phantomschmerzen nach Amputationen von Gliedmaßen eingesetzt (Altschuler *et al.*, 1999; Ramachandran & Altschuler, 2009). Im speziellen sollte überprüft werden, ob die Kombination aus tDCS und visuellem Spiegelfeedback Training auch bei alten Menschen eingesetzt werden kann um die motorische Leistungsfähigkeit der nicht-trainierten Hand im Vergleich zu einer Scheinstimulation zu optimieren.

Befunde visuelles Spiegelfeedback und tDCS

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass visuelles Spiegelfeedback auch bei älteren Probanden zu einer Funktionssteigerung in der linken, untrainierten Hand führt. Dies wird deutlich am

Beispiel der Kontrollgruppe, welche eine Scheinstimulation erhielt und doch eine signifikante Steigerung in der Funktion der linken Hand nach Spiegelfeedback Training mit der rechten Hand vorweisen konnte. Dieser Befund ist in Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen im Bereich des Spiegelfeedback Trainings, welche konsistent eine Funktionssteigerung zeigten (Altschuler *et al.*, 1999; Nojima *et al.*, 2012; von Rein *et al.*, 2015). Diese Funktionssteigerung wurde vor allem mit neuroplastischen Veränderungen in dem (untrainierten) primär motorischen Kortex (M1) in Verbindung gesetzt (Nojima *et al.*, 2012; Nojima *et al.*, 2013). Interessanterweise konnte die vorliegende Studie aber auch erstmals zeigen, dass anodale tDCS über dem rechten (untrainierten) M1 zu einer additiven Funktionssteigerung in der linken Hand führt. Hier zeigte sich, dass die Verbesserung bei diesen Probanden doppelt so hoch war wie bei denjenigen, die lediglich eine Scheinstimulation erhielten. Allerdings konnten keine Effekte der tDCS auf die rechte (trainierte) Hand festgestellt werden, was impliziert, dass die tDCS nur lokal auf den rechten M1 eingewirkt hat und somit zu der Funktionssteigerung in der linken (untrainierten) Hand beigetragen hat. Interessanterweise zeigten Probanden in einer weiteren Kontrollgruppe, welche weder ein Training mit der rechten Hand noch visuelles Spiegelfeedback erhielt, diesen Effekt nicht. Dies gab uns einen weiteren Hinweis, dass Erregbarkeitsveränderungen in M1 allein nicht ausreichend sind, um eine Steigerung des kontralateralen Transfers hervorzurufen.

3.4. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Dissertation konnte gezeigt werden, dass sowohl ein kurzzeitiges bi-, als auch unimanuelles Training ausreicht um die Handfunktion auch im hohen Alter kurzfristig zu verbessern. Bei unimanuellem Training weisen vermehrt Studien darauf hin, dass nicht nur die trainierte, sondern auch die untrainierte Hand eine Funktionssteigerung aufweist. In der vorliegenden Arbeit

konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von tDCS und unimanuellem Training die Leistungsfähigkeit zusätzlich steigern kann. Es wäre nun weiterhin interessant, diese Konzepte auch in längerfristige Funktionssteigerungen und somit in einen größeren Nutzen für die Prävention und Rehabilitation von sowohl altersbedingten, als auch durch neurodegenerative Krankheiten hervorgerufenen sensomotorischen Defiziten umzusetzen. Dies könnte beispielsweise in Folgestudien, welche sowohl höherfrequente Trainingsregimes als auch eine repetitive Applikation der tDCS über mehrere Tage bei älteren Probanden anwenden, weiter erforscht werden.

Literaturverzeichnis

Altschuler, E.L., Wisdom, S.B., Stone, L., Foster, C., Galasko, D., Llewellyn, D.M.E. & Ramachandran, V.S. (1999) Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet*, **353**, 2035-2036.

Andres, F.G., Mima, T., Schulman, A.E., Dichgans, J., Hallett, M. & Gerloff, C. (1999) Functional coupling of human cortical sensorimotor areas during bimanual skill acquisition. *Brain*, **122**, 855-870.

Antal, A., Nitsche, M.A., Kincses, T.Z., Kruse, W., Hoffmann, K.P. & Paulus, W. (2004) Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci*, **19**, 2888-2892.

Ballard, J. (2010) Forgetfulness and older adults: concept analysis. *J Adv Nurs*, **66**, 1409-1419.

Bartzokis, G., Sultzer, D., Lu, P.H., Neuchterlein, K.H., Mintz, J. & Cummings, J.L. (2004) Heterogeneous age-related breakdown of white matter structural integrity: implications for cortical "disconnection" in aging and Alzheimer's diesase. *Neurobiol Aging*, **25**, 843-851.

Behrens, T. & Johansen-Berg, H. (2009) Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In vivo Neuroanatomy Preface. *Diffusion Mri: From Quantitative Measurement to in Vivo Neuroanatomy*, Xi-Xi.

Bennett, I.J., Howard, J.H. & Howard, D.V. (2007) Age-related differences in implicit learning of subtle third-order sequential structure. *J Gerontol B-Psychol*, **62**, P98-P103.

Bennett, I.J. & Madden, D.J. (2014) Disconnected Aging: Cerebral White Matter Integrity and Age-Related Differences in Cognition. *Neuroscience*, **276**, 187-205.

Berchicci, M., Lucci, G., Pesce, C., Spinelli, D. & Di Russo, F. (2012) Prefrontal hyperactivity in older people during motor planning. *Neuroimage*, **62**, 1750-1760.

Bernard, J.A., Peltier, S.J., Wiggins, J.L., Jaeggi, S.M., Buschkuehl, M., Fling, B.W., Kwak, Y., Jonides, J., Monk, C.S. & Seidler, R.D. (2013) Disrupted cortico-cerebellar connectivity in older adults. *Neuroimage*, **83**, 103-119.

Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A.L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A.P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A.R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R.H., Hampstead, B.M., Jankord, R., Kirton, A., Knotkova, H., Liebetanz, D., Liu, A., Loo, C., Nitsche, M.A., Reis, J., Richardson, J.D., Rotenberg, A., Turkeltaub, P.E. & Woods, A.J. (2016) Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*.

Bo, J., Borza, V. & Seidler, R.D. (2009) Age-related declines in visuospatial working memory correlate with deficits in explicit motor sequence learning. *J Neurophysiol*, **102**, 2744-2754.

Bolandzadeh, N., Davis, J.C., Tam, R., Handy, T.C. & Liu-Ambrose, T. (2012) The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review. *Bmc Neurol*, **12**.

Brown, R.M., Robertson, E.M. & Press, D.Z. (2009) Sequence Skill Acquisition and Off-Line Learning in Normal Aging. *Plos One*, **4**.

Brunoni, A.R., Nitsche, M.A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D.J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P.S. & Fregni, F. (2012) Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*, **5**, 175-195.

Cabeza, R. (2002) Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychol Aging*, **17**, 85-100.

Calautti, C., Serrati, C. & Baron, J.C. (2001) Effects of age on brain activation during auditory-cued thumb-to-index opposition: A positron emission tomography study. *Stroke*, **32**, 139-146.

Chen, R. (2000) Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve Suppl*, **9**, S26-32.

Colcombe, S.J., Kramer, A.F., Erickson, K.I. & Scalf, P. (2005) The implications of cortical recruitment and brain morphology for individual differences in inhibitory function in aging humans. *Psychol Aging*, **20**, 363-375.

Cuypers, K., Thijs, H., Duque, J., Swinnen, S.P., Levin, O. & Meesen, R.L. (2013) Age-related differences in corticospinal excitability during a choice reaction time task. *Age (Dordr)*, **35**, 1705-1719.

Daselaar, S.M., Veltman, D.J., Rombouts, S.A., Raaijmakers, J.G. & Jonker, C. (2003) Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain*, **126**, 43-56.

Dayan, E. & Cohen, L.G. (2011) Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, **72**, 443-454.

Dustman, R.E., Emmerson, R.Y. & Shearer, D.E. (1996) Life span changes in electrophysiological measures of inhibition. *Brain Cogn*, **30**, 109-126.

Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J.S., Heo, S., Alves, H., White, S.M., Wojcicki, T.R., Mailey, E., Vieira, V.J., Martin, S.A., Pence, B.D., Woods, J.A., McAuley, E. & Kramer, A.F. (2011) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **108**, 3017-3022.

Fraser, S.A., Li, K.Z. & Penhune, V.B. (2009) A comparison of motor skill learning and retention in younger and older adults. *Exp Brain Res*, **195**, 419-427.

Fujiyama, H., Garry, M.I., Levin, O., Swinnen, S.P. & Summers, J.J. (2009) Age-related differences in inhibitory processes during interlimb coordination. *Brain Res*, **1262**, 38-47.

Fujiyama, H., Hyde, J., Hinder, M.R., Kim, S.J., McCormack, G.H., Vickers, J.C. & Summers, J.J. (2014) Delayed plastic responses to anodal tDCS in older adults. *Front Aging Neurosci*, **6**, 115.

Gandiga, P.C., Hummel, F.C. & Cohen, L.G. (2006) Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, **117**, 845-850.

Goble, D.J., Coxon, J.P., Van Impe, A., De Vos, J., Wenderoth, N. & Swinnen, S.P. (2010) The Neural Control of Bimanual Movements in the Elderly: Brain Regions Exhibiting Age-Related Increases in Activity, Frequency-Induced Neural Modulation, and Task-Specific Compensatory Recruitment. *Hum Brain Mapp*, **31**, 1281-1295.

Goodwill, A.M., Reynolds, J., Daly, R.M. & Kidgell, D.J. (2013) Formation of cortical plasticity in older adults following tDCS and motor training. *Front Aging Neurosci*, **5**, 87.

Gooijers, J. & Swinnen, S.P. (2014) Interactions between brain structure and behavior: the corpus callosum and bimanual coordination. *Neurosci Biobehav Rev*, **43**, 1-19.

Hamzei, F., Lappchen, C.H., Glauche, V., Mader, I., Rijntjes, M. & Weiller, C. (2012) Functional plasticity induced by mirror training: the mirror as the element connecting both hands to one hemisphere. *Neurorehabil Neural Repair*, **26**, 484-496.

He, W., Goodkind, D. & Kowal, P. (2016) An Aging World: 2015. *U.S.Census Bureau, International Population Reports,P95,16-1*.

Hedman, A.M., van Haren, N.E.M., Schnack, H.G., Kahn, R.S. & Pol, H.E.H. (2012) Human brain changes across the life span: A review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*, **33**, 1987-2002.

Heuninckx, S., Debaere, F., Wenderoth, N., Verschueren, S. & Swinnen, S.P. (2004) Ipsilateral coordination deficits and central processing requirements associated with coordination as a function of aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, **59**, P225-232.

Heuninckx, S., Wenderoth, N., Debaere, F., Peeters, R. & Swinnen, S.P. (2005) Neural basis of aging: the penetration of cognition into action control. *J Neurosci*, **25**, 6787-6796.

Heuninckx, S., Wenderoth, N. & Swinnen, S.P. (2008) Systems neuroplasticity in the aging brain: recruiting additional neural resources for successful motor performance in elderly persons. *J Neurosci*, **28**, 91-99.

Hinder, M.R., Fujiyama, H. & Summers, J.J. (2012) Premotor-motor interhemispheric inhibition is released during movement initiation in older but not young adults. *Plos One*, **7**, e52573.

Howard, D.V., Howard, J.H., Japikse, K., DiYanni, C., Thompson, A. & Somberg, R. (2004) Implicit sequence learning: Effects of level of structure, adult age, and extended practice. *Psychol Aging*, **19**, 79-92.

Hoy, K.E., Fitzgerald, P.B., Bradshaw, J.L., Armatas, C.A. & Georgiou-Karistianis, N. (2004) Investigating the cortical origins of motor overflow. *Brain Res Rev*, **46**, 315-327.

Hummel, F.C., Heise, K., Celnik, P., Floel, A., Gerloff, C. & Cohen, L.G. (2010) Facilitating skilled right hand motor function in older subjects by anodal polarization over the left primary motor cortex. *Neurobiol Aging*, **31**, 2160-2168.

Iosa, M., Fusco, A., Morone, G. & Paolucci, S. (2014) Development and decline of upright gait stability. *Front Aging Neurosci*, **6**, 14.

Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R. & Ungerleider, L.G. (1998) The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **95**, 861-868.

Kattenstroth, J.C., Kalisch, T., Holt, S., Tegenthoff, M. & Dinse, H.R. (2013) Six months of dance intervention enhances postural, sensorimotor, and cognitive performance in elderly without affecting cardio-respiratory functions. *Front Aging Neurosci*, **5**, 5.

King, B.R., Fogel, S.M., Albouy, G. & Doyon, J. (2013) Neural correlates of the age-related changes in motor sequence learning and motor adaptation in older adults. *Front Hum Neurosci*, **7**.

Kramer, A.F., Humphrey, D.G., Larish, J.F., Logan, G.D. & Strayer, D.L. (1994) Aging and inhibition: beyond a unitary view of inhibitory processing in attention. *Psychol Aging*, **9**, 491-512.

Langan, J., Peltier, S.J., Bo, J., Fling, B.W., Welsh, R.C. & Seidler, R.D. (2010) Functional implications of age differences in motor system connectivity. *Front Syst Neurosci*, **4**, 17.

Li, S.C. & Lindenberger, U. (1999) Cross-level unification: A computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation of cognitive abilities in old age. *Cognitive Neuroscience of Memory*, 103-146.

Lindenberger, U. (2014) Human cognitive aging: corriger la fortune? *Science*, **346**, 572-578.

Logan, J.M., Sanders, A.L., Snyder, A.Z., Morris, J.C. & Buckner, R.L. (2002) Under-recruitment and nonselective recruitment: Dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron*, **33**, 827-840.

Maillot, P., Perrot, A. & Hartley, A. (2012) Effects of interactive physical-activity video-game training on physical and cognitive function in older adults. *Psychol Aging*, **27**, 589-600.

Mattay, V.S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A.R., Das, S., Callicott, J.H. & Weinberger, D.R. (2002) Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology*, **58**, 630-635.

Mayston, M.J., Harrison, L.M. & Stephens, J.A. (1999) A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol*, **45**, 583-594.

McGinley, M., Hoffman, R.L., Russ, D.W., Thomas, J.S. & Clark, B.C. (2010) Older adults exhibit more intracortical inhibition and less intracortical facilitation than young adults. *Exp Gerontol*, **45**, 671-678.

Morcom, A.M. & Johnson, W. (2015) Neural reorganization and compensation in aging. *J Cogn Neurosci*, **27**, 1275-1285.

Morgan, M., Phillips, J.G., Bradshaw, J.L., Mattingley, J.B., Iansek, R. & Bradshaw, J.A. (1994) Age-related motor slowness: simply strategic? *J Gerontol*, **49**, M133-139.

Muller-Dahlhaus, F. & Ziemann, U. (2015) Metaplasticity in human cortex. *Neuroscientist*, **21**, 185-202.

Nemeth, D. & Janacsek, K. (2011) The dynamics of implicit skill consolidation in young and elderly adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, **66**, 15-22.

Nicholson, V.P., McKean, M., Lowe, J., Fawcett, C. & Burkett, B. (2015) Six weeks of unsupervised Nintendo Wii Fit gaming is effective at improving balance in independent older adults. *J Aging Phys Act*, **23**, 153-158.

Nissen, M.J. & Bullemer, P. (1987) Attentional Requirements of Learning - Evidence from Performance-Measures. *Cognitive Psychol*, **19**, 1-32.

Nitsche, M.A. & Paulus, W. (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, **527 Pt 3**, 633-639.

Nitsche, M.A. & Paulus, W. (2001) Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, **57**, 1899-1901.

Nitsche, M.A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W. & Tergau, F. (2003) Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, **15**, 619-626.

Nojima, I., Mima, T., Koganemaru, S., Thabit, M.N., Fukuyama, H. & Kawamata, T. (2012) Human motor plasticity induced by mirror visual feedback. *J Neurosci*, **32**, 1293-1300.

Nojima, I., Oga, T., Fukuyama, H., Kawamata, T. & Mima, T. (2013) Mirror visual feedback can induce motor learning in patients with callosal disconnection. *Exp Brain Res*, **227**, 79-83.

Oliviero, A., Profice, P., Tonali, P.A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Ranieri, F. & Di Lazzaro, V. (2006) Effects of aging on motor cortex excitability. *Neurosci Res*, **55**, 74-77.

Park, D.C., Polk, T.A., Park, R., Minear, M., Savage, A. & Smith, M.R. (2004) Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *P Natl Acad Sci USA*, **101**, 13091-13095.

Peinemann, A., Lehner, C., Conrad, B. & Siebner, H.R. (2001) Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neurosci Lett*, **313**, 33-36.

Perceval, G., Floel, A. & Meinzer, M. (2016) Can transcranial direct current stimulation counteract age-associated functional impairment? *Neurosci Biobehav R*, **65**, 157-172.

Persson, J., Nyberg, L., Lind, J., Larsson, A., Nilsson, L.G., Ingvar, M. & Buckner, R.L. (2006) Structure-function correlates of cognitive decline in aging. *Cereb Cortex*, **16**, 907-915.

Puri, R., Hinder, M.R., Fujiyama, H., Gomez, R., Carson, R.G. & Summers, J.J. (2015) Duration-dependent effects of the BDNF Val66Met polymorphism on anodal tDCS induced motor cortex plasticity in older adults: a group and individual perspective. *Front Aging Neurosci*, **7**, 107.

Ramachandran, V.S. & Altschuler, E.L. (2009) The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*, **132**, 1693-1710.

Ramachandran, V.S. & RogersRamachandran, D. (1996) Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *P Roy Soc B-Biol Sci*, **263**, 377-386.

Reis, J. & Fritsch, B. (2011) Modulation of motor performance and motor learning by transcranial direct current stimulation. *Curr Opin Neurol*, **24**, 590-596.

Ridding, M.C. & Ziemann, U. (2010) Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J Physiol*, **588**, 2291-2304.

Riecker, A., Groschel, K., Ackermann, H., Steinbrink, C., Witte, O. & Kastrup, A. (2006) Functional significance of age-related differences in motor activation patterns. *Neuroimage*, **32**, 1345-1354.

Rieckmann, A. & Backman, L. (2009) Implicit Learning in Aging: Extant Patterns and New Directions. *Neuropsychol Rev*, **19**, 490-503.

Roberts, K.L. & Allen, H.A. (2016) Perception and Cognition in the Ageing Brain: A Brief Review of the Short- and Long-Term Links between Perceptual and Cognitive Decline. *Front Aging Neurosci*, **8**.

Robertson, E.M. (2007) The serial reaction time task: implicit motor skill learning? *J Neurosci*, **27**, 10073-10075.

Salat, D.H., Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Greve, D.N., Desikan, R.S.R., Busa, E., Morris, J.C., Dale, A.M. & Fischl, B. (2004) Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex*, **14**, 721-730.

Salthouse, T.A. (1996) The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*, **103**, 403-428.

Scahill, R.I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J.L., Rossor, M.N. & Fox, N.C. (2003) A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol-Chicago*, **60**, 989-994.

Seidler, R.D., Bernard, J.A., Burutolu, T.B., Fling, B.W., Gordon, M.T., Gwin, J.T., Kwak, Y. & Lipps, D.B. (2010) Motor control and aging: Links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci Biobehav R*, **34**, 721-733.

Serrien, D.J., Swinnen, S.P. & Stelmach, G.E. (2000) Age-related deterioration of coordinated interlimb behavior. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, **55**, P295-303.

Shea, C.H., Park, J.H. & Braden, H.W. (2006) Age-related effects in sequential motor learning. *Phys Ther*, **86**, 478-488.

Smith, A.E., Ridding, M.C., Higgins, R.D., Wittert, G.A. & Pitcher, J.B. (2009) Age-related changes in short-latency motor cortex inhibition. *Exp Brain Res*, **198**, 489-500.

Solesio-Jofre, E., Serbruyns, L., Woolley, D.G., Mantini, D., Beets, I.A. & Swinnen, S.P. (2014) Aging effects on the resting state motor network and interlimb coordination. *Hum Brain Mapp*, **35**, 3945-3961.

Stagg, C.J., Jayaram, G., Pastor, D., Kincses, Z.T., Matthews, P.M. & Johansen-Berg, H. (2011) Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*, **49**, 800-804.

Stewart, J.C., Tran, X. & Cramer, S.C. (2014) Age-related variability in performance of a motor action selection task is related to differences in brain function and structure among older adults. *Neuroimage*, **86**, 326-334.

Sullivan, E.V. & Pfefferbaum, A. (2006) Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav Rev*, **30**, 749-761.

Takeuchi, N., Oouchida, Y. & Izumi, S.I. (2012) Motor Control and Neural Plasticity through Interhemispheric Interactions. *Neural Plast*.

Talelli, P., Waddingham, W., Ewas, A., Rothwell, J.C. & Ward, N.S. (2008) The effect of age on task-related modulation of interhemispheric balance. *Exp Brain Res*, **186**, 59-66.

Tatti, E., Rossi, S., Innocenti, I., Rossi, A. & Santarnecchi, E. (2016) Non-invasive brain stimulation of the aging brain: State of the art and future perspectives. *Ageing Res Rev*, **29**, 66-89.

Thieme, H., Mehrholz, J., Pohl, M., Behrens, J. & Dohle, C. (2012) Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008449.

Trapp, S., Lepsien, J., Sehm, B., Villringer, A. & Ragert, P. (2012) Changes of Hand Switching Costs during Bimanual Sequential Learning. *Plos One*, **7**.

Van Impe, A., Coxon, J.P., Goble, D.J., Doumas, M. & Swinnen, S.P. (2012) White matter fractional anisotropy predicts balance performance in older adults. *Neurobiol Aging*, **33**, 1900-1912.

Van Impe, A., Coxon, J.P., Goble, D.J., Wenderoth, N. & Swinnen, S.P. (2009) Ipsilateral coordination at preferred rate: effects of age, body side and task complexity. *Neuroimage*, **47**, 1854-1862.

Vernooij, M.W., Ikram, M.A., Vrooman, H.A., Wielopolski, P.A., Krestin, G.P., Hofman, A., Niessen, W.J., Van der Lugt, A. & Breteler, M.M.B. (2009) White Matter Microstructural Integrity and Cognitive Function in a General Elderly Population. *Arch Gen Psychiat*, **66**, 545-553.

von Rein, E., Hoff, M., Kaminski, E., Sehm, B., Steele, C.J., Villringer, A. & Ragert, P. (2015) Improving motor performance without training: the effect of combining mirror visual feedback with transcranial direct current stimulation. *J Neurophysiol*, **113**, 2383-2389.

Wahl, M. & Ziemann, U. (2008) The Human Motor Corpus Callosum. *Rev Neuroscience*, **19**, 451-466.

Ward, N.S. & Frackowiak, R.S. (2003) Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain*, **126**, 873-888.

Webb, S.J., Monk, C.S. & Nelson, C.A. (2001) Mechanisms of postnatal neurobiological development: Implications for human development. *Dev Neuropsychol*, **19**, 147-171.

Wierenga, C.E., Benjamin, M., Gopinath, K., Perlstein, W.M., Leonard, C.M., Rothi, L.J.G., Conway, T., Cato, M.A., Briggs, R. & Crosson, B. (2008) Age-related changes in word retrieval: Role of bilateral frontal and subcortical networks. *Neurobiol Aging*, **29**, 436-451.

Willingham, D.B. (1998) A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychol Rev*, **105**, 558-584.

Wilson, J.K., Baran, B., Pace-Schott, E.F., Ivry, R.B. & Spencer, R.M. (2012) Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiol Aging*, **33**, 991-1000.

Witte, A.V., Kerti, L., Hermannstadter, H.M., Fiebach, J.B., Schreiber, S.J., Schuchardt, J.P., Hahn, A. & Floel, A. (2014) Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cereb Cortex*, **24**, 3059-3068.

Woods, A.J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P.S., Brunoni, A.R., Celnik, P., Cohen, L.G., Fregni, F., Herrmann, C.S., Kappenman, E.S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P.C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N. & Nitsche, M.A. (2016) A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol*, **127**, 1031-1048.

Zarahn, E., Rakitin, B., Abela, D., Flynn, J. & Stern, Y. (2007) Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. *Neurobiol Aging*, **28**, 784-798.

Zimerman, M., Heise, K.F., Gerloff, C., Cohen, L.G. & Hummel, F.C. (2014) Disrupting the ipsilateral motor cortex interferes with training of a complex motor task in older adults. *Cereb Cortex*, **24**, 1030-1036.

Zimerman, M., Nitsch, M., Giraux, P., Gerloff, C., Cohen, L.G. & Hummel, F.C. (2013) Neuroenhancement of the aging brain: restoring skill acquisition in old subjects. *Ann Neurol*, **73**, 10-15.

Anhänge

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....	.....
Datum	Unterschrift

Wissenschaftliche Publikationen

Kaminski, E., Steele, C. J., **Hoff, M**., Gundlach, C., Rjosk, V., Sehm, B., Villringer, A., Ragert, P. (2016). Transcranial direct current stimulation (tDCS) over primary motor cortex leg area promotes dynamic balance task performance. **Clin Neurophysiol** 2016 Jun;127(6):2455-62. doi: 10.1016/j.clinph.2016.03.018. Epub 2016 Apr 1.
Impact Factor: 3.426

Rjosk, V., Kaminski, E., **Hoff, M.**, Sehm, B., Steele, C.J., Villringer, A., Ragert, P. (2016). Mirror Visual Feedback-Induced Performance Improvement and the Influence of Hand Dominance. **Front Hum Neurosci** 2016 Jan 20;9:702. doi: 10.3389/fnhum.2015.00702. eCollection 2015.
Impact Factor: 3.634

Hoff, M., Trapp, S., Kaminski, E., Sehm, B., Steele, C.J., Villringer, A., Ragert, P. (2015). Switching between hands in a serial reaction time task: a comparison between young and old adults. **Front Aging Neurosci** 2015 Sep 15;7:176. doi: 10.3389/fnagi.2015.00176. eCollection 2015.
Impact Factor: 4.348

Hoff, M., Kaminski, E., Rjosk, V., Sehm, B., Steele, C.J., Villringer, A., Ragert, P. (2015). Augmenting mirror visual feedback-induced performance improvements in older adults. **Eur J Neurosci** 2015 May;41(11):1475-83. doi: 10.1111/ejn.12899. Epub 2015 Apr 24.
Impact Factor: 2.975

von Rein, E., **Hoff, M.,** Kaminski, E., Sehm, B., Steele, C.J., Villringer, A., Ragert, P. (2015). Improving motor performance without training: the effect of combining mirror visual feedback with transcranial direct current stimulation. **J Neurophysiol** 2015 Apr 1;113(7):2383-9. doi: 10.1152/jn.00832.2014. Epub 2015 Jan 28.
Impact Factor: 2.887

Kaminski, E., **Hoff, M.**, Sehm, B., Taubert, M., Conde, V., Steele, C.J., Villringer, A., Ragert, P.(2013). Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) during complex whole body motor skill learning. **Neurosci Lett.** 2013 Sep 27;552:76-80. doi: 10.1016/j.neulet.2013.07.034. Epub 2013 Aug 7.
Impact Factor: 2.107

Sehm, B., **Hoff, M**., Gundlach, C., Taubert, M., Conde, V., Villringer, A., Ragert, P. (2012). A novel ring electrode setup for the recording of somatosensory evoked potentials during transcranial direct current stimulation (tDCS). **J Neurosci Methods**. 2013 Jan 30;212(2):234-6. doi: 10.1016/j.jneumeth.2012.10.006. Epub 2012 Oct 26.
Impact Factor: 2.053

Posterpräsentationen

Hoff, M., Kaminski, E., Gundlach, C., Sehm, B., Villringer, A., Ragert, P. (2013) tDCS-induced effects on paired-pulse inhibition in the primary somatosensory cortex. Poster for the 5th international Conference on Non-invasive Brain stimulation, Leipzig, Germany, March 19-21 (International)

Hoff, M., Kaminski, E., Conde, V., Sehm, B., Steele, C.J., Villringer, A., Altenmueller, E., Ragert, P. (2014) Bimanual sequence learning in musicians. Poster for the 30th International Congress of Clinical Neurophysiology, Berlin, Germany, March 20-23 (International)

Hoff, M., Kaminski, E., Rjosk, V., Sehm, B., Steele, C.J., Villringer, A., Ragert, P. (2014) Facilitating mirror visual feedback in the elderly by transcranial direct current stimulation. Poster for the Society for Neuroscience Annual Conference, Washington, DC, USA, Nov 15-19 (International).

Danksagung

Ich möchte gerne mit einem großem Dankeschön an alle Freunde und Kollegen aus der Abteilung Neurologie und besonders natürlich aus meiner Arbeitsgruppe starten. Ich habe mit jedem einzelnen immer sehr gerne zusammengearbeitet und ohne Euch wäre die Doktorarbeitszeit bestimmt nicht so schön gewesen wie sie war! Ich habe mich nicht nur aus wissenschaftlicher Sicht immer gut unterstützt, beraten und gefördert gefühlt, sondern auch viele neue Freundschaften geschlossen, über die ich unendlich dankbar bin.
Großer Dank geht natürlich an meine Betreuer Arno und Patrick für die Möglichkeit eine Doktorarbeit am MPI in Angriff zu nehmen und für die kontinuierliche Unterstützung während dieser Zeit. Patrick, ich hätte mir keinen besseren Betreuer vorstellen können, sowohl wissenschaftlich als auch persönlich habe ich immer das Gefühl gehabt in Dir einen guten Ansprechpartner zu haben und bin dabei immer auf ein offenes Ohr gestoßen. Das ist während einer Zeit, die von vielen Höhen als auch Tiefen geprägt ist, unendlich wertvoll und ich weiß das sehr zu schätzen. Wobei man sagen muss, dass im Nachhinein natürlich die Hochphasen in der Überzahl waren. Chris: Thanks to you, I can now see the joy in programming (at least a bit…)! Thank you for all the great talks, scientific or not, it was always a joy! Bernhard: Vielen Dank für die großartige Zusammenarbeit! Elli, Lina, Maria, Viola, Christopher: Ohne Euch wäre es nicht dasselbe gewesen. Ihr seid die Besten! Ich freue mich sehr die Doktorandenzeit mit euch gemeinsam gemeistert zu haben.

Neben der Wissenschaftswelt möchte ich natürlich auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf meinem Weg bis hierher begleitet haben, danken. Vielen Dank an meine Eltern und meine Schwester, die mich nicht nur emotional, sondern auch mit guten Ratschlägen immer unterstützt haben.
Ich freue mich auch, dass ich so viele Freunde hier in Leipzig und auch noch aus Schulzeiten habe, auf die ich immer bauen kann und die meine Launen während der Tiefphasen ertragen und die Hochphasen mit mir gefeiert haben. Danke dafür: Michel, Maria, Elli, Lina, (Arbeits-) Maria, Christopher, Viola, Marie, Nico, Marco, Claudia, Toni, Madeleine, Max, Andre, Sabrina, Sven, Joyce, Helen, Nina, Pandora und Marie. Ich bin froh euch zu haben!

MPI Series in Human Cognitive and Brain Sciences:

1 Anja Hahne
Charakteristika syntaktischer und semantischer Prozesse bei der auditiven Sprachverarbeitung: Evidenz aus ereigniskorrelierten Potentialstudien

2 Ricarda Schubotz
Erinnern kurzer Zeitdauern: Behaviorale und neurophysiologische Korrelate einer Arbeitsgedächtnisfunktion

3 Volker Bosch
Das Halten von Information im Arbeitsgedächtnis: Dissoziationen langsamer corticaler Potentiale

4 Jorge Jovicich
An investigation of the use of Gradient- and Spin-Echo (GRASE) imaging for functional MRI of the human brain

5 Rosemary C. Dymond
Spatial Specificity and Temporal Accuracy in Functional Magnetic Resonance Investigations

6 Stefan Zysset
Eine experimentalpsychologische Studie zu Gedächtnisabrufprozessen unter Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie

7 Ulrich Hartmann
Ein mechanisches Finite-Elemente-Modell des menschlichen Kopfes

8 Bertram Opitz
Funktionelle Neuroanatomie der Verarbeitung einfacher und komplexer akustischer Reize: Integration haemodynamischer und elektrophysiologischer Maße

9 Gisela Müller-Plath
Formale Modellierung visueller Suchstrategien mit Anwendungen bei der Lokalisation von Hirnfunktionen und in der Diagnostik von Aufmerksamkeitsstörungen

10 Thomas Jacobsen
Characteristics of processing morphological structural and inherent case in language comprehension

11 Stefan Kölsch
Brain and Music
A contribution to the investigation of central auditory processing with a new electrophysiological approach

12 Stefan Frisch
Verb-Argument-Struktur, Kasus und thematische Interpretation beim Sprachverstehen

13 Markus Ullsperger
The role of retrieval inhibition in directed forgetting – an event-related brain potential analysis

14 Martin Koch
Measurement of the Self-Diffusion Tensor of Water in the Human Brain

15 Axel Hutt
Methoden zur Untersuchung der Dynamik raumzeitlicher Signale

16 Frithjof Kruggel
Detektion und Quantifizierung von Hirnaktivität mit der funktionellen Magnetresonanztomographie

17 Anja Dove
Lokalisierung an internen Kontrollprozessen beteiligter Hirngebiete mithilfe des Aufgabenwechselparadigmas und der ereigniskorrelierten funktionellen Magnetresonanztomographie

18 Karsten Steinhauer
Hirnphysiologische Korrelate prosodischer Satzverarbeitung bei gesprochener und geschriebener Sprache

19 Silke Urban
Verbinformationen im Satzverstehen

20 Katja Werheid
Implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson

21 Doreen Nessler
Is it Memory or Illusion? Electrophysiological Characteristics of True and False Recognition

22 Christoph Herrmann
Die Bedeutung von 40-Hz-Oszillationen für kognitive Prozesse

23 Christian Fiebach
Working Memory and Syntax during Sentence Processing.
A neurocognitive investigation with event-related brain potentials and functional magnetic resonance imaging

24 Grit Hein
Lokalisation von Doppelaufgabendefiziten bei gesunden älteren Personen und neurologischen Patienten

25 Monica de Filippis
Die visuelle Verarbeitung unbeachteter Wörter. Ein elektrophysiologischer Ansatz

26 Ulrich Müller
Die katecholaminerge Modulation präfrontaler kognitiver Funktionen beim Menschen

27 Kristina Uhl
Kontrollfunktion des Arbeitsgedächtnisses über interferierende Information

28 Ina Bornkessel
The Argument Dependency Model: A Neurocognitive Approach to Incremental Interpretation

29 Sonja Lattner
Neurophysiologische Untersuchungen zur auditorischen Verarbeitung von Stimminformationen

30 Christin Grünewald
Die Rolle motorischer Schemata bei der Objektrepräsentation: Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie

31 Annett Schirmer
Emotional Speech Perception: Electrophysiological Insights into the Processing of Emotional Prosody and Word Valence in Men and Women

32 André J. Szameitat
Die Funktionalität des lateral-präfrontalen Cortex für die Verarbeitung von Doppelaufgaben

33 Susanne Wagner
Verbales Arbeitsgedächtnis und die Verarbeitung ambiger Wörter in Wort- und Satzkontexten

34 Sophie Manthey
Hirn und Handlung: Untersuchung der Handlungsrepräsentation im ventralen prämotorischen Cortex mit Hilfe der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie

35 Stefan Heim
Towards a Common Neural Network Model of Language Production and Comprehension: fMRI Evidence for the Processing of Phonological and Syntactic Information in Single Words

36 Claudia Friedrich
Prosody and spoken word recognition: Behavioral and ERP correlates

37 Ulrike Lex
Sprachlateralisierung bei Rechts- und Linkshändern mit funktioneller Magnetresonanztomographie

38 Thomas Arnold
Computergestützte Befundung klinischer Elektroenzephalogramme

39 Carsten H. Wolters
Influence of Tissue Conductivity Inhomogeneity and Anisotropy on EEG/MEG based Source Localization in the Human Brain

40 Ansgar Hantsch
Fisch oder Karpfen? Lexikale Aktivierung von Benennungsalternative bei der Objektbenennung

41 Peggy Bungert
Zentralnervöse Verarbeitung akustischer Informationen Signalidentifikation, Signallateralisation und zeitgebundene Informationsverarbeitung bei Patienten mit erworbenen Hirnschädigungen

42 Daniel Senkowski
Neuronal correlates of selective attention: An investigation of electrophysiological brain responses in the EEG and MEG

43 Gert Wollny
Analysis of Changes in Temporal Series of Medical Images

S 1 Markus Ullsperger & Michael Falkenstein
Errors, Conflicts, and the Brain Current Opinions on Performance Monitoring

44 Angelika Wolf
Sprachverstehen mit Cochlea-Implantat: EKP-Studien mit postlingual ertaubten erwachsenen CI-Trägern

45 Kirsten G. Volz
Brain correlates of uncertain decisions: Types and degrees of uncertainty

46 Hagen Huttner
Magnetresonanztomographische Untersuchungen über die anatomische Variabilität des Frontallappens des menschlichen Großhirns

47 Dirk Köster
Morphology and Spoken Word Comprehension: Electrophysiological Investigations of Internal Compound Structure

48 Claudia A. Hruska
Einflüsse kontextueller und prosodischer Informationen in der auditorischen Satzverarbeitung: Untersuchungen mit ereigniskorrelierten Hirnpotentialen

49 Hannes Ruge
Eine Analyse des raum-zeitlichen Musters neuronaler Aktivierung im Aufgabenwechselparadigma zur Untersuchung handlungssteuernder Prozesse

50 Ricarda I. Schubotz
Human premotor cortex: Beyond motor performance

51 Clemens von Zerssen
Bewusstes Erinnern und falsches Wiedererkennen: Eine funktionelle MRT Studie neuroanatomischer Gedächtniskorrelate

52 Christiane Weber
Rhythm is gonna get you.
Electrophysiological markers of rhythmic processing in infants with and without risk for Specific Language Impairment (SLI)

53 Marc Schönwiesner
Functional Mapping of Basic Acoustic Parameters in the Human Central Auditory System

54 Katja Fiehler
Temporospatial characteristics of error correction

55 Britta Stolterfoht
Processing Word Order Variations and Ellipses: The Interplay of Syntax and Information Structure during Sentence Comprehension

56 Claudia Danielmeier
Neuronale Grundlagen der Interferenz zwischen Handlung und visueller Wahrnehmung

57 Margret Hund-Georgiadis
Die Organisation von Sprache und ihre Reorganisation bei ausgewählten, neurologischen Erkrankungen gemessen mit funktioneller Magnetresonanztomographie – Einflüsse von Händigkeit, Läsion, Performanz und Perfusion

58 Jutta L. Mueller
Mechanisms of auditory sentence comprehension in first and second language: An electrophysiological miniature grammar study

59 Franziska Biedermann
Auditorische Diskriminationsleistungen nach unilateralen Läsionen im Di- und Telenzephalon

60 Shirley-Ann Rüschemeyer
The Processing of Lexical Semantic and Syntactic Information in Spoken Sentences: Neuroimaging and Behavioral Studies of Native and Non-Native Speakers

61 Kerstin Leuckefeld
The Development of Argument Processing Mechanisms in German. An Electrophysiological Investigation with School-Aged Children and Adults

62 Axel Christian Kühn
Bestimmung der Lateralisierung von Sprachprozessen unter besondere Berücksichtigung des temporalen Cortex, gemessen mit fMRT

63 Ann Pannekamp
Prosodische Informationsverarbeitung bei normalsprachlichem und deviantem Satzmaterial: Untersuchungen mit ereigniskorrelierten Hirnpotentialen

64 Jan Derrfuß
Functional specialization in the lateral frontal cortex: The role of the inferior frontal junction in cognitive control

65 Andrea Mona Philipp
The cognitive representation of tasks – Exploring the role of response modalities using the task-switching paradigm

66 Ulrike Toepel
Contrastive Topic and Focus Information in Discourse – Prosodic Realisation and Electrophysiological Brain Correlates

67 Karsten Müller
Die Anwendung von Spektral- und Waveletanalyse zur Untersuchung der Dynamik von BOLD-Zeitreihen verschiedener Hirnareale

68 Sonja A.Kotz
The role of the basal ganglia in auditory language processing: Evidence from ERP lesion studies and functional neuroimaging

69 Sonja Rossi
The role of proficiency in syntactic second language processing: Evidence from event-related brain potentials in German and Italian

70 Birte U. Forstmann
Behavioral and neural correlates of endogenous control processes in task switching

71 Silke Paulmann
Electrophysiological Evidence on the Processing of Emotional Prosody: Insights from Healthy and Patient Populations

72 Matthias L. Schroeter
Enlightening the Brain – Optical Imaging in Cognitive Neuroscience

73 Julia Reinholz
Interhemispheric interaction in object- and word-related visual areas

74 Evelyn C. Ferstl
The Functional Neuroanatomy of Text Comprehension

75 Miriam Gade
Aufgabeninhibition als Mechanismus der Konfliktreduktion zwischen Aufgabenrepräsentationen

76 Juliane Hofmann
Phonological, Morphological, and Semantic Aspects of Grammatical Gender Processing in German

77 Petra Augurzky
Attaching Relative Clauses in German – The Role of Implicit and Explicit Prosody in Sentence Processing

78 Uta Wolfensteller
Habituelle und arbiträre sensomotorische Verknüpfungen im lateralen prämotorischen Kortex des Menschen

79 Päivi Sivonen
Event-related brain activation in speech perception: From sensory to cognitive processes

80 Yun Nan
Music phrase structure perception: the neural basis, the effects of acculturation and musical training

81 Katrin Schulze
Neural Correlates of Working Memory for Verbal and Tonal Stimuli in Nonmusicians and Musicians With and Without Absolute Pitch

82 Korinna Eckstein
Interaktion von Syntax und Prosodie beim Sprachverstehen: Untersuchungen anhand ereigniskorrelierter Hirnpotentiale

83 Florian Th. Siebörger
Funktionelle Neuroanatomie des Textverstehens: Kohärenzbildung bei Witzen und anderen ungewöhnlichen Texten

84 Diana Böttger
Aktivität im Gamma-Frequenzbereich des EEG: Einfluss demographischer Faktoren und kognitiver Korrelate

85 Jörg Bahlmann
Neural correlates of the processing of linear and hierarchical artificial grammar rules: Electrophysiological and neuroimaging studies

86 Jan Zwickel
Specific Interference Effects Between Temporally Overlapping Action and Perception

87 Markus Ullsperger
Functional Neuroanatomy of Performance Monitoring: fMRI, ERP, and Patient Studies

88 Susanne Dietrich
Vom Brüllen zum Wort – MRT-Studien zur kognitiven Verarbeitung emotionaler Vokalisationen

89 Maren Schmidt-Kassow
What's Beat got to do with ist? The Influence of Meter on Syntactic Processing: ERP Evidence from Healthy and Patient populations

90 Monika Lück
Die Verarbeitung morphologisch komplexer Wörter bei Kindern im Schulalter: Neurophysiologische Korrelate der Entwicklung

91 Diana P. Szameitat
Perzeption und akustische Eigenschaften von Emotionen in menschlichem Lachen

92 Beate Sabisch
Mechanisms of auditory sentence comprehension in children with specific language impairment and children with developmental dyslexia: A neurophysiological investigation

93 Regine Oberecker
Grammatikverarbeitung im Kindesalter: EKP-Studien zum auditorischen Satzverstehen

94 Şükrü Barış Demiral
Incremental Argument Interpretation in Turkish Sentence Comprehension

95 Henning Holle
The Comprehension of Co-Speech Iconic Gestures: Behavioral, Electrophysiological and Neuroimaging Studies

96 Marcel Braß
Das inferior frontale Kreuzungsareal und seine Rolle bei der kognitiven Kontrolle unseres Verhaltens

97 Anna S. Hasting
Syntax in a blink: Early and automatic processing of syntactic rules as revealed by event-related brain potentials

98 Sebastian Jentschke
Neural Correlates of Processing Syntax in Music and Language – Influences of Development, Musical Training and Language Impairment

99 Amelie Mahlstedt
The Acquisition of Case marking Information as a Cue to Argument Interpretation in German
An Electrophysiological Investigation with Pre-school Children

100 Nikolaus Steinbeis
Investigating the meaning of music using EEG and fMRI

101 Tilmann A. Klein
Learning from errors: Genetic evidence for a central role of dopamine in human performance monitoring

102 Franziska Maria Korb
Die funktionelle Spezialisierung des lateralen präfrontalen Cortex: Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie

103 Sonja Fleischhauer
Neuronale Verarbeitung emotionaler Prosodie und Syntax: die Rolle des verbalen Arbeitsgedächtnisses

104 Friederike Sophie Haupt
The component mapping problem: An investigation of grammatical function reanalysis in differing experimental contexts using eventrelated brain potentials

105 Jens Brauer
Functional development and structural maturation in the brain's neural network underlying language comprehension

106 Philipp Kanske
Exploring executive attention in emotion: ERP and fMRI evidence

107 Julia Grieser Painter
Music, meaning, and a semantic space for musical sounds

108 Daniela Sammler
The Neuroanatomical Overlap of Syntax Processing in Music and Language - Evidence from Lesion and Intracranial ERP Studies

109 Norbert Zmyj
Selective Imitation in One-Year-Olds: How a Model's Characteristics Influence Imitation

110 Thomas Fritz
Emotion investigated with music of variable valence – neurophysiology and cultural influence

111 Stefanie Regel
The comprehension of figurative language: Electrophysiological evidence on the processing of irony

112 Miriam Beisert
Transformation Rules in Tool Use

113 Veronika Krieghoff
Neural correlates of Intentional Actions

114 Andreja Bubić
Violation of expectations in sequence processing

115 Claudia Männel
Prosodic processing during language acquisition: Electrophysiological studies on intonational phrase processing

116 Konstanze Albrecht
Brain correlates of cognitive processes underlying intertemporal choice for self and other

117 Katrin Sakreida
Nicht-motorische Funktionen des prämotorischen Kortex: Patientenstudien und funktionelle Bildgebung

118 Susann Wolff
The interplay of free word order and pro-drop in incremental sentence processing: Neurophysiological evidence from Japanese

119 Tim Raettig
The Cortical Infrastructure of Language Processing: Evidence from Functional and Anatomical Neuroimaging

120 Maria Golde
Premotor cortex contributions to abstract and action-related relational processing

121 Daniel S. Margulies
Resting-State Functional Connectivity fMRI: A new approach for assessing functional neuroanatomy in humans with applications to neuroanatomical, developmental and clinical questions

122 Franziska Süß
The interplay between attention and syntactic processes in the adult and developing brain: ERP evidences

123 Stefan Bode
From stimuli to motor responses: Decoding rules and decision mechanisms in the human brain

124 Christiane Diefenbach
Interactions between sentence comprehension and concurrent action: The role of movement effects and timing

125 Moritz M. Daum
Mechanismen der frühkindlichen Entwicklung des Handlungsverständnisses

126 Jürgen Dukart
Contribution of FDG-PET and MRI to improve Understanding, Detection and Differentiation of Dementia

127 Kamal Kumar Choudhary
Incremental Argument Interpretation in a Split Ergative Language: Neurophysiological Evidence from Hindi

128 Peggy Sparenberg
Filling the Gap: Temporal and Motor Aspects of the Mental Simulation of Occluded Actions

129 Luming Wang
The Influence of Animacy and Context on Word Order Processing: Neurophysiological Evidence from Mandarin Chinese

130 Barbara Ettrich
Beeinträchtigung frontomedianer Funktionen bei Schädel-Hirn-Trauma

131 Sandra Dietrich
Coordination of Unimanual Continuous Movements with External Events

132 R. Muralikrishnan
An Electrophysiological Investigation Of Tamil Dative-Subject Constructions

133 Christian Obermeier
Exploring the significance of task, timing and background noise on gesture-speech integration

134 Björn Herrmann
Grammar and perception: Dissociation of early auditory processes in the brain

135 Eugenia Solano-Castiella
In vivo anatomical segmentation of the human amygdala and parcellation of emotional processing

136 Marco Taubert
Plastizität im sensomotorischen System – Lerninduzierte Veränderungen in der Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns

137 Patricia Garrido Vásquez
Emotion Processing in Parkinson's Disease: The Role of Motor Symptom Asymmetry

138 Michael Schwartze
Adaptation to temporal structure

139 Christine S. Schipke
Processing Mechanisms of Argument Structure and Case-marking in Child Development: Neural Correlates and Behavioral Evidence

140 Sarah Jessen
Emotion Perception in the Multisensory Brain

141 Jane Neumann
Beyond activation detection: Advancing computational techniques for the analysis of functional MRI data

142 Franziska Knolle
Knowing what's next: The role of the cerebellum in generating predictions

143 Michael Skeide
Syntax and semantics networks in the developing brain

144 Sarah M. E. Gierhan
Brain networks for language
Anatomy and functional roles of neural pathways supporting language comprehension and repetition

145 Lars Meyer
The Working Memory of Argument-Verb Dependencies
Spatiotemporal Brain Dynamics during Sentence Processing

146 Benjamin Stahl
Treatment of Non-Fluent Aphasia through Melody, Rhythm and Formulaic Language

147 Kathrin Rothermich
The rhythm's gonna get you: ERP and fMRI evidence on the interaction of metric and semantic processing

148 Julia Merrill
Song and Speech Perception – Evidence from fMRI, Lesion Studies and Musical Disorder

149 Klaus-Martin Krönke
Learning by Doing?
Gesture-Based Word-Learning and its Neural Correlates in Healthy Volunteers and Patients with Residual Aphasia

150 Lisa Joana Knoll
When the hedgehog kisses the frog
A functional and structural investigation of syntactic processing in the developing brain

151 Nadine Diersch
Action prediction in the aging mind

152 Thomas Dolk
A Referential Coding Account for the Social Simon Effect

153 Mareike Bacha-Trams
Neurotransmitter receptor distribution in Broca's area and the posterior superior temporal gyrus

154 Andrea Michaela Walter
The role of goal representations in action control

155 Anne Keitel
Action perception in development: The role of experience

156 Iris Nikola Knierim
Rules don't come easy: Investigating feedback-based learning of phonotactic rules in language.

157 Jan Schreiber
Plausibility Tracking: A method to evaluate anatomical connectivity and microstructural properties along fiber pathways

158 Katja Macher
Die Beteiligung des Cerebellums am verbalen Arbeitsgedächtnis

159 Julia Erb
The neural dynamics of perceptual adaptation to degraded speech

160 Philipp Kanske
Neural bases of emotional processing in affective disorders

161 David Moreno-Dominguez
Whole-brain cortical parcellation: A hierarchical method based on dMRI tractography

162 Maria Christine van der Steen
Temporal adaptation and anticipation mechanisms in sensorimotor synchronization

163 Antje Strauß
Neural oscillatory dynamics of spoken word recognition

164 Jonas Obleser
The brain dynamics of comprehending degraded speech

165 Corinna E. Bonhage
Memory and Prediction in Sentence Processing

S 2 Tania Singer, Bethany E. Kok, Boris Bornemann, Matthias Bolz, and Christina A. Bochow
The Resource Project
Background, Design, Samples, and Measurements

166 Anna Wilsch
Neural oscillations in auditory working memory

167 Dominique Goltz
Sustained Spatial Attention in Touch: Underlying Brain Areas and Their Interaction

168 Juliane Dinse
A Model-Based Cortical Parcellation Scheme for High-Resolution 7 Tesla MRI Data

169 Gesa Schaadt
Visual, Auditory, and Visual-Auditory Speech Processing in School Children with Writing Difficulties

170 Laura Verga
Learning together or learning alone: Investigating the role of social interaction in second language word learning

171 Eva Maria Quinque
Brain, mood and cognition in hypothyroidism

172 Malte Wöstmann
Neural dynamics of selective attention to speech in noise

173 Charles-Étienne Benoit
Music-based gait rehabilitation in Parkinson's disease

174 Anja Fengler
How the Brain Attunes to Sentence Processing Relating Behavior, Structure, and Function

175 Emiliano Zaccarella
Breaking Down Complexity: The Neural Basis of the Syntactic Merge Mechanism in the Human Brain

S 2 Tania Singer, Bethany E. Kok, Boris Bornemann, Matthias Bolz, and Christina A. Bochow
2nd Edition The Resource Project
Background, Design, Samples, and Measurements

176 Manja Attig
Handlungsverständnis in den ersten Lebensjahren: retrospektive und prospektive Verarbeitung

177 Andrea Reiter
Out of control behaviors?
Investigating mechanisms of behavioral control in alcohol addition, binge eating disorder, and associated risc factors

178 Anna Strotseva-Feinschmidt
The processing of complex syntax in early childhood

179 Smadar Ovadia-Caro
Plasticity following stroke: the recovery of functional networks as measured by resting-state functional connectivity

180 Indra Kraft
Predicting developmental dyslexia at a preliterate age by combining behavioral assessment with structural MRI

181 Sabine Frenzel
How actors become attractors
A neurocognitive investigation of linguistic actorhood

182 Anja Dietrich
Food craving regulation in the brain: the role of weight status and associated personality aspects

183 Haakon G. Engen
On the Endogenous Generation of Emotion

184 Seung-Goo Kim
Myeloarchitecture and Intrinsic Functional Connectivity of Auditory Cortex in Musicians with Absolute Pitch

185 Yaqiong Xiao
Resting-state functional connectivity in the brain and its relation to language development in preschool children

186 Sofie Louise Valk
The Structure of the Social Brain:
Dissociating socio-affective and socio-cognitive networks through the study of individual differences, brain plasticity, and disease models

187 Douglas Weinbrenner
Abstract pointing
ERP and behavioral evidence for its role in reference tracking

188 Elisabeth Kaminski
Augmenting dynamic balance performance by transcranial direct current stimulation

189 Claudia Barth
Exploring structural and functional brain dynamics across the menstrual cycle

190 Eleanor Elizabeth Harding
Neurocognitive entrainment to meter influences syntactic comprehension in music and language: An individual-differences approach