

Der Einfluss von Kleinhirnläsionen auf das motorische Sequenzlernen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von:

Franz Hermsdorf

Geburtsdatum / Geburtsort:

07.06.1990 in Burgstädt

angefertigt am / in:

Universität Leipzig, Medizinische Fakultät

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Betreuer:

Prof. Dr. med. Joseph Claßen

Dr. med. Jost-Julian Rumpf

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom: 21.09.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Aufbau und Funktionsweise des Kleinhirns	1
1.2	Das Kleinhirn als Ort neuronaler Plastizität	2
1.3	Effekte einer nicht-invasiven Kleinhirnstimulation.....	3
1.4	Die Grundlagen des motorischen Lernens	5
1.5	Die Rolle des Kleinhirns für das motorische Sequenzlernen	6
1.6	Rationale der durchgeführten Studie	9
2	Wissenschaftliche Publikation.....	12
3	Zusammenfassung	23
4	Literaturverzeichnis.....	28
	Anlagen.....	35

1 Einführung

1.1 Aufbau und Funktionsweise des Kleinhirns

Das Erlernen von motorischen Fähigkeiten ist ein komplexer Prozess, welcher eine Voraussetzung für die Bewältigung stetig neuer Herausforderungen des täglichen Lebens bildet. Wie wichtig die Integrität des motorischen Netzwerkes ist, wird besonders nach einer Schädigung des Gehirns deutlich. Beispielsweise müssen nach einem Schlaganfall grundlegende Bewegungsabläufe mühsam neu erlernt werden oder bleiben mitunter dauerhaft beeinträchtigt. Umso bedeutsamer ist es, zu verstehen, welche Hirnareale bzw. Netzwerke beim motorischen Lernen involviert sind, wie diese miteinander interagieren und welche Kompensationsmechanismen nach einer Schädigung von neuronalen Strukturen zur Verfügung stehen.

Mithilfe von Läsionsstudien und funktioneller Bildgebungsstudien - teilweise in Verbindung mit nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren - konnte in den letzten Jahren ein besseres Verständnis für den Prozess des motorischen Lernens erzielt werden. Dabei zeigte sich, dass zum einen kortikale Areale wie der primäre motorische Kortex, der dorsale prämotorische Kortex, der supplementärmotorische Kortex und der primäre somatosensorische Kortex beteiligt sind. Zum anderen werden subkortikale Strukturen wie der Thalamus, die Basalganglien und nicht zuletzt das Kleinhirn während des motorischen Lernens aktiviert (Hardwick et al., 2013).

Dem Kleinhirn kommt in diesem Prozess eine wesentliche Rolle bei der Fehlerkorrektur von Bewegungen zu, wodurch eine koordinierte und zielgerichtete Bewegungsausführung ermöglicht wird (Ito, 2000). Zur Bewältigung solch komplexer integrativer Aufgaben besitzt das Kleinhirn eine einzigartige makro- und mikroskopische Struktur. Durch eine Vielzahl von Furchen wird eine enorme Vergrößerung der Oberfläche erreicht. Darüber hinaus befinden sich im Kleinhirn trotz seiner geringen Größe etwa 80 % aller zentralnervösen Neurone (Andersen et al., 1992; Pelvig et al., 2008). Auf zellulärer Ebene lässt sich der Kleinhirnkortex in drei Schichten unterteilen. Die innerste Schicht, die Körnerschicht, besteht zum größten Teil aus den namensgebenden Körnerzellen. An ihnen terminieren die Moosfasern, welche von den Brückenkernen des Pons zum Kleinhirn ziehen. Die Körnerzellen selbst bilden über Parallelfasern Verbindungen zu den Purkinje-Zellen, die sich in der mittleren Schicht des

Kleinhirnkortex befinden. Die Purkinje-Zellen sind die zentrale Schaltstelle für die Verarbeitung von Informationen und ein wichtiger Ausgangspunkt cerebellärer Lernprozesse (Ito, 2000). Neben vielzähligen Synapsen zwischen den Körnerzellen und den Purkinje-Zellen endet an jeder Purkinje-Zelle genau eine Kletterfaser. Die Kletterfasern entstammen der Medulla oblongata. Den äußersten Teil der Kleinhirnrinde bildet die Molekularschicht. In ihr verlaufen hauptsächlich die Parallelfasern der Körnerzellen. Zusätzlich befinden sich im Kleinhirn noch Lugaro-, Golgi-, Korb- und Sternzellen, welche modulierend auf Körner- und Purkinje-Zellen wirken (Ito, 2000).

Die Verschaltung zwischen dem Kleinhirn und anderen Bereichen des Nervensystems erfolgt über drei Kleinhirnstiele. Afferente Nervenbahnen erreichen das Kleinhirn vom Vestibularorgan, von den Oliven- und Brückenkernen, von Muskelspindeln, Gelenkrezeptoren und Sehnenorganen sowie vom motorischen Kortex. Mit wenigen Ausnahmen verlassen die Efferenzen das Kleinhirn ausgehend von den Kleinhirnkernen und verbinden es so mit dem Vestibularorgan, dem Ncl. ruber und dem motorischen Kortex. Auf dem Weg vom Kleinhirn zum motorischen Kortex gelangen die Nervenfasern zunächst zum Thalamus. Dieser ist wiederum in motorische Regelkreisläufe mit den Basalganglien eingebunden, welche eine entscheidende Rolle in der Ausführung von Bewegungsabläufen spielen (Doyon et al., 2009). Darüber hinaus existieren auch direkte Verbindungen vom Ncl. subthalamicus, der funktionell zu den Basalganglien gehört, zum Kleinhirnkortex (Bostan et al., 2010) sowie zwischen dem Ncl. dentatus im Kleinhirn und dem Striatum (Hoshi et al., 2005; Pelzer et al., 2013).

1.2 Das Kleinhirn als Ort neuronaler Plastizität

Durch das komplexe Zusammenspiel von afferenten und efferenten Bahnen ergeben sich Regelkreise, in die das Kleinhirn als Integrationszentrum eingebettet ist. Für ein koordiniertes Zusammenspiel aller beteiligten Strukturen müssen unterschiedliche Signale im Kleinhirn prozessiert werden. Anfang der 1970er Jahre stellten Marr (1969) und Albus (1971) eine Theorie über die integrative Funktion des Kleinhirns auf. Demnach agiert das Kleinhirn als ein dreischichtiges „Perzeptron“, das aus einer sensorischen und assoziativen Ebene sowie einer Ausgangsebene besteht. Die Moosfasern formen die sensorische Ebene und übermitteln sensorische Informationen an die Körnerzellen, welche wiederum die assoziative Ebene bilden. Die Kletterfasern aus dem Stammhirn dienen der Übermittlung von Fehlersignalen, die aus der Differenz zwischen einer geplanten und der tatsächlichen Bewegung resultieren. Je nachdem ob sich eine

Abweichung zwischen dem Soll- und Istwert ergibt, wird dieses Fehlersignal an die Purkinje-Zellen weitergegeben. Durch diesen dynamischen Prozess kann es zu Veränderungen an den Synapsen zwischen den Parallelfasern der Körnerzellen und den Purkinje-Zellen kommen. Letztere stellen die Ausgangsebene dar und über sie kann gegebenenfalls eine Korrektur der Bewegung initiiert werden. Solch eine Re- und Neuorganisation im Netzwerk der Neuronen wird als neuronale Plastizität bezeichnet (Sharma et al., 2013).

Bereits 1949 formulierte Hebb, dass ein wiederholtes Auftreten von Aktionspotenzialen an einer Synapse zwischen zwei Zellen zu metabolischen Veränderungen und Wachstumsprozessen führen kann (Hebb, 1949). Die Stärke der synaptischen Verbindung zwischen den Nervenzellen ist jedoch an die zeitliche Abfolge der Aktionspotentiale gebunden (spike-timing-dependent plasticity). In Abhängigkeit der prä- und postsynaptischen Neuronenaktivität kann es zur Verstärkung der synaptischen Übertragung kommen (Langzeitpotenzierung). Eine Abschwächung ebendieser Verbindung wird hingegen als Langzeitdepression bezeichnet (Hess et al., 1996; Hess und Donoghue, 1996a, 1996b). Im Kleinhirn entstehen Langzeitdepression und Langzeitpotenzierung vor allem an den Synapsen zwischen Parallelfasern und Purkinje-Zellen, aber auch zwischen Moosfasern und Körnerzellen (Gao et al., 2012).

Neuronale Plastizität bildet die Grundlage eines jeden motorischen Lernprozesses (Doyon und Benali, 2005; Feldman, 2012; Hikosaka et al., 2002; Karni et al., 1995). Grundlegende Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen dem motorischen Lernen und neuronaler Plastizität im Kleinhirn stammen aus Tierstudien. Beispielsweise konnten Kleim et al. (1998) nachweisen, dass sich nach einem motorischen Training die Anzahl von Synapsen zwischen Parallelfasern und Purkinje-Zellen im Kleinhirn von Mäusen signifikant erhöhte. Eine Kontrollgruppe, die lediglich eine körperliche Aktivität ohne ein zugrundeliegendes Lernparadigma ausführte, zeigte diese Veränderung nicht. Gonzalez-Tapia et al. (2015) stellten außerdem fest, dass motorisches Lernen bei Ratten zu einer höheren Dichte von Dornfortsätzen an den Purkinje-Zellen führte.

1.3 Effekte einer nicht-invasiven Kleinhirnstimulation

Möglichkeiten zur Übertragung dieser Erkenntnisse auf das motorische Lernen beim Menschen bieten neben Bildgebungs- und Läsionsstudien auch nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren. Etablierte Stimulationsmethoden stellen die transkranielle

Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) dar. Beide Verfahren können je nach Art des Stimulationsprotokolls aktivierende oder hemmende Effekte auf die betroffenen - und deren funktionell verbundene - Hirnareale ausüben (Caligiore et al., 2017; Casula et al., 2016; Celnik, 2015; Galea et al., 2009; Grimaldi et al., 2014; Halko et al., 2014). Dadurch können zum einen funktionelle Schädigungen simuliert und zum anderen neuronale Verarbeitungsprozesse moduliert werden.

Aufgrund der anatomischen Lage galt eine Stimulation des Kleinhirns lange Zeit als problematisch. Einer der ersten Versuche zur Anwendung von transkranieller Magnetstimulation geht auf Ugawa et al. (1995) zurück. Inzwischen gibt es eine Vielzahl von Studien zu den Auswirkungen von nicht-invasiven Kleinhirnstimulationen. Interessanterweise finden sich in der Literatur dahingehend widersprüchliche Ergebnisse, weshalb die zugrundeliegenden neurophysiologischen Besonderheiten in der Signalverarbeitung des Kleinhirns berücksichtigt werden sollten. Während die Kletter- und Moosfasern sowie die Körnerzellen exzitatorische Signale entsenden, wirken die Purkinje-Zellen inhibitorisch auf die Kleinhirnerne. Die Kleinhirnerne stehen wiederum exzitatorisch mit dem Thalamus in Verbindung. Dieser hat seinerseits einen erregenden Effekt auf den motorischen Kortex. Daraus kann zum einen geschlussfolgert werden, dass eine Exzitation des Kleinhirnkortex, beispielsweise ausgelöst durch eine anodale tDCS oder intermittierende TMS-Protokolle, die Purkinje-Zellen aktiviert und somit eine stärkere Inhibition des motorischen Kortex zur Folge hat. Zum anderen sollte eine inhibitorische Stimulation der Kleinhirnrinde (kathodale tDCS oder kontinuierliche TMS-Protokolle) eine verstärkte Exzitabilität des motorischen Kortex bewirken (Casula et al., 2016; Celnik, 2015; Galea et al., 2009; Halko et al., 2014; Koch et al., 2008; Rastogi et al., 2017).

In Übereinstimmung damit ergaben sich in einer Arbeit von Ballard et al. (2019) nach einer kathodalen (inhibitorischen) Gleichstromstimulation des Kleinhirns positive Effekte auf das motorische Lernen. Andere Studien gelangten jedoch zu gegenteiligen Ergebnissen, wonach eine anodale (exzitatorische) Stimulation des Kleinhirns das motorische Lernen faziilitierte (Block und Celnik, 2013; Cantarero et al., 2015; Ferrucci et al., 2013; Hardwick und Celnik, 2014; Galea et al., 2009). Ähnlich divergierende Ergebnisse finden sich bei der Applikation einer cerebellären transkraniellen Magnetstimulation. So berichteten beispielsweise Koch et al. (2020) über eine Verbesserung des motorischen Lernens mittels intermittierender Magnetstimulation

des Kleinhirns, wohingegen Gheysen et al. (2016) diesen Effekt nur für eine kontinuierliche Kleinhirnstimulation beobachten konnten.

Trotz der geschilderten Diskrepanzen scheint beiden cerebellären Stimulationsformen (TMS, tDCS) und Stimulationsprotokollen (intermittierend/kontinuierlich, anodal/kathodal) gemein, dass sie potenziell den motorischen Lernprozess beeinflussen und modulierend auf verschiedene kortikale und subkortikale Netzwerke wirken (Baarbé et al., 2014; Casula et al., 2016; Halko et al., 2014; Koch et al., 2008). Nicht zuletzt bekräftigen sie damit die Bedeutung des Kleinhirns für das motorische Lernen.

1.4 Die Grundlagen des motorischen Lernens

Jeder motorische Lernprozess aktiviert ein Netzwerk aus kortikalen und subkortikalen Hirnarealen. Innerhalb dieses Netzwerkes unterscheiden sich jedoch die Aktivierungsmuster einzelner Strukturen in Abhängigkeit der zugrundeliegenden motorischen Aufgabe (Censor und Cohen, 2011; Hardwick et al., 2013). Für die Erforschung des motorischen Lernprozesses und der involvierten Hirnareale wird daher im experimentellen Kontext häufig zwischen zwei verschiedene Aufgabentypen unterschieden. Dies sind zum einen visuomotorische Aufgaben, bei denen die Probanden eine zielgerichtete Bewegung ausführen, während diese durch eine externe Perturbation gestört wird (Bernard und Seidler, 2013; Brashers-Krug et al., 1996; Debas et al., 2010; Herzfeld et al., 2014; Galea et al., 2010); und zum anderen Aufgaben zum motorischen Sequenzlernen. Bei Letzteren besteht das Ziel darin eine Bewegungssequenz möglichst schnell und fehlerfrei auszuführen. Das Erlernen jener Sequenz kann dabei nach einem expliziten (Coynel et al., 2010; Debas et al., 2010; Gheysen et al., 2016; Rumpf et al., 2017) oder nach einem impliziten Schema erfolgen (Doyon et al., 2003; Floyer-Lea und Matthews, 2005; Penhune und Steele, 2012). Im Falle des expliziten motorischen Sequenzlernens kennen die Probanden die Sequenz und das Ziel des Übens vor Beginn des Experiments. Erfolgt das Lernen nach einem impliziten Schema, wird die Sequenz indirekt, meist über visuelle Stimuli, präsentiert. Die Probanden tippen entsprechend der Position des visuellen Stimulus eine korrespondierende Taste. Dieser Aufgabentyp wird auch als „serial reaction time task“ bezeichnet (Doyon et al., 1997; Doyon et al., 2002; Floyer-Lea und Matthews, 2005; Jenkins et al., 1994; Tzvi et al., 2014; Tzvi et al., 2015).

Sowohl für das motorische Sequenzlernen als auch für visuomotorische Aufgaben können distinkte Lernphasen identifiziert werden. Die frühe Lernphase findet während des Trainings statt (online learning) und ist charakterisiert durch einen steilen Anstieg der Lernkurve und eine schnelle Verbesserung der motorischen Fertigkeiten. Im Anschluss erfolgt eine Stabilisierung des zuvor Gelernten, ohne dass eine aktive Ausführung der Aufgabe zwingend notwendig ist (Doyon und Benali, 2005; Gheysen et al., 2016; Karni et al., 1998; Rumpf et al., 2017). Dieser Prozess wird als Konsolidierung bezeichnet und ermöglicht die Überleitung motorischer Gedächtnisinhalte von einem fragilen Zustand in das Langzeitgedächtnis (Dudai, 2004). Unter Umständen wird das neu Erlernte nicht nur gefestigt, sondern es findet ohne zusätzliches Training sogar eine Verbesserung der motorischen Fertigkeiten statt („offline learning“) (Robertson et al., 2004; Robertson, 2009). Durch nachfolgende Trainingseinheiten kann in der späten Lernphase ein weiterer Lernfortschritt erzielt werden, der jedoch langsamer erreicht wird als in der initialen Phase und somit durch einen flacheren Anstieg der Lernkurve gekennzeichnet ist.

1.5 Die Rolle des Kleinhirns für das motorische Sequenzlernen

Eine Differenzierung der unterschiedlichen Aufgabentypen und Lernphasen ist von Bedeutung, da der Aktivierungsgrad der beteiligten neuronalen Strukturen im Verlauf des Lernprozesses variieren kann. Arbeiten von Doyon und Kollegen (Doyon und Ungerleider, 2002; Doyon et al., 2003; Doyon und Benali, 2005) zeigten, dass in der frühen Lernphase - zunächst unabhängig vom Aufgabentyp - verstärkte Aktivierungen im motorischen und parietalen Kortex, im Striatum und im Kleinhirn stattfinden. In der anschließenden Konsolidierungsphase bilden sich je nach motorischer Aufgabe Unterschiede in den Aktivierungsmustern heraus, die auch in der späten Lernphase durch weiteres Training bestehen bleiben. Bei der Ausführung einer visuomotorischen Aufgabe sind demnach vor allem kortiko-cerebelläre Netzwerke aktiv, einhergehend mit einer Abnahme der striatalen Aktivierung. Im Gegensatz dazu steigt die Aktivierung im Striatum (kortiko-striatale Schleife) im Falle des motorischen Sequenzlernens, wohingegen die Aktivierung des Kleinhirns im Verlauf des Lernvorgangs abnimmt. Bestätigt wurden diese charakteristischen Aktivierungsmuster auch in anderen Arbeiten (Floyer-Lea und Matthews, 2005; Penhune und Doyon, 2002; Penhune und Doyon, 2005).

Die beschriebenen Ergebnisse spiegeln die Funktion des Kleinhirns bei der Fehlerkorrektur von Bewegungen wider. Während beim visuomotorischen Lernen ein stetiger Kontrollprozess der Bewegungen notwendig ist, scheint dies beim motorischen Sequenzlernen nur zu Beginn des Lernprozesses von Bedeutung zu sein. Im Einklang damit beobachteten Tzvi et al. (2014) einen negativen Einfluss des motorischen Sequenzlernens auf die Konnektivität zwischen dem Kleinhirn und dem primären motorischen Kortex mit Voranschreiten des Lernprozesses. Die Autoren gehen davon aus, dass die Verringerung der Konnektivität mit einer Verbesserung der motorischen Fertigkeiten assoziiert ist und so den Fortschritt im Lernprozess repräsentiert. Allerdings konnten in Studien von Jenkins et al. (1994) und Jueptner et al. (1997) sowohl Kleinhirnaktivierungen beim Erlernen, als auch beim Reproduzieren der zuvor gelernten Sequenz registriert werden. Ergebnisse von Seidler et al. (2002) sowie von Dirnberger und Kollegen (2010) deuten sogar darauf hin, dass das Kleinhirn lediglich bei der Bewegungsausführung und nicht am Lernprozess beteiligt ist.

Ein besseres Verständnis für die Ursachen dieser unterschiedlichen Ergebnisse bietet das von Hikosaka et al. (2002) postulierte Modell zum motorischen Sequenzlernen. Die Autoren beschreiben den motorischen Lernvorgang als einen Prozess, der eine immer bessere Abstimmung und Koordinierung einzelner Bewegungsmuster ermöglicht. Innerhalb dieses Prozesses unterscheiden sie zwei Komponenten. Erstere umfasst die räumlichen und kinematischen Informationen der Bewegungen, während die zweite Komponente dynamische Parameter wie Geschwindigkeit, „Timing“ und sensomotorische Integration beinhaltet. Für die Umsetzung der räumlichen und kinematischen Komponente sind assoziative Bereiche des Kleinhirns, der Basalganglien und des präfrontalen parietalen Kortex verantwortlich. Sie unterliegt einer expliziten Kontrolle und ist kennzeichnend für das schnelle motorische Lernen in der Anfangsphase, in der vor allem die Genauigkeit der ausgeführten Bewegung steigt. Die zweite Komponente des motorischen Sequenzlernens wird vom motorischen Kortex sowie den motorischen Anteilen des Kleinhirns und der Basalganglien umgesetzt. Sie hat impliziten Charakter und definiert die Phase des motorischen Lernens, welche durch eine Steigerung der Geschwindigkeit gekennzeichnet ist. Beide Komponenten werden zu verschiedenen Zeitpunkten von unterschiedlichen funktionellen Strukturen realisiert. Trotzdem involvieren beide kortiko-striato-cerebelläre Systeme, womit Strukturen des Kleinhirns an der Akquirierungs- und Automatisierungsphase des motorischen Sequenzlernens beteiligt sind.

Zu vergleichbaren Erkenntnissen gelangten auch Coynel et al. (2010), indem sie funktionelle Konnektivitäten innerhalb eines assoziativen/prämotorischen und eines sensomotorischen Netzwerks sowie zwischen diesen beiden Netzwerken während des motorischen Sequenzlernens untersuchten. Spezifische Bereiche des Kleinhirns wurden sowohl dem assoziativen als auch dem sensomotorischen Netzwerk zugeordnet (vergleiche auch Bernard und Seidler, 2013). Während sich die funktionelle Integration des assoziativen Netzwerks verringerte, blieb das Integrationslevel des sensomotorischen Teils unverändert und die funktionelle Konnektivität zwischen dem assoziativen/prämotorischen und dem sensomotorischen Netzwerk verstärkte sich. Da verschiedene Bereiche des Kleinhirns Bestandteil beider Netzwerke waren, schlussfolgerten die Autoren, dass das Kleinhirn auch über die frühe Lernphase hinaus am Lernprozess beteiligt war.

Auch Penhune und Kollegen gehen von einer Beteiligung des Kleinhirns im gesamten Lernvorgang aus (Penhune und Doyon, 2002; Penhune und Doyon, 2005; Steele und Penhune, 2010). Ihrer Ansicht nach beruht der Lernvorgang auf parallel stattfindenden, aber miteinander interagierenden Prozessen, wie beispielsweise der Fehlerkorrektur, der Generierung interner Modelle über Bewegungsabläufe und Stimulus-Antwort-Assoziationen sowie der neuronalen Repräsentation der erlernten Bewegungssequenz. Diese Prozesse werden durch verschiedene Bereiche des motorischen Kortex, des Striatums und des Kleinhirns in Abhängigkeit des Aufgabentyps ausgeführt. Analog zu den Modellen von Hikosaka et al. (2002) und Doyon und Kollegen (Doyon und Ungerleider, 2002; Doyon et al., 2003; Doyon und Benali, 2005) formen die am Lernprozess beteiligten Regionen zwei charakteristische Schleifen: eine kortiko-striatale und eine kortiko-cerebelläre Schleife. Das Kleinhirn dient dabei der Akquirierung eines optimalen internen Modells für das Ausüben jener Sequenz (vergleiche auch Imamizu et al., 2000). Darüber hinaus ist es wesentlich an der Fehlerkorrektur und der Kontrolle der auszuführenden Bewegung beteiligt. Interaktionen zwischen dem Kleinhirn und dem primären motorischen Kortex sind essenziell für den Lernerfolg und beeinflussen das Speichern der Sequenz im primären motorischen Kortex sowie in distribuierten Arealen, wie dem prämotorischen und dem parietalen Kortex. Die Verbindung zwischen dem primären motorischen Kortex und dem Kleinhirn basiert dabei auf einem iterativen Vergleichsprozess von Soll-Ist-Werten der involvierten Effektoren. Zu Beginn des motorischen Lernens werden noch viele Fehlersignale an das Kleinhirn übermittelt. Mit zunehmender Optimierung der Bewegung findet eine globale Abnahme der Aktivierungen im primären motorischen Kortex und im Kleinhirn statt.

Gleichzeitig kommt es aber zu Aktivierungsanstiegen innerhalb spezifischer Bereiche ebendieser beiden Zielstrukturen. In diesen Regionen werden die Bewegungssequenz bzw. das interne Modell kodiert. Die Autoren vermuten, dass ein Abbild des „Motorplans“ sowohl im primären motorischen Kortex als auch in prämotorischen und parietalen Bereichen gespeichert wird, während die Kontrollparameter für die Bewegung im Kleinhirn hinterlegt werden. Somit involviert das erneute Abrufen der Bewegungssequenz auch cerebelläre Strukturen, welches zu einer messbaren Kleinhirnaktivierung im späten Lernprozess beitragen könnte.

1.6 Rationale der durchgeführten Studie

Trotz der beschriebenen Diskrepanzen innerhalb der aktuellen Studienlage wird deutlich, dass das Kleinhirn ein wichtiger Akteur beim Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten ist. Seine Funktion als Integrationszentrum somatosensorischer und motorischer Informationen realisiert das Kleinhirn über einen permanenten Vergleich von Soll- und Ist-Bewegungen. Die Übermittlung von Fehlersignalen über die Kletterfasern induziert eine Reorganisation der neuronalen Schaltkreise und ermöglicht somit eine Verbesserung der motorischen Fertigkeiten durch Training. Grundlage hierfür stellen unter anderem plastische Veränderungen an den Kleinhirnzellen dar (Ito, 2000). Neuronale Plastizität bildet jedoch nicht nur die Voraussetzung für motorische Lernprozesse, sie ist auch entscheidend an der Rehabilitation von motorischen Funktionen nach einer Läsion des zentralen Nervensystems beteiligt.

Allein in Deutschland erleiden jährlich ca. 250.000 Menschen einen Schlaganfall (Kohler et al., 2014). Er stellt eine der häufigsten Todesursachen weltweit dar (Johnston et al., 2009) und ist darüber hinaus die führende Ursache für erworbene Einschränkungen motorischer Funktionen im Erwachsenenalter (Busch und Kuhnert, 2017). Etwa zwei bis drei Prozent aller Schlaganfälle sind im Kleinhirn lokalisiert (Kelly et al., 2001). Eine Schädigung des Kleinhirns kann sich unter anderem in Form von Schwindel, einem pathologischen Nystagmus, Ataxie, Gang- und Standunsicherheit sowie Einschränkungen der Feinmotorik und Beeinträchtigungen im motorischen Lernen äußern (Gómez-Beldarrain et al., 1998; Leistner und Wissel, 2015; Molinari et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1993; Shin und Ivry, 2003). Aufgrund dieser enormen klinischen Relevanz ist es wichtig die genaue Bedeutung des Kleinhirns im Prozess des motorischen Lernen zu erforschen und mögliche funktionelle Kompensationsmechanismen nach einem Kleinhirnfarkt zu verstehen.

In der Literatur finden sich nur wenige aktuelle Studien zu den Auswirkungen von Kleinhirnfarkten auf das motorische Sequenzlernen und die bestehenden Arbeiten umfassen lediglich kleinere Stichproben (Dirnberger et al., 2010; Dirnberger et al., 2013; Gómez-Beldarrain et al., 1998; Molinari et al., 1997; Shin und Ivry, 2003). In der nachfolgend durchgeführten klinischen Studie wurden daher die Verhaltensdaten von 23 Kleinhirnfarktpatienten aus einer expliziten motorischen Sequenzlernaufgabe mit einer gesunden und altersbalancierten Kontrollgruppe verglichen.

Erkenntnisse aus Läsionsstudien stellen wichtige komplementäre Ergänzungen zu den oft durchgeführten funktionellen Bildgebungsstudien und nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren dar. Bei Letzteren umfasst das Stimulationsareal trotz moderner Technik mehrere Quadratzentimeter, wodurch neben dem eigentlichen Zielort unter Umständen auch angrenzende Areale vom Stimulations-Impuls erfasst werden. Weiterhin ist bislang nicht hinreichend bekannt, welche exakten neurophysiologischen Veränderungen durch eine nicht-invasive Hirnstimulation ausgelöst werden (Grimaldi et al., 2014). Darüber hinaus werden für Bildgebungs- und Stimulationsstudien in der Regel junge, gesunde Probanden rekrutiert, welches nicht der typischen Altersverteilung eines Schlaganfalls entspricht. Die angeführten Aspekte limitieren folglich die klinische Anwendbarkeit der Ergebnisse auf Schlaganfallpatienten.

Nicht zuletzt erlaubt die momentane Studienlage keine eindeutigen Aussagen bezüglich der funktionellen Auswirkungen von unterschiedlichen cerebellären Läsionstopographien auf den motorischen Lernprozess. Auf Grund der anatomischen Verschaltung zwischen dem Kleinhirn und dem motorischen Kortex sollte davon ausgegangen werden, dass die linke Kleinhirnhemisphäre in der Ausführung von motorischen Aufgaben der linken Körperhälfte involviert ist und die rechte Kleinhirnhemisphäre respektive für die Umsetzung der Motorik der rechten Körperhälfte verantwortlich ist (Buckner et al., 2011; Grodd et al., 2001). Entsprechend wurden in vielen Arbeiten ipsilaterale Kleinhirnaktivierungen beim motorischen Sequenzlernen registriert (Doyon et al., 2002; Floyer-Lea und Matthews, 2005; Tzvi et al., 2015), wohingegen in anderen Studien (Debas et al., 2010; Doyon et al., 2003; Penhune und Doyon, 2002; Tzvi et al., 2014) bilaterale Aktivierungen gemessen wurden. Gleichermaßen variieren die Ergebnisse der verfügbaren Läsionsstudien. Während Gomez-Belderrain et al. (1998) nur Defizite beim motorischen Lernen mit der ipsiläsionalen Hand beobachteten, berichteten Molinari et al. (1997) über Beeinträchtigungen im motorischen Lernen mit der ipsiläsionalen sowie der

kontraläsionalen Hand. Aus diesem Grund wurde die nachfolgende Studie so konzipiert, dass eine Auswertung der Ergebnisse bezüglich potenzieller Lateralisierungseffekte möglich war. Mittels Korrelationsanalysen wurden außerdem Zusammenhänge zwischen den Verhaltensdaten und dem Alter, dem Läsionsvolumen sowie dem Zeitraum zwischen dem Kleinhirnfarkt und der Studienteilnahme analysiert. Die Ergebnisse dieser Studie sollen somit helfen, das Verständnis vom Kleinhirn im Prozess des motorischen Lernens zu vertiefen und dazu beitragen, Verbesserungen in der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten zu erzielen.

2 Wissenschaftliche Publikation

The Cerebellum (2020) 19:275–285
https://doi.org/10.1007/s12311-019-01097-3

ORIGINAL PAPER



Motor Performance But Neither Motor Learning Nor Motor Consolidation Are Impaired in Chronic Cerebellar Stroke Patients

Franz Hermsdorf¹ · Christopher Fricke¹ · Anika Stockert¹ · Joseph Classen¹ · Jost-Julian Rumpf¹

Published online: 30 January 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

The capacity to acquire and retain new motor skills is essential for everyday behavior and a prerequisite to regain functional independence following impairments of motor function caused by brain damage, e.g., ischemic stroke. Learning a new motor skill requires repeated skill practice and passes through different online and offline learning stages that are mediated by specific dynamic interactions between distributed brain regions including the cerebellum. Motor sequence learning is an extensively studied paradigm of motor skill learning, yet the role of the cerebellum during online and offline stages remains controversial. Here, we studied patients with chronic cerebellar stroke and healthy control participants to further elucidate the role of the cerebellum during acquisition and consolidation of sequential motor skills. Motor learning was assessed by an ecologically valid explicit sequential finger tapping paradigm and retested after an interval of 8 h to assess consolidation. Compared to healthy controls, chronic cerebellar stroke patients displayed significantly lower motor sequence performance independent of whether the ipsilesional or contralesional hand was used for task execution. However, the ability to improve performance during training (i.e., online learning) and to consolidate training-induced skill formation was similar in patients and controls. Findings point to an essential role of the cerebellum in motor sequence production that cannot be compensated, while its role in online and offline motor sequence learning seems to be either negligible or amenable to compensatory mechanisms. This further suggests that residual functional impairments caused by cerebellar stroke may be mitigated even months later by additional skill training.

Keywords Motor learning · Motor consolidation · Motor control · Cerebellum · Stroke

Introduction

The ability to acquire and retain motor skills is a complex phenomenon and a key prerequisite for successful everyday behavior and functional independence across the lifespan. Moreover, this capacity is particularly relevant for recovery from compromised motor skills due to brain damage such as stroke. Learning a new motor skill as well as reestablishing an impaired or lost motor skill due to brain damage relies on repeated practice and passes through distinct learning stages [1, 2]. Much of the knowledge about these dynamic processes has been gained by investigating motor sequence learning—an extensively used and ecologically valid paradigm that tests the ability to integrate single elements of a movement into a

coherent and smoothly performed unit (e.g., [3, 4]). When practicing a sequential motor skill for the first time, performance typically improves quickly within a training session as a function of practice referred to as fast online learning. Following the fast online learning phase, the initially labile training-induced motor memory is transformed into a more robust representation in the absence of further skill practice. This offline phase is referred to as consolidation, defined as resistance against interference (i.e., stabilization) or performance increments between the end of a training session and retesting (i.e., offline learning) [5, 6].

Previous research has demonstrated that online and offline phases of explicit sequential motor skill acquisition are mediated by specific dynamic interactions between nodes of a wide-spread neural network that encompasses the primary motor cortex, basal ganglia, supplementary motor area, hippocampus, and the cerebellum [2, 7–11]. Despite extensive research, the role of the cerebellum during online and offline motor sequence learning remains controversial. Theoretical models derived from imaging studies propose that the

✉ Jost-Julian Rumpf
jost-julian.rumpf@medizinS.uni-leipzig.de

¹ Department of Neurology, University of Leipzig, Liebigstr. 20, 04103 Leipzig, Germany

cerebellum is mainly recruited during the early online learning phase of motor sequence learning and that its activity diminishes as a function of practice to become untraceable when the practiced skill is well-established and training-induced performance increments level off [3, 5, 9, 12, 13]. Further evidence on the role of the cerebellum in motor learning has been obtained by non-invasive brain stimulation studies which, however, provided mixed results. Some of them reported bidirectional modulation of online motor learning in the way that training-induced performance increments were improved after “inhibitory” priming of the cerebellum, while “facilitatory” cerebellar priming impaired online motor sequence learning [14, 15]. Others, however, reported opposite results suggesting that “facilitatory” cerebellar stimulation improved online motor sequence learning [16, 17], whereas training under the influence of “inhibitory” cerebellar stimulation led to an impairment of online performance gains [18]. Results were similarly inconsistent when the question was investigated whether the cerebellum plays a relevant role for consolidation of training-induced skill formation. While Wessel and colleagues [19] as well as Samaei and colleagues [20] observed improved offline consolidation following motor sequence training combined with “facilitatory” anodal cerebellar transcranial direct current stimulation (in the absence of an effect on online learning), Cantarero and colleagues [16] reported no effect on consolidation (but improved online learning).

Another open question with respect to the role of the cerebellum during motor sequence learning is whether lateralized motor sequence learning functions in the brain may have corresponding lateralized counterparts in the cerebellum. Chronic unilateral lesions of the cerebellum due to stroke were shown to impair training-induced performance increments in an implicit motor sequence learning task when the task was performed with the ipsilesional hand, while learning with the contralesional hand remained unaffected [21]. The majority of motor learning studies, however, suggest that both cerebellar hemispheres are recruited during early online learning independent from the hand used for task execution [2, 22, 23]. Finally, Seidler and colleagues [24] reported no association of cerebellar activation with initial motor sequence learning, while they found significant cerebellar activation during reproduction of the previously learned sequence. Therefore the possibility remains that—although the majority of the evidence discussed above supports the view of a relevant role of the cerebellum for motor sequence learning—the cerebellum may not be directly involved in the process of motor learning but may actually only be associated with modification of motor performance.

Since neuroimaging and brain stimulation studies have not provided an unambiguous picture of the role of the cerebellum in motor sequence learning, we took a different approach. In the current behavioural study, we investigated online motor sequence learning and offline consolidation of training-

induced skill formation in subjects with chronic cerebellar lesions due to ischemic stroke and in healthy controls. We chose to investigate this collective to avoid potential confounds of task performance by ongoing spontaneous recovery processes in the acute or subacute phase after stroke. The results will provide insights into the significance of impaired structural integrity of the cerebellum for motor sequence performance, online motor learning, and offline consolidation.

Methods

Participants

Twenty-four participants with chronic unilateral or bilateral cerebellar lesions due to stroke between the age of 18 and 80 years were recruited. All of these participants had been treated on the stroke unit of the Department of Neurology at the University of Leipzig at the time of the acute stroke. Additionally, 25 age- and sex-matched healthy control participants were recruited from Leipzig and the surrounding area. According to the Edinburgh Handedness Inventory [25], all participants were right-handed except one patient with chronic cerebellar stroke and two control participants who were left-handed. To ensure that dexterous finger movements similar to the task employed in our study were not “overlearned,” professional musicians and professional typists were excluded. Both chronic cerebellar stroke patients and control participants were naive to the employed motor sequence learning task. None of the participants reported a history of sleep disorders, previous stroke, or serious medical, neurological or psychiatric diseases. Additionally, all participants received a neurological examination to screen for stroke-related and other neurological deficits. At the time of the study, none of the patients showed neurological impairments that could relevantly interfere with performing the motor sequence learning task. Participants showed no signs of cognitive impairment as assessed by the Mini-Mental State Examination [26] (exclusion cut-off < 26) and no relevant depressive symptoms according to the short version of the Beck Depression Inventory (BDI) [27] (exclusion cut-off > 19). Data from one patient and data from two control participants were excluded from further analysis due to poor motor sequence training performance (i.e., task performance was > 2 standard deviations lower than average group performance), leaving data from 23 cerebellar stroke patients and 23 control subjects for further analysis (please see Table 1 for detailed demographic information).

Experimental Design

All participants took part in two experimental sessions each corresponding to performing the motor sequence learning task with either one of both hands. Each session encompassed two

Table 1 Demographic characteristics of cerebellar stroke patients and healthy controls

	Sex (m/f)	Age (y)	MMSE (score)	BDI (score)	SSS (score)			
					T1	R1	T2	R2
Cerebellar stroke patients	16/7	60.0 ± 15.6	28.4 ± 1.2	7.7 ± 5.3	1.7 ± 0.6	1.7 ± 0.6	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.6
Control group	15/8	57.2 ± 18.9	28.8 ± 1.1	4.4 ± 3.1	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.6	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.6
Group difference (<i>p</i> values)	0.760	0.580	0.260	0.014	0.411	0.335	0.080	0.456

Displayed are mean values ± standard deviation

Abbreviations: *m* male, *f* female, *y* years, *MMSE* Mini Mental State Examination, *BDI* Beck Depression Inventory, *SSS* Stanford Sleepiness Scale, *T* Training (Session 1 & 2), *R* Retest (Session 1 & 2)

parts, a training part in the morning at 11 am and a delayed retest part 8 h later (7 pm) to assess consolidation of training-induced task skill acquisition. Sessions were separated by at least 14 days to prevent carry-over effects. In patients with unilateral cerebellar lesion, the order of sessions was balanced with respect to practicing with the ipsilesional or contralesional hand. In healthy controls and patients with bilateral lesions, the order of sessions was counterbalanced with respect to practicing with the dominant or non-dominant hand. Before each training and each retest, alertness of participants was assessed with the Stanford Sleepiness Scale [28].

Motor Sequence Learning Task

Motor sequence performance was assessed by an adapted version of the sequential finger tapping task introduced by Karni and colleagues [4], which has also been employed extensively in our laboratory [29–31]. In each of both experimental sessions, participants were asked to practice one of two different, equally difficult five-element finger-tapping sequences on a four-button customized keyboard. Sequence 1 was “4-1-3-2-4” and sequence 2 was “1-4-2-3-1” (1 = index finger, 2 = middle finger, 3 = ring finger, 4 = little finger). The order of type of sequence allocation to session 1 or session 2 was balanced across all participants. To verify that participants had explicit knowledge of the finger-tapping sequence prior to training onset, they were required to slowly repeat the sequence until they reproduced it three times in a row without mistakes. The training part encompassed 14 successive blocks of sequence execution which were separated by 25-s rest periods. Participants were instructed to perform the sequence as fast as possible while making as few errors as possible. Unbeknownst to the participants, each task block was terminated after 60 key presses to make sure that all participants performed the same number of training movements (i.e., all participants received the same amount of training). Therefore, a maximum of 12 correct sequences could be executed within each block of training. The beginning of a training block was indicated by a green fixation cross in the middle of a computer screen in front of the participants, which turned red (i.e., after

60 button presses on the keyboard) to indicate the beginning of a 25-s rest block. The delayed retest session after an interval of 8 h encompassed only 4 blocks of the task. During training and retesting no information on the sequence was presented to the participants (Fig. 1).

Data Acquisition and Analysis

Task performance was recorded with a customized four-button keyboard and processed using customized Matlab (Mathworks, Natick, USA) scripts to extract speed and accuracy of sequence execution. Speed of sequence execution was defined as the average time needed to complete correct sequences within each task block (time to perform a correct sequence, TCS). Accuracy was defined as the number of correct sequences in a given block. Accordingly, errors were defined as the maximum number of correct sequences per block (i.e., 12) minus the actual number of correct sequences within each block. To take into account interindividual differences with respect to the strategy to improve task performance (e.g., focus on speed performance at the expense of accuracy), task performance was quantified using a performance index (PI) that incorporates speed performance and accuracy according to the following formula [32, 33]:

$$PI_x = \exp - (TCS_x) \times \exp - (\text{errors}_x/12) \times 100, \text{ where } x = \text{block of trials.}$$

Effects on task performance were assessed by applying a repeated measures analysis of variance (rmANOVA) to the training PI values with group as the between-subjects factor and block and session (e.g., dominant vs. non-dominant hand, or ipsilesional vs. contralesional as applicable) as within-subject factors. This allowed us to investigate performance changes as a function of training (main effect of block), for differences in the rate of learning with respect to the factor hand (block * hand interaction), for general task performance differences during training between sessions (e.g., between training with the contralesional and ipsilesional hand) and for differences of task performance between chronic cerebellar stroke patients and healthy controls.

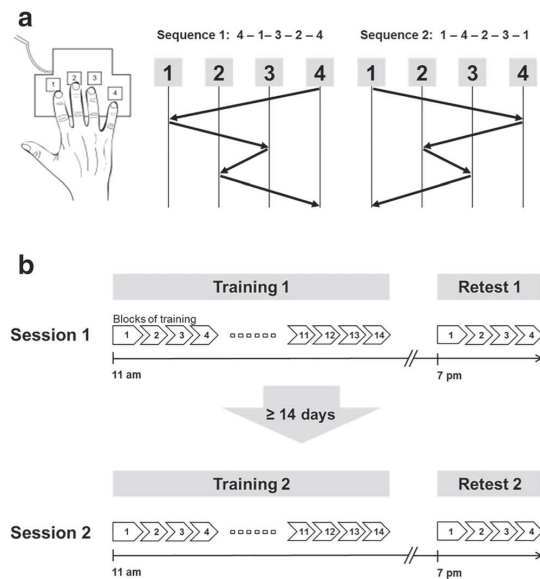


Fig. 1 Experimental design. **a** Finger positioning on the keyboard and sequence order exemplary for the right hand. **b** The experiment consisted of two sessions which were separated by at least 14 days. Each session contained a training phase and a delayed retest phase. Training (11 am) encompassed 14 task blocks of 60 key presses and 25-s rest periods in-between blocks. Delayed retesting took place 8 h later (7 pm) and encompassed 4 blocks of the task

To quantify consolidation, offline changes of PI measures were assessed between the individual end-of-training performance (EOT; i.e., average PI of the last 4 blocks of training) and the first block of delayed retesting according to the following formula:

$$\text{normalized PI}_{\text{retest_block1}} = (\text{PI}_{\text{retest_block1}} - \text{PI}_{\text{EOT}}) / \text{PI}_{\text{EOT}}$$

Therefore, positive normalized PI values (reported as percentage) indicate gains of task performance relative to the individual end-of-training performance, while negative normalized PI values indicate relative performance decrements. We chose to use only the first block of retesting to compute consolidation to avoid contamination of the consolidation measure with additional online learning. rmANOVA of normalized PI values with factors *group*, *block*, and *session* allowed us to test for differences of consolidation with respect to group allocation or with respect to the hand (e.g., ipsilesional vs. contralesional) used for task performance. This procedure also provided information on performance changes driven by additional task training during the retest (main effect of *block*), and on potential differences with respect to learning rate during the retest (*group* × *block* × *session* interaction).

Spearman's rank correlation coefficient was applied to assess associations of motor performance and consolidation with age, lesion volume and interval since stroke onset.

For all statistical tests, the alpha level was set to $p < 0.05$. rmANOVAs were checked for violation of sphericity and degrees of freedom and p values were corrected if necessary (Greenhouse-Geisser). All statistical analyses were carried out with SPSS 24 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Cerebellar stroke lesion location and distribution were assessed based on MRI and CT images acquired for clinical purposes during the acute phase of the cerebellar stroke. Individual FLAIR-weighted images were normalized to Montreal Neurological Institute (MNI) space in SPM 12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>). Anatomical labelling of damage to specific cerebellar structures was based on automated anatomical labelling [34] distributed with MRICron (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>) and the SUI atlas [35, 36].

Results

Demographic baseline characteristics (Table 1) were similar in healthy controls and cerebellar stroke patients except for a slightly higher BDI score in the patient group. However, mean BDI scores in patients were, similar to healthy controls, below the cut-off for even a mild depressive syndrome. Detailed information on lesion characteristics in the cerebellar stroke patients is given in Table 2 and Fig. 2. Out of 23 cerebellar stroke patients, 18 had suffered from unilateral cerebellar stroke (7 in the left and 11 in the right cerebellar hemisphere) and 5 patients had suffered from bilateral cerebellar stroke.

Motor Sequence Performance Is Impaired in Chronic Cerebellar Stroke Patients While Online Motor Sequence Learning Remains Intact

As detailed below, there was no difference in task performance with the ipsilesional or contralesional hand among patients with unilateral cerebellar stroke lesions (please see separate subgroup analyses). This allowed us to perform a rmANOVA conducted on the PI values of the 14 training blocks with *group* (patients vs. controls) as between-subject factor and *block* and *session* (dominant vs. non-dominant hand) as the within-subject factors, without further separation of contralesional and ipsilesional hand in patients with unilateral cerebellar stroke lesions. This rmANOVA revealed a significant main effect of *group* ($F_{(1,44)} = 4.096$, $p = 0.049$), which was driven by a lower average PI across both training sessions (14.3, 95% confidence interval (CI) 10.2–18.4) compared to healthy controls (20.2, CI 16.1–24.3). Importantly, rmANOVA demonstrated a significant main effect of *block* ($F_{(5,047,222.069)} = 48.250$, $p < 0.001$) and *session*

Table 2 Detailed patient and cerebellar lesion characteristics

Cerebellar stroke patients										Control group			
No.	Age (y)	Sex (m/f)	ISS (months)	Affected hemisphere	Vascular territory	Affected cerebellar structures				Volume (cm ³)	No.	Age (y)	Sex (m/f)
						Nuclei	Vermis	Hemisphere					
1	77	F	7	Right	PICA	n.a.	n.a.	r: CRII, VIIb, VIII	0.1	1	68	f	
2	78	M	7	Left	PICA	r: DN	n.a.	l: CRI, CRII, VIIb, VIII, IX	11.4	2	80	m	
3	39	M	35	Right	PICA	r: DN	n.a.	r: CRI, IV-VI, VIII, IX	2.5	3	38	m	
4	34	M	3	Right	PICA	r: DN, FN, IN	I-X	r: CRI, CRII, III-VI, VIIb, VIII, IX	10.3	4	23	m	
5	74	M	25	Bilateral	SCA	b: DN, FN, IN	I-X	r: CRI, CRII, VI, VIIb, VIII-X l: CRI, CRII, III-VI, VIIb, VIII-X	73.7	5	74	m	
6	75	M	25	Bilateral	PICA	b: DN	VIII-X	r: CRI, CRII, VIIb, VIII, IX l: CRI, CRII, VIIb, VIII, IX	66.1	6	74	m	
7	66	F	7	Right	SCA	r: DN, IN	VII-X	r: CRI, CRII, VI, VIIb, VIII, IX	34.3	7	71	f	
8	80	F	11	Bilateral	PICA SCA	l: DN, FN, IN	I-IX	r: CRI, CRII, III-VI, VIIb, VIII, IX l: CRI, CRII, III-VI, VIIb, VIII, IX	54.8	8	69	f	
9	56	M	17	Right	PICA	n.a.	n.a.	r: VIIb, VIII, IX	5.9	9	55	m	
10	62	M	16	Right	PICA	n.a.	n.a.	r: CRI, CRII, VIIb, VIII	17.0	10	67	m	
11	75	M	10	Bilateral	PICA	b: DN r: IN	VI-IX	r: CRI, CRII, VI, VIIb, VIII-X l: CRI, CRII, VIIb, VIII, IX	75.7	11	76	m	
12	57	M	3	Right	PICA	r: DN, IN	VIII-IX	r: CRI, CRII, VI, VIIb, VIII, IX	15.8	12	57	m	
13	77	M	12	Right	PICA	r: DN	VIII	r: CRI, CRII, VI, VIIb, VIII, IX	4.3	13	78	m	
14	72	M	12	Left	SCA	l: DN, IN	III-VI	l: CRI, III, IV, V, VI	3.7	14	69	m	
15	55	M	16	Left	PICA	n.a.	n.a.	l: CRII, VIIb, VIII	2.0	15	53	f	
16	28	F	32	Left	PICA	n.a.	VIII	l: CRI, CRII, VIIb, VIII	2.5	16	19	f	
17	65	M	9	Left	PICA	n.a.	n.a.	l: CRI, CRII, VIIb, VIII	0.2	17	67	m	
18	42	M	9	Right	PICA	l: DN	VIII-X	r: CRI, CRII, VI, VIIb, VIII, IX	26.2	18	41	m	
19	45	F	14	Left	PICA	l: DN	IX-X	l: VIII, IX	15.7	19	36	f	
20	50	F	25	Right	PICA	r: DN	VIII	r: CRI, CRII, VIIb, VIII-X	22.7	20	40	f	
21	43	F	33	Bilateral	PICA	r: DN	n.a.	r: CRI, CRII; VI, VIII l: CRI, CRII, VI, VIIb, VIII	8.2	21	28	f	
22	75	M	28	Left	SCA	n.a.	n.a.	l: CRI, CRII, VI, VIIb, VIII	3.1	22	76	m	
23	56	M	3	Right	PICA	r: DN	VIII-IX	r: CRI, CRII, VIIb, VIII, IX	19.9	23	56	m	

Abbreviations: y years, ISS interval since stroke onset, m male, f female, PICA Posterior inferior cerebellar artery, SCA superior cerebellar artery, DN dentate nucleus, IN interposed nucleus, FN fastigial nucleus, CRI Crus I, CRII Crus II, n.a. not affected, Volume lesion volume in cm³, b bilateral, r right, l left

($F_{(1,44)} = 4.699, p = 0.036$) but no significant interaction of *group* \times *block* ($F_{(5,047,222.069)} = 1.403, p = 0.224$), *group* \times *session* ($F_{(1,44)} = 0.009, p = 0.924$), nor a significant *group* \times

block \times *session* interaction ($F_{(6,439,283.310)} = 1.075, p = 0.378$). Average PI in the first block of both training sessions was 8.8 (CI 5.1–12.4) in patients and 13.3 (CI 9.7–17.0) in healthy

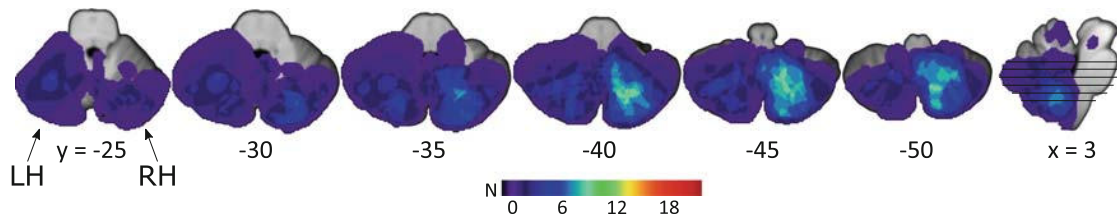


Fig. 2 Visualization of lesion distribution. Colorbar specifies number of patients ($n = 23$) with overlapping lesions in each voxel. Hot colors indicate a greater number of patients with lesions in the respective region. Maximum lesion overlap ($n = 12$) was found in the right postero-lateral cerebellum corresponding to Crus II (MNI coordinates 20, -69 , -40). For this representation, individual FLAIR-weighted images

were normalized to Montreal Neurological Institute (MNI) space in SPM 12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>). Lesions were manually delineated and superimposed on the SUIT template using MRICron (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>). RH, right cerebellar hemisphere; LH, left cerebellar hemisphere

controls and increased to 16.0 (CI 11.5–20.5) and 23.0 (CI 18.4–27.5), respectively, for average performance during the last block of both training sessions (Fig. 3a). The significant main effect for the factor *session* was driven by larger average PI values in the training session with the dominant hand (18.0, CI 15.0–21.1) compared to when training was performed with the non-dominant hand (16.5, CI 13.5–19.4). Collectively, these results indicate that, although patients with a chronic cerebellar stroke lesion demonstrated a lower overall motor sequence performance, there were no relevant differences between patients and healthy controls with respect to the rate of training-induced performance increments (i.e., online learning) irrespective of the hand (dominant vs. non-dominant) used for training.

Similar results were obtained, when training performance was analyzed only for the very early training phase (blocks 1–4) during which performance increases rapidly as a function of practice. We additionally performed this analysis as previous research proposed an important role of the cerebellum primarily during early online learning before training-induced

performance increments level-off with ongoing training (e.g., [9, 12]). A rmANOVA including only the PI values of the first 4 blocks of training showed a significant main effect of *group* ($F_{(1,44)} = 4.083$, $p = 0.049$), *block* ($F_{(2,196,96,626)} = 56.482$, $p < 0.001$), and *session* ($F_{(1,44)} = 4.256$, $p = 0.045$), while no significant interaction of any of the factors was observed (all $p \geq 0.344$). These results obtained for the very early training phase further support that, despite impaired motor performance, chronic cerebellar stroke patients did not differ from healthy controls with respect to speed and magnitude of training-induced performance increments.

Training-induced performance increments levelled off at the end of the training sessions in patients and controls as indicated by a non-significant effect of *block* ($F_{(2,450,107,804)} = 1.335$, $p = 0.268$) and the absence of a significant interaction of factors *group*, *block*, and *session* (all $p \geq 0.622$) when running the rmANOVA across the last four blocks of training. This verifies that patients and controls reached asymptotic performance levels at the end of both training sessions. Therefore, average performance across the

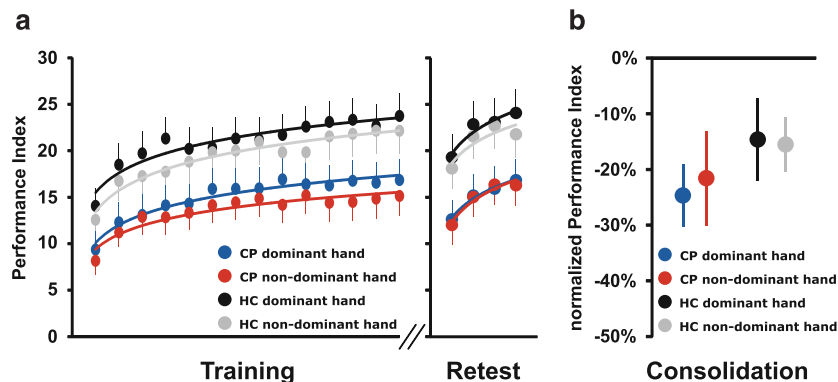


Fig. 3 a Task performance. Mean performance index (PI) values across the 14 blocks of training and the 4 blocks of delayed retesting for task execution with the dominant and the non-dominant hand in chronic cerebellar stroke patients (CP) and healthy control participants (HC). Vertical bars represent the standard error of the mean (SEM). (B) Consolidation. Columns represent mean normalized PIs of the first block of retesting for

cerebellar patients (CP) and controls (HC). Positive values would indicate performance increments while negative values indicate performance decrements relative to the individual end-of-training performance baseline (average performance across the last 4 blocks of training). Bars represent SEM

last four blocks of training was considered as the “end-of-training-baseline” (EoT) against which potential consolidation effects were assessed.

Correlation analysis revealed a highly significant negative association of age and training performance (average PI across both trainings) in both healthy controls ($\rho = -0.643$, $p = 0.001$) and in patients ($\rho = -0.690$, $p < 0.001$). Of note, no significant correlation was found in patients between average training performance and the interval since stroke onset (months, $\rho = 0.269$, $p = 0.214$) nor for the volume of the cerebellar stroke lesion (cm^3 , $\rho = -0.178$, $p = 0.417$).

No Impairment of Motor Sequence Consolidation in Chronic Cerebellar Stroke Patients

Driven by a lower average PI across retests in patients (15.0, CI 10.5–19.6) compared to healthy controls (21.7, CI 17.1–26.2), rmANOVA conducted on the PI values of the 4 retest blocks revealed a significant main effect of *group* ($F_{(1,44)} = 4.354$, $p = 0.043$) indicating a persisting relative impairment of motor performance in patients compared to the control group during delayed retesting. Moreover, rmANOVA demonstrated a significant effect of *block* ($F_{(2,137,94,026)} = 52.402$, $p < 0.001$) in the absence of a significant effect of *session* ($F_{(1,44)} = 1.769$, $p = 0.190$) or a significant interaction of any of the factors (all $p \geq 0.313$; Fig. 3a). In sum and congruent with the previous analysis of the training performance, results support the conclusion that groups did not differ with respect to their online learning abilities despite persisting impaired motor sequence task performance in patients during retesting.

Consolidation was assessed by normalizing the PI values of the first block of delayed retesting to the individual EoT performance baseline of the corresponding training session. Mean normalized retest PI of the first block of retesting amounted to -15.1% (CI -25.0 to -5.2) in chronic cerebellar stroke patients and -23.1% (CI -33.0 to -13.3) in healthy controls. A rmANOVA with factors *group* and *session* (dominant hand vs. non-dominant hand) conducted on the normalized PI values revealed no significant main effect for *group* ($F_{(1,44)} = 1.346$, $p = 0.252$) and *session* ($F_{(1,44)} = 0.028$, $p = 0.867$), and no significant interaction of both factors ($F_{(1,44)} = 0.094$, $p = 0.761$; Fig. 3b). Of note, we had chosen to assess consolidation by normalizing performance during only the first block of delayed retesting to the individual end-of-training performance to avoid contamination of the offline consolidation measure by additional online learning during retesting. However, results remain qualitatively similar if consolidation is assessed across all 4 blocks of retesting (main effect of *group*: ($F_{(1,44)} = 0.060$, $p = 0.808$), *session*: ($F_{(1,44)} = 0.980$, $p = 0.328$), *group* \times *session* interaction: ($F_{(1,44)} = 1.372$, $p = 0.248$).

Correlation analysis revealed a significant negative association of age and consolidation (mean normalized PI of both

sessions) across patients and healthy controls ($\rho = -0.454$, $p < 0.002$). Notably, there was no relevant association of consolidation with lesion volume (cm^3 , $\rho = -0.094$, $p = 0.670$) nor with the interval since stroke onset (months, $\rho = 0.298$, $p = 0.167$) in the patients group.

Collectively, while the relative deficit of chronic cerebellar stroke patients in performing the sequential motor task persisted during delayed retesting, findings suggest similar capabilities of patients and controls to consolidate training-induced motor skill.

No Difference Between Task Execution with the Ipsilesional or Contralesional Hand with Respect to Online Learning Or Consolidation in Chronic Cerebellar Stroke Patients

In an additional analysis, we further explored whether training with either the ipsilesional or contralesional hand with respect to the cerebellar lesion had an effect on online learning or consolidation within the patient group. To this end, we excluded those patients from the analysis whom had suffered from bilateral cerebellar stroke ($n = 5$) and analyzed training and retest performance in the remaining 18 patients (7 patients with lesions in the left cerebellar hemisphere, 11 patients with lesions in the right cerebellar hemisphere).

A rmANOVA conducted on the PI values across both training sessions with the within subject factors block and session (training with the ipsilesional vs. contralesional hand) revealed a significant effect of *block* ($F_{(3,958,67,283)} = 18.517$, $p < 0.001$) but no significant effect of *session* ($F_{[1, 17]} = 1.626$, $p = 0.219$) nor a significant interaction of *block* \times *session* ($F_{(3,176,53,992)} = 1.213$, $p = 0.315$). Furthermore, we found no significant association of training performance and lesion volume when correlations were calculated separately for mean training performance with the ipsilesional hand ($\rho = -0.065$, $p = 0.798$) and the contralesional hand ($\rho = -0.061$, $p = 0.810$). This indicates similar performance as well as similar magnitude and speed of learning independent of whether the task was executed with the ipsilesional or contralesional hand (Fig. 4a).

Similar results were obtained for the analysis of retest performance as rmANOVA across retest PIs revealed a significant effect of *block* ($F_{(3,51)} = 30.671$, $p < 0.001$), but again no significant effect of *session* ($F_{[1, 17]} = 1.565$, $p = 0.228$) nor a significant interaction of both factors ($F_{(2,249,38,238)} = 1.956$, $p = 0.151$; Fig. 4a).

Finally, we tested for potential differences of consolidation following task training with the ipsilesional and contralesional hand. Mean normalized retest PI of the first block of retesting amounted to -23.0% (CI -43.0 to -3.1) when task training was executed with the ipsilesional hand and -21.3% (CI -36.9 to -5.8) when the contralesional hand was used for task execution. Moreover, correlation analysis revealed no

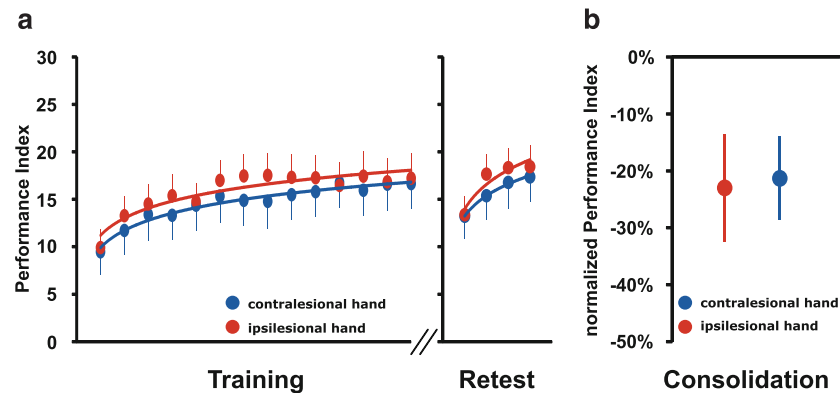


Fig. 4 **a** Task performance. Mean performance index (PI) values across the 14 blocks of training and the 4 blocks of delayed retesting for task execution with the ipsilesional and the contralesional hand in patients with a unilateral chronic cerebellar stroke lesion. Vertical bars represent the standard error of the mean (SEM). **b** Consolidation. Columns represent mean normalized PIs of the first block of retesting for task execution

with the ipsilesional and the contralesional hand in patients with a unilateral chronic cerebellar stroke lesion. Positive values would indicate offline performance increments while negative values indicate performance decrements relative to the individual end-of-training performance baseline (average performance across the last 4 blocks of training). Bars represent SEM

significant association of lesion volume and consolidation when analyzed separately in terms of consolidation following training with the ipsilesional ($\rho = -0.168$, $p = 0.505$) or contralesional hand ($\rho = 0.158$, $p = 0.531$). Accordingly, rmANOVA across the normalized PI values of the first block of delayed retesting revealed no significant main effect of *session* ($F_{(1, 17)} = 0.017$, $p = 0.899$) indicating similar consolidation of training-induced performance increments when the task was performed with the ipsilesional or contralesional hand (Fig. 4b). Again, results remained qualitatively similar if consolidation was assessed across all 4 blocks of retesting (main effect of *session*: $F_{(1, 17)} = 0.505$, $p = 0.487$), *block* \times *session* interaction: $F_{(3, 51)} = 2.079$, $p = 0.115$). Overall, the additional exploratory analysis above revealed no evidence of lateralized cerebellar functions with respect to online learning or consolidation of training-induced motor sequence skill.

Discussion

The present study demonstrates that chronic cerebellar stroke lesions are associated with a persisting impairment of motor sequence execution while neither online skill acquisition during training nor post-training offline consolidation are altered in comparison with a healthy control group. Of note, although unilateral cerebellar lesions often lead to severe motor function impairments ipsilateral to the lesioned cerebellar hemisphere in the acute phase, our findings acquired in chronic cerebellar stroke patients were independent of whether the explicit motor sequence learning task was executed with the ipsilesional or contralesional hand. Collectively, present findings point to an essential, non-lateralized function of the

cerebellum for motor control that cannot be compensated in case of cerebellar damage, whereas neither online motor learning nor offline motor consolidation were relevantly affected in chronic cerebellar stroke.

Our results are in line with and extend findings from a study in a smaller sample of chronic cerebellar stroke patients by Dimberger and colleagues [37], who demonstrated impaired motor sequence performance during execution of an implicit serial reaction time task while within-session performance increments induced by repeated sequence execution were comparable to those of healthy controls. Additional evidence for the interpretation that the cerebellum has a primary function in modification of motor sequence performance but not motor sequence learning can be derived from a functional magnetic resonance imaging study of Seidler and colleagues [24] who found no association of cerebellar activation with initial motor sequence learning, while there was significant cerebellar activation during reproduction of the previously learned sequence. However, current results, which indicate no impairment of online motor learning in cerebellar stroke patients, may seem surprising, given the large body of evidence that suggests a prominent role of the cerebellum during early online motor learning [3, 8, 9, 12, 13]. This discrepancy may be resolved by the fact that cerebellar stroke patients were investigated in the chronic phase of the disease and potential initial impairments of cerebellar function for motor learning may have been compensated despite a persisting deficit of motor sequence performance. Others, however, reported an impairment of motor sequence learning in patients with chronic unilateral cerebellar stroke lesions, regardless of the hand used (ipsilesional or contralesional) for task execution [23], and in patients suffering from chronic cerebellar degeneration

[38]. Gomez-Beladarrain and colleagues [21] even proposed selective impairment of procedural online learning with the hand ipsilateral to the unilateral cerebellar stroke lesion, while learning with the contralesional hand was intact. Lateralized functions of the cerebellum with respect to motor learning may also be supported by findings of Gheysen and colleagues [14], who demonstrated bidirectional modulation of motor sequence learning by unilateral “inhibitory” or “facilitatory” priming of the cerebellum by use of transcranial theta burst stimulation in young and healthy subjects. However, in contrast to the findings in patients with unilateral cerebellar stroke [21], motor learning in healthy subjects was only modulated when the cerebellar hemisphere contralateral (but not ipsilateral) to the hand that executed the task was targeted by stimulation. In our sample of chronic cerebellar stroke patients, motor performance and motor learning were similar, independent of whether the motor learning task was executed with the ipsilesional or contralesional hand. Therefore, current results do neither support the interpretation of lateralized functions of the cerebellum during motor sequence performance nor for online motor learning, which is in line with previous research demonstrating bilateral activation of the cerebellum during sequence execution and motor learning independent of the hand used for training [2, 10, 22]. Yet, we cannot exclude the presence of lateralized impairments of motor sequence performance or motor sequence learning in the acute phase after cerebellar stroke. However, we had decided to investigate patients in the chronic stage after cerebellar stroke as at this point it can be assumed that spontaneous recovery is completed and that stroke-related persisting functional deficits can be considered stable. Thereby, we avoided potential confounds of motor performance, motor learning and motor consolidation by intra- and inter-subject differences in terms of the dynamics of ongoing spontaneous recovery in the acute and subacute phase after stroke. Because all of our cerebellar stroke patients were in the chronic stage of the disease (average interval since stroke onset 16 months) and no association of the interval since stroke onset with motor performance was revealed, we can assume that initial stroke-related deficits of all non-essential functions of the cerebellum for motor-learning—if there had been any in the acute phase—were compensated by the time of the experiment. Collectively, our results may suggest that cerebellar function is negligible for online motor sequence learning. Alternatively, potential initial stroke-related impairment of cerebellar function with respect to motor learning is accessible to sufficient compensation by local or remote mechanisms. The function of the cerebellum for motor sequence performance, however, seems to be an essential cerebellar function that cannot be completely compensated.

One may ask whether the discrepancy between the current results that indicate no relevant role of the cerebellum during online motor sequence learning and previous findings that

indicated impaired online motor learning in chronic cerebellar stroke patients [21, 23] and patients with degenerative cerebellar diseases [38] may be explained by the nature of the employed tasks. While an explicit motor sequence learning task was used in the current study, almost all previous studies mentioned above employed implicit serial reaction time tasks. Although cerebellar activation has been seen in implicit as well as in explicit motor sequence learning, both types of tasks are differently related to other domains that have also been implicated in motor sequence learning and are associated with cerebellar activation (for review see [13]). For example, in implicit motor sequence learning both visuospatial working memory and verbal working memory are correlated with motor sequence learning [39, 40], while explicit motor sequence learning has been only associated with visuospatial working memory [41, 42]. Differences in task demands with respect to cerebellar recruitment during explicit and implicit sequence learning may, therefore, partly explain the contrasting results of the current study and previous results. However, cerebellar areas activated during explicit and implicit motor sequence learning overlap [13] and, more importantly, the one study that demonstrated qualitatively similar results in cerebellar stroke patients as our study (i.e., impairment of sequence performance but not online learning, [37]) employed an implicit, but not explicit, serial reaction time task. It is, therefore, unlikely that the contrasting results can solely be attributed to differential cerebellar recruitment in explicit and implicit motor sequence learning tasks. Another reason for the differing results may be related to the investigated sample sizes. Although—to our best knowledge—the current study investigated motor sequence learning in the largest sample ($n = 23$) of cerebellar patients so far, diverging results in-between previous studies investigating implicit learning as well as differences with respect to the current study may be related to the relatively small sample sizes of investigated patients in the aforementioned studies ($n = 8$ in [23], $n = 11$ in [37], $n = 15$ in [38], $n = 14$ in [21]).

Besides investigating the impact of chronic cerebellar stroke lesions on online motor sequence learning, our study also advances the existing body of knowledge on the role of the cerebellum in post-training offline consolidation. Our results indicate similar capacity to consolidate training-induced skill formation in chronic cerebellar stroke patients and healthy controls despite the persisting impairment of motor sequence execution also during delayed retesting in patients. Moreover, and similar to the findings for the online learning capacity of patients, no association of consolidation with the interval since stroke onset or the volume of the cerebellar stroke lesion was detected. Furthermore, consolidation did not differ dependent on whether the ipsilesional or contralesional hand was used for training and delayed retesting. Of note and concurring with the results from the training session, patients and healthy controls also

demonstrated no difference with respect to online learning during delayed retesting. These findings, again, indicate an essential role of the cerebellum for motor sequence execution, while no indication of a relevant role of the cerebellum for online learning or offline skill consolidation can be derived from our data. Our findings and interpretation with respect to the role of the cerebellum for consolidation are in line with the important theoretical models already discussed above that proposed no relevant role of the cerebellum for offline consolidation as cerebellar activity was shown to diminish across training to become untraceable when training-induced skill increments level off [3, 5, 9, 12, 13]. This view may be challenged by findings of Wessel and colleagues [19] who demonstrated specific facilitation of post-training offline consolidation of training-induced motor skill formation in the absence of an effect on online learning, when training was combined with concurrent anodal cerebellar transcranial direct current stimulation (tDCS). Others, however, demonstrated opposite results when motor sequence learning was combined with anodal tDCS, i.e., cerebellar tDCS specifically facilitated online learning while consolidation remained unaffected [16]. Although our study provides no indication of a relevant role of the cerebellum in consolidation, we, again, cannot rule out the possibility of initial deficits of consolidation in the acute phase of the cerebellar stroke that may have been compensated by effective local or remote brain plasticity by the time of the investigation.

Compared to non-invasive brain stimulation and functional neuroimaging studies, the lesion approach may be a valuable complementary method with regard to the identification of the causal role of a brain structure, i.e., the cerebellum in the current study. Both approaches have their specific limitations: In the case of non-invasive brain stimulation, uncertainty remains regarding physiological effects on the target structure, whereas in chronic lesions, the studied structure may be functionally compensated by the unaffected brain regions. The present findings fail to provide evidence of involvement of the cerebellum in online motor sequence learning or offline consolidation. If these findings are not the consequence of functional compensation, but instead reflect cerebellar absence in these stages of motor sequence learning, then it may perhaps explain the inconsistent results of the cerebellar stimulation studies.

Conclusions

Our results suggest that motor sequence performance is persistently impaired in patients with chronic cerebellar stroke lesions, independent of whether the task is executed with the ipsilesional or contralesional hand. However, neither the capacity to improve sequential motor skill as a function of training nor the capacity to consolidate training-induced skill

formation was altered in comparison with healthy control subjects. These findings point to an essential function of the cerebellum for motor sequence performance that is not completely accessible to compensatory mechanisms. On the other hand, its role for online and offline sequence learning seems to be negligible or, alternatively, accessible to local or remote compensation mechanisms. Findings may have implications for rehabilitative strategies in chronic cerebellar stroke. The fact that the capacity to learn and consolidate new skills was intact implies that persisting functional impairments caused by cerebellar stroke may still be alleviated even months after disease onset by additional skill training.

Funding Information Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Data Availability The data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Compliance with Ethical Standards

Ethical Approval Informed consent was obtained from all individual participants included in the study and all procedures were in accordance with the ethical standards of the Ethics Committee of the University of Leipzig (Reg Nr.: 306/16) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

Conflict of Interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Dayan E, Cohen LG. Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*. 2011;72(3):443–54.
2. Hardwick RM, Rottschy C, Miall RC, Eickhoff SB. A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage*. 2013;67:283–97.
3. Penhune VB, Steele CJ. Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning. *Behav Brain Res*. 2012;226(2):579–91.
4. Kami A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*. 1995;377(6545):155–8.
5. Doyon J, Korman M, Morin A, Dostie V, Hadj Tahar A, Benali H, et al. Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time

- to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Exp Brain Res.* 2009;195(1):15–26.
6. Robertson EM, Pascual-Leone A, Miall RC. Current concepts in procedural consolidation. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(7):576–82.
 7. Albouy G, Sterpenich V, Balteau E, Vandewalle G, Desseilles M, Dang-Vu T, et al. Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron.* 2008;58(2):261–72.
 8. Doyon J, Benali H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol.* 2005;15(2):161–7.
 9. Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H. Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol.* 2002;12(2):217–22.
 10. Lohse KR, Wadden K, Boyd LA, Hodges NJ. Motor skill acquisition across short and long time scales: a meta-analysis of neuroimaging data. *Neuropsychologia.* 2014;59:130–41.
 11. Albouy G, King BR, Maquet P, Doyon J. Hippocampus and striatum: dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation. *Hippocampus.* 2013;23(11):985–1004.
 12. Doyon J, Penhune V, Ungerleider LG. Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia.* 2003;41(3):252–62.
 13. Bernard JA, Seidler RD. Cerebellar contributions to visuomotor adaptation and motor sequence learning: an ALE meta-analysis. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:27.
 14. Gheysen F, Lasne G, Pelegrini-Issac M, Albouy G, Meunier S, Benali H, et al. Taking the brakes off the learning curve. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(3):1676–91.
 15. Ballard HK, Goen JRM, Maldonado T, Bernard JA. Effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on the cognitive stage of sequence learning. *J Neurophysiol.* 2019;122(2):490–9.
 16. Cantarero G, Spampinato D, Reis J, Ajagbe L, Thompson T, Kulkarni K, et al. Cerebellar direct current stimulation enhances on-line motor skill acquisition through an effect on accuracy. *J Neurosci.* 2015;35(7):3285–90.
 17. Ferrucci R, Brunoni AR, Parazzini M, Vergari M, Rossi E, Fumagalli M, et al. Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *Cerebellum.* 2013;12(4):485–92.
 18. Torriero S, Oliveri M, Koch G, Caltagirone C, Petrosini L. Interference of left and right cerebellar rTMS with procedural learning. *J Cogn Neurosci.* 2004;16(9):1605–11.
 19. Wessel MJ, Zimmerman M, Timmermann JE, Heise KF, Gerloff C, Hummel FC. Enhancing consolidation of a new temporal motor skill by cerebellar noninvasive stimulation. *Cereb Cortex.* 2016;26(4):1660–7.
 20. Samaei A, Ehsani F, Zoghi M, Hafez Yosephi M, Jaberzadeh S. Online and offline effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on motor learning in healthy older adults: a randomized double-blind sham-controlled study. *Eur J Neurosci.* 2017;45(9):1177–85.
 21. Gomez-Beldarrain M, Garcia-Monco JC, Rubio B, Pascual-Leone A. Effect of focal cerebellar lesions on procedural learning in the serial reaction time task. *Exp Brain Res.* 1998;120(1):25–30.
 22. Grafton ST, Hazeltine E, Ivry R. Functional mapping of sequence learning in normal humans. *J Cogn Neurosci.* 1995;7(4):497–510.
 23. Molinari M, Leggio MG, Solida A, Ciorra R, Misciagna S, Silveri MC, et al. Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain.* 1997;120(Pt 10):1753–62.
 24. Seidler RD, Purushotham A, Kim SG, Ugurbil K, Willingham D, Ashe J. Cerebellum activation associated with performance change but not motor learning. *Science.* 2002;296(5575):2043–6.
 25. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9(1):97–113.
 26. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–98.
 27. Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychol Rep.* 1974;34(3):1184–6.
 28. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology.* 1973;10(4):431–6.
 29. Rumpf JJ, Wegscheider M, Hinselmann K, Fricke C, King BR, Weise D, et al. Enhancement of motor consolidation by post-training transcranial direct current stimulation in older people. *Neurobiol Aging.* 2017;49:1–8.
 30. Rumpf JJ, Dietrich S, Stoppe M, Fricke C, Weise D, Then Bergh F, et al. Compromised tDCS-induced facilitation of motor consolidation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2018;265(10):2302–11.
 31. Rumpf JJ, May L, Fricke C, Classen J, Hartwigsen G. Cereb Cortex: Interleaving Motor Sequence Training With High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Facilitates Consolidation; 2019.
 32. Dan X, King BR, Doyon J, Chan P. Motor sequence learning and consolidation in unilateral de novo patients with Parkinson’s disease. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134291.
 33. King BR, Saucier P, Albouy G, Fogel SM, Rumpf JJ, Klann J, et al. Cerebral activation during initial motor learning forecasts subsequent sleep-facilitated memory consolidation in older adults. *Cereb Cortex.* 2017;27(2):1588–601.
 34. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage.* 2002;15(1):273–89.
 35. Diedrichsen J, Maderwald S, Kuper M, Thurling M, Rabe K, Gizewski ER, et al. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. *Neuroimage.* 2011;54(3):1786–94.
 36. Diedrichsen J. A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *Neuroimage.* 2006;33(1):127–38.
 37. Dimberger G, Novak J, Nasel C, Zehnter M. Separating coordinative and executive dysfunction in cerebellar patients during motor skill acquisition. *Neuropsychologia.* 2010;48(5):1200–8.
 38. Pascual-Leone A, Grafman J, Clark K, Stewart M, Massaquoi S, Lou JS, et al. Procedural learning in Parkinson’s disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol.* 1993;34(4):594–602.
 39. Bo J, Jennett S, Seidler RD. Working memory capacity correlates with implicit serial reaction time task performance. *Exp Brain Res.* 2011;214(1):73–81.
 40. Bo J, Jennett S, Seidler RD. Differential working memory correlates for implicit sequence performance in young and older adults. *Exp Brain Res.* 2012;221(4):467–77.
 41. Bo J, Seidler RD. Visuospatial working memory capacity predicts the organization of acquired explicit motor sequences. *J Neurophysiol.* 2009;101(6):3116–25.
 42. Bo J, Borza V, Seidler RD. Age-related declines in visuospatial working memory correlate with deficits in explicit motor sequence learning. *J Neurophysiol.* 2009;102(5):2744–54.

Publisher’s Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Der Einfluss von Kleinhirnläsionen auf das motorische Sequenzlernen

eingereicht von:

Franz Hermsdorf

Geburtsdatum / Geburtsort

07.06.1990 in Burgstädt

angefertigt am / in:

Universität Leipzig, Medizinische Fakultät

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Betreuer:

Prof. Dr. med. Joseph Claßen, Dr. med. Jost-Julian Rumpf

Juni 2020

Hintergrund

Das Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten ist ein komplexer Vorgang und bedarf einem koordinierten Zusammenspiel verschiedener kortikaler und subkortikaler Hirnstrukturen (Hardwick et al., 2013). Als wichtige Integrationszentrale somatosensorischer und motorischer Signale ist das Kleinhirn neben der Ausführung von zielgerichteten Bewegungen auch am Prozess des motorischen Lernens beteiligt (Albus, 1971; Hikosaka et al., 2002; Marr, 1969; Penhune und Steele, 2012). Eine Voraussetzung hierfür ist die Fähigkeit zur dynamischen Anpassung an äußere Bedingungen durch Veränderungen im Netzwerk der Neuronen. Dieser Vorgang wird als

neuronale Plastizität bezeichnet und stellt die Grundlage aller Lernprozesse dar (Ito, 2000). Obwohl die Rolle des Kleinhirns für das motorische Lernen bereits in vielen Studien untersucht wurde, unterscheiden sich die Ergebnisse im Hinblick auf das motorische Sequenzlernen. Bei dieser Form des motorischen Lernens können verschiedene Lernphasen abgegrenzt werden. In der frühen Lernphase kommt es zu einer schnellen Verbesserung der motorischen Fähigkeiten (online learning), gefolgt von der Konsolidierung des Erlernten ohne ein weiteres Training (offline learning) und einer späten Lernphase mit einer langsameren Zunahme der motorischen Fertigkeiten (Doyon und Benali, 2005; Gheysen et al., 2016; Karni et al., 1998; Rumpf et al., 2017; Dudai, 2004). Einige Autoren berichten von einer Beteiligung des Kleinhirns vor allem in der frühen Lernphase (Doyon et al., 2002; Floyer-Lea und Matthews, 2005; Penhune und Doyon, 2002; Penhune und Doyon, 2005), wohingegen andere Studienergebnisse auf eine Kleinhirnaktivierung im gesamten Lernprozess hindeuten (Coynel et al., 2010; Hikosaka et al., 2002; Penhune und Steele, 2012). Wiederum andere Arbeiten legen den Schluss nahe, dass das Kleinhirn lediglich bei der Ausführung einer zuvor gelernten Sequenz beteiligt ist, nicht jedoch im Lernprozess selbst (Dirnberger et al., 2010; Dirnberger et al., 2013; Seidler et al., 2002). Darüber hinaus fehlen aktuell noch genaue Erkenntnisse darüber, ob eine aufgabenspezifische Lateralisierung - ähnlich wie im Großhirn - auch im Kleinhirn vorliegt.

Zielsetzung

Das Ziel der durchgeführten Arbeit war es, den Einfluss von Kleinhirnfarkten auf das explizite motorische Sequenzlernen zu untersuchen. Hierfür wurden die Verhaltensdaten von Patienten mit einem Kleinhirnfarkt hinsichtlich ihrer Performanz sowie ihrer Fähigkeit zum Erlernen und Konsolidieren einer motorischen Aufgabe mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Weiterhin wurden die Ergebnisse der Infarktpatienten bezüglich topographischer Läsionsunterschiede ausgewertet, um etwaige funktionelle Lateralisierungen aufzudecken. Mittels Korrelationsanalysen sollten außerdem Zusammenhänge zwischen den Verhaltensdaten der Studienteilnehmer und den Auswirkungen von Alter, Infarktgröße und dem Zeitintervall zwischen dem Schlaganfall und der Studienteilnahme dargestellt werden.

Methoden

Für die vorliegende Studie wurden 23 Kleinhirnfarktpatienten im Alter von 20 bis 80 Jahren und 23 alters- und geschlechtsbalancierte Kontrollprobanden eingeschlossen. Alle Patienten befanden sich in der subakuten oder chronischen Phase nach ihrem Schlaganfall. Weder die Patienten- noch die Kontrollgruppe zeigte schwerwiegende neurologische, internistische, psychiatrische oder orthopädische Einschränkungen, die sich zum Zeitpunkt der Studienteilnahme auf die Durchführung des Experiments hätten auswirken können. Als motorische Aufgabe diente eine abgewandelte Form der „finger-tapping“ Aufgabe von Karni et al. (1995). Die Testpersonen sollten hierfür auf einer Tastatur eine fünfstellige Sequenz möglichst schnell und fehlerfrei tippen. Das Experiment umfasste zwei Testtage, um beide Hände separat zu untersuchen. Die Teilnehmer wurden jeweils am Morgen (Training) und acht Stunden später am Abend (Retest) getestet. Das Training umfasste 12 Blöcke á 60 Tastenanschläge, wohingegen der Retest eine verkürzte Version des Trainings mit 4 Blöcken darstellte. Die Performanz der Teilnehmer errechnete sich mithilfe eines Performance Index (Dan et al., 2015) aus der Geschwindigkeit und der Fehleranzahl beim Tippen. Anhand der relativen Performanz-Veränderungen wurde das Lernverhalten (online learning) erfasst. Das Verhältnis zwischen der Performanz im ersten Block des Retests und dem erreichten Performanz-Niveau am Ende des Trainings (Mittelwert Block 11-14) diente als Kennzahl für die Konsolidierung der motorischen Aufgabe (offline learning). Die Datenauswertung erfolgte durch ein- und multifaktorielle Varianzanalysen mit und ohne Messwiederholungen. Zur Bestimmung der Korrelationsstärke wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Die Bestimmung der Läsionslokalisierung sowie der Infarktgröße und die Darstellung der Läsionsverteilung wurde mithilfe von MRICron durchgeführt.

Ergebnisse

Die Varianzanalysen konnten zeigen, dass die Schlaganfallpatienten signifikant langsamer beim Ausführen der motorischen Aufgabe waren als die gesunde Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Fehlerrate unterschieden sich beide Gruppen nicht. Infolgedessen erreichten die Patienten eine statistisch signifikant geringere Performanz verglichen mit der Kontrollgruppe. Ungeachtet der Defizite bei der Bewegungsausführung ergaben sich zwischen Patienten und Kontrollprobanden weder Unterschiede für das Lernen noch für das Konsolidieren der motorischen Fähigkeiten.

Anhand der Korrelationsanalysen konnte ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Performanz und dem Alter für die Patienten- und Kontrollgruppe dargestellt werden. Darüber hinaus resultierten signifikant negative Korrelationen für das Alter beider Gruppen und der Fähigkeit zur Konsolidierung der motorischen Aufgabe. Weder für die Betrachtung des Läsionsvolumens noch des Zeitintervalls zwischen dem Schlaganfall und der Studienteilnahme ergaben sich signifikante Zusammenhänge.

Die Auswertung der Verhaltensdaten innerhalb des Patientenkollektivs legte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede offen. Die Ausübung der motorischen Aufgabe mit der Hand ipsilateral oder kontralateral zur betroffenen Kleinhirnhemisphäre hatte demnach keine Auswirkung auf die Performanz, das Lernen und das Konsolidieren. Auch in den Korrelationsanalysen unterteilt nach ipsiläsionaler und kontraläsionaler Hand konnten keine Zusammenhänge zwischen den Verhaltensdaten und der Läsionsgröße und dem Zeitintervall gefunden werden.

Schlussfolgerungen

Folgende Schlüsse können nach der Interpretation der Daten gezogen werden:

- (i) Die Kleinhirnfarktpatienten zeigten eine statistisch signifikant schlechtere Performanz bei der Sequenzausführung als die gesunde Kontrollgruppe. Jedoch wiesen sie weder Defizite in der Lernfähigkeit an sich noch beim Konsolidieren der neu erlernten motorischen Bewegungsabläufe auf. Dies könnte bedeuten, dass die schlaganfallbedingten Funktionsverluste für das Erlernen und Konsolidieren von motorischen Fähigkeiten im Kleinhirn durch andere Hirnbereiche kompensiert wurden; oder dass das Kleinhirn nur eine untergeordnete Rolle beim expliziten motorischen Sequenzlernen einnimmt.
- (ii) Die Ergebnisse des Patientenkollektivs unterschieden sich nicht in Bezug auf die Durchführung der motorischen Aufgabe mit der ipsi- und kontraläsionalen Hand, wonach die motorische Integrität beider Hände in gleichem Maße vom Infarkt betroffen war. Zudem liefert die Studie keine Hinweise darauf, dass im Kleinhirn eine Lateralisierung von Funktionen für das explizite motorische Sequenzlernen vorliegt.

- (iii) Die Korrelationsanalysen verdeutlichten einen negativen Zusammenhang zwischen dem Alter der Studienteilnehmer und der Performanz sowie der Fähigkeit zum Konsolidieren der motorischen Fertigkeiten, unabhängig von einer vorliegenden Schädigung des Kleinhirns. Dies kann als eine physiologische Abnahme von motorischen Fähigkeiten im Alter betrachtet werden. Gleichzeitig legen sie nahe, dass nicht zwingend von der Läsionsgröße auf das Ausmaß der funktionellen Schädigung geschlossen werden kann und sich ein Großteil der funktionellen Rehabilitation nach einem Kleinhirnfarkt innerhalb der ersten drei Monate vollzieht.

4 Literaturverzeichnis

- ALBUS, J. S.: A theory of cerebellar function. *Mathematical Biosciences* 10 (1-2), 1971, 25–61.
- ANDERSEN, B. B. ; KORBO, L. ; PAKKENBERG, B.: A quantitative study of the human cerebellum with unbiased stereological techniques. *Journal of Comparative Neurology* 326 (4), 1992, 549–560.
- BAARBÉ, J. ; YIELDER, P. ; DALIGADU, J. ; BEHBAHANI, H. ; HAAVIK, H. ; MURPHY, B.: A novel protocol to investigate motor training-induced plasticity and sensorimotor integration in the cerebellum and motor cortex. *Journal of neurophysiology* 111 (4), 2014, 715–721.
- BALLARD, H. K. ; GOEN, J. R. M. ; MALDONADO, T. ; BERNARD, J. A.: Effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on the cognitive stage of sequence learning. *Journal of neurophysiology* 122 (2), 2019, 490–499.
- BERNARD, J. A. ; SEIDLER, R. D.: Cerebellar contributions to visuomotor adaptation and motor sequence learning: an ALE meta-analysis. *Frontiers in human neuroscience* 7, 2013.
- BLOCK, H. ; CELNIK, P.: Stimulating the cerebellum affects visuomotor adaptation but not intermanual transfer of learning. *Cerebellum (London, England)* 12 (6), 2013, 781–793.
- BOSTAN, A. C. ; DUM, R. P. ; STRICK, P. L.: The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (18), 2010, 8452–8456.
- BRASHERS-KRUG, T. ; SHADMEHR, R. ; BIZZI, E.: Consolidation in human motor memory. *Nature* 382, 1996, 252–255.
- BUCKNER, R. L. ; KRIENEN, F. M. ; CASTELLANOS, A. ; DIAZ, J. C. ; YEO, B. T.T.: The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology* 106 (5), 2011, 2322–2345.
- BUSCH, M. A. ; KUHNERT, R.: 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, 2017.
- CALIGIORE, D. ; PEZZULO, G. ; BALDASSARRE, G. ; BOSTAN, A. C. ; STRICK, P. L. ; DOYA, K. ; HELMICH, R. C. ; DIRKX, M. ; HOUK, J. ; JÖRNTELL, H. ; LAGO-RODRIGUEZ, A. ; GALEA, J. M. ; MIAL, R. C. ; POPA, T. ; KISHORE, A. ; Verschure, Paul F. M. J. ; ZUCCA, R. ; HERREROS, I.: Consensus Paper: Towards a Systems-Level View of Cerebellar

- Function: the Interplay Between Cerebellum, Basal Ganglia, and Cortex. *The Cerebellum* 16 (1), 2017, 203–229.
- CANTARERO, G. ; SPAMPINATO, D. ; REIS, J. ; AJAGBE, L. ; THOMPSON, T. ; KULKARNI, K. ; CELNIK, P.: Cerebellar Direct Current Stimulation Enhances On-Line Motor Skill Acquisition through an Effect on Accuracy. *The Journal of Neuroscience* 35 (7), 2015, 3285–3290.
- CASULA, E. P. ; PELLICCIARI, M. C. ; PONZO, V. ; STAMPANONI BASSI, M. ; VENIERO, D. ; CALTAGIRONE, C. ; KOCH, G.: Cerebellar theta burst stimulation modulates the neural activity of interconnected parietal and motor areas. *Scientific Reports* 6, 2016.
- CELNIK, P.: Understanding and Modulating Motor Learning with Cerebellar Stimulation. *The Cerebellum* 14 (2), 2015, 171–174.
- CENSOR, N. ; COHEN, L. G.: Using repetitive transcranial magnetic stimulation to study the underlying neural mechanisms of human motor learning and memory. *The Journal of physiology* 589 (1), 2011, 21–28.
- COYNEL, D. ; MARRELEC, G. ; PERLBARG, V. ; PÉLÉGRINI-ISSAC, M. ; VAN DE MOORTELE, P.-F. ; UGURBIL, K. ; DOYON, J. ; BENALI, H. ; LEHÉRICY, S.: Dynamics of motor-related functional integration during motor sequence learning. *NeuroImage* 49 (1), 2010, 759–766.
- DAN, X. ; KING, B. R. ; DOYON, J. ; CHAN, P.: Motor Sequence Learning and Consolidation in Unilateral De Novo Patients with Parkinson's Disease. *PLoS ONE* 10 (7), 2015, e0134291.
- DEBAS, K. ; CARRIER, J. ; ORBAN, P. ; BARAKAT, M. ; LUNGU, O. ; VANDEWALLE, G. ; HADJ, T. A. ; BELLEC, P. ; KARNI, A. ; UNGERLEIDER, L. G. ; BENALI, H. ; DOYON, J.: Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (41), 2010, 17839–17844.
- DIRNBERGER, G. ; NOVAK, J. ; NASEL, C.: Perceptual sequence learning is more severely impaired than motor sequence learning in patients with chronic cerebellar stroke. *Journal of cognitive neuroscience* 25 (12), 2013, 2207–2215.
- DIRNBERGER, G. ; NOVAK, J. ; NASEL, C. ; ZEHNTER, M.: Separating coordinative and executive dysfunction in cerebellar patients during motor skill acquisition. *Neuropsychologia* 48 (5), 2010, 1200–1208.
- DOYON, J. ; BELLEC, P. ; AMSEL, R. ; PENHUNE, V. ; MONCHI, O. ; CARRIER, J. ; LEHÉRICY, S. ; BENALI, H.: Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research* 199 (1), 2009, 61–75.
- DOYON, J. ; BENALI, H.: Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current Opinion in Neurobiology* 15 (2), 2005, 161–167.

- DOYON, J. ; GAUDREAU, D. ; LAFORCE JR., R. ; CASTONGUAY, M. ; BÉDARD, P. J. ; BÉDARD, F. ; BOUCHARD, J.-P.: Role of the Striatum, Cerebellum, and Frontal Lobes in the Learning of a Visuomotor Sequence. *Brain and Cognition* 34 (2), 1997, 218–245.
- DOYON, J. ; PENHUNE, V. ; UNGERLEIDER, L. G.: Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 41 (3), 2003, 252–262.
- DOYON, J. ; SONG, A. W. ; KARNI, A. ; LALONDE, F. ; ADAMS, M. M. ; UNGERLEIDER, L. G.: Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (2), 2002, 1017–1022.
- DOYON, J. ; UNGERLEIDER, L. G.: Functional Anatomy of Motor Skill Learning. In: Squire, L.R. und Schacter, D.L.: *Neuropsychology of Memory*. Guilford Press, New York, 2002, 225–238.
- DUDAI, Y.: The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual review of psychology* 55, 2004, 51–86.
- FELDMAN, D. E.: The spike timing dependence of plasticity. *Neuron* 75 (4), 2012, 556–571.
- FERRUCCI, R. ; BRUNONI, A. R. ; PARAZZINI, M. ; VERGARI, M. ; ROSSI, E. ; FUMAGALLI, M. ; MAMELI, F. ; ROSA, M. ; GIANNICOLA, G. ; ZAGO, S. ; PRIORI, A.: Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *The Cerebellum* 12 (4), 2013, 485–492.
- FLOYER-LEA, A. ; MATTHEWS, P. M.: Distinguishable Brain Activation Networks for Short- and Long-Term Motor Skill Learning. *Journal of neurophysiology* 94 (1), 2005, 512–518.
- GALEA, J. M. ; JAYARAM, G. ; AJAGBE, L. ; CELNIK, P.: Modulation of Cerebellar Excitability by Polarity-Specific Noninvasive Direct Current Stimulation. *Journal of Neuroscience* 29 (28), 2009, 9115–9122.
- GALEA, J. M. ; VAZQUEZ, A. ; PASRICHA, N. ; XIVRY, J. J. de ; CELNIK, P.: Dissociating the Roles of the Cerebellum and Motor Cortex during Adaptive Learning: The Motor Cortex Retains What the Cerebellum Learns. *Cerebral Cortex* 21 (8), 2010, 1761–1770.
- GAO, Z. ; VAN BEUGEN, B. J. ; ZEEUW, C. I. D.: Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. *Nature Reviews Neuroscience* 13 (9), 2012, 619–635.
- GHEYSEN, F. ; LASNE, G. ; PÉLÉGRINI-ISSAC, M. ; ALBOUY, G. ; MEUNIER, S. ; BENALI, H. ; DOYON, J. ; POPA, T.: Taking the Brakes off the Learning Curve. *Human Brain Mapping* 38 (3), 2016, 1676–1691.

- GÓMEZ-BELDARRAIN, M. ; GARCÍA-MONCÓ, J. C. ; RUBIO, B. ; PASCUAL-LEONE, A.: Effect of focal cerebellar lesions on procedural learning in the serial reaction time task. *Experimental Brain Research* 120 (1), 1998, 25–30.
- GONZÁLEZ-TAPIA, D. ; VELÁZQUEZ-ZAMORA, D. A. ; OLVERA-CORTÉS, M. E. ; GONZÁLEZ-BURGOS, I.: The motor learning induces plastic changes in dendritic spines of Purkinje cells from the neocerebellar cortex of the rat. *Restorative neurology and neuroscience* 33 (5), 2015, 639–645.
- GRIMALDI, G. ; ARGYROPOULOS, G. P. ; BOEHRINGER, A. ; CELNIK, P. ; EDWARDS, M. J. ; FERRUCCI, R. ; GALEA, J. M. ; GROISS, S. J. ; HIRAOKA, K. ; KASSAVETIS, P. ; LESAGE, E. ; MANTO, M. ; MIALL, R. C. ; PRIORI, A. ; SADNICKA, A. ; UGAWA, Y. ; ZIEMANN, U.: Non-invasive Cerebellar Stimulation - a Consensus Paper. *The Cerebellum* 13 (1), 2014, 121–138.
- GRODD, W. ; HÜLSMANN, E. ; LOTZE, M. ; WILDGRUBER, D. ; ERB, M.: Sensorimotor Mapping of the Human Cerebellum: fMRI Evidence of Somatotopic Organization. *Human Brain Mapping* 13 (2), 2001, 55–73.
- HALKO, M. A. ; FARZAN, F. ; ELDAIEF, M. C. ; SCHMAHMANN, J. D. ; PASCUAL-LEONE, A.: Intermittent Theta-Burst Stimulation of the Lateral Cerebellum Increases Functional Connectivity of the Default Network. *The Journal of Neuroscience* 34 (36), 2014, 12049–12056.
- HARDWICK, R. M. ; CELNIK, P. A.: Cerebellar direct current stimulation enhances motor learning in older adults. *Neurobiology of Aging* 35 (10), 2014, 2217–2221.
- HARDWICK, R. M. ; ROTTSCHY, C. ; MIALL, R. C. ; EICKHOFF, S. B.: A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *NeuroImage* 67, 2013, 283–297.
- HEBB, D.: *Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. Wiley & Sons, New York, 1949.
- HERZFELD, D. J. ; PASTOR, D. ; HAITH, A. M. ; ROSSETTI, Y. ; SHADMEHR, R. ; O'SHEA, J.: Contributions of the cerebellum and the motor cortex to acquisition and retention of motor memories. *NeuroImage* 98, 2014, 147–158.
- HESS, G. ; AIZENMAN, C. D. ; DONOGHUE, J. P.: Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *Journal of neurophysiology* 75 (5), 1996, 1765–1778.
- HESS, G. ; DONOGHUE, J. P.: Long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *The European journal of neuroscience* 8 (4), 1996a, 658–665.
- HESS, G. ; DONOGHUE, J. P.: Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Acta neurobiologiae experimentalis* 56 (1), 1996b, 397–405.

- HIKOSAKA, O. ; NAKAMURA, K. ; SAKAI, K. ; NAKAHARA, H.: Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology* 12 (2), 2002, 217–222.
- HOSHI, E. ; TREMBLAY, L. ; FÉGER, J. ; CARRAS, P. L. ; STRICK, P. L.: The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nature Neuroscience* 8 (11), 2005, 1491–1493.
- IMAMIZU, H. ; MIYAUCHI, S. ; TAMADA, T. ; SASAKI, Y. ; TAKINO, R. ; PÜTZ, B. ; YOSHIOKA, T. ; KAWATO, M.: Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403 (6766), 2000, 192–195.
- ITO, M.: Mechanisms of motor learning in the cerebellum. *Brain Research* 886 (1–2), 2000, 237–245.
- JENKINS, I. H. ; BROOKS, D. J. ; NIXON, P. D. ; FRACKOWIAK, R. S. ; PASSINGHAM, R. E.: Motor Sequence Learning: A Study with Positron Emission Tomography. *Journal of Neuroscience* 14 (6), 1994, 3775–3790.
- JOHNSTON, S. C. ; MENDIS, S. ; MATHERS, C. D.: Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *The Lancet Neurology* 8 (4), 2009, 345–354.
- JUEPTNER, M. ; FRITH, C. D. ; BROOKS, D. J. ; FRACKOWIAK, R. S. J. ; PASSINGHAM, R. E.: Anatomy of Motor Learning. II. Subcortical Structures and Learning by Trial and Error. *Journal of neurophysiology* 77 (3), 1997, 1325–1337.
- KARNI, A. ; MEYER, G. ; JEZZARD, P. ; ADAMS, M. M. ; TURNER, R. ; UNGERLEIDER, L. G.: Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377 (6545), 1995, 155–158.
- KARNI, A. ; MEYER, G. ; REY-HIPOLITO, C. ; JEZZARD, P. ; ADAMS, M. M. ; TURNER, R. ; UNGERLEIDER, L. G.: The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95 (3), 1998, 861–868.
- KELLY, P. J. ; STEIN, J. ; SHAFQAT, S. ; ESKEY, C. ; DOHERTY, D. ; CHANG, Y. ; KURINA, A. ; FURIE, K. L.: Functional Recovery After Rehabilitation for Cerebellar Stroke. *Stroke* 32 (2), 2001, 530–534.
- KLEIM, J. A. ; SWAIN, R. A. ; ARMSTRONG, K. A. ; NAPPER, R. M.A. ; JONES, T. A. ; GREENOUGH, W. T.: Selective Synaptic Plasticity within the Cerebellar Cortex Following Complex Motor Skill Learning. *Neurobiology of Learning and Memory* 69 (3), 1998, 274–289.
- KOCH, G. ; ESPOSITO, R. ; MOTTA, C. ; CASULA, E. P. ; DI LORENZO, F. ; BONNI, S. ; CINNERA, A. M. ; PONZO, V. ; MAIELLA, M. ; PICAZIO, S. ; ASSOGNA, M. ; SALLUSTIO, F. ; CALTAGIRONE, C. ; PELLICCIARI, M. C.: Improving visuo-motor learning with cerebellar theta burst stimulation: Behavioral and neurophysiological evidence. *NeuroImage* 208, 2020, 116424.

- KOCH, G. ; MORI, F. ; MARCONI, B. ; CODECÀ, C. ; PECCHIOLI, C. ; SALERNO, S. ; TORRIERO, S. ; LO GERFO, E. ; MIR, P. ; OLIVERI, M. ; CALTAGIRONE, C.: Changes in intracortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum. *Clinical Neurophysiology* 119 (11), 2008, 2559–2569.
- KOHLER, M. ; DEUTSCHBEIN, J. ; PESCHKE, D. ; SCHENK, L.: Schlaganfallgeschehen in Deutschland – Zur Vergleichbarkeit von Krankenkassen-, Register- und DRG-Daten. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie* 82 (11), 2014, 627–633.
- LEISTNER, S. ; WISSEL, J.: Motorische Störungen und Spastizität. In: Junghülen, G.J. und Enders, M.: Komplikationen und Folgeerkrankungen nach Schlaganfall: Diagnostik und Therapie der frühen und späten klinischen Funktionseinschränkung. Thieme, Stuttgart, 2015, 77–81.
- MARR, D.: A theory of cerebellar cortex. *The Journal of physiology* 202 (2), 1969, 437–470.1.
- MOLINARI, M. ; LEGGIO, M. G. ; SOLIDA, A. ; CIORRA, R. ; MISCIAGNA, S. ; SILVERI, M. C. ; PETROSINI, L.: Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain* 120 (10), 1997, 1753–1762.
- PASCUAL-LEONE, A. ; GRAFMAN, J. ; CLARK, K. ; STEWART, M. ; MASSAQUOI, S. ; LOU, J.-S. ; HALLETT, M.: Procedural learning in Parkinson's Disease and Cerebellar Degeneration. *Annals of neurology* 34 (4), 1993, 594–602.
- PELVIG, D. P. ; PAKKENBERG, H. ; STARK, A. K. ; PAKKENBERG, B.: Neocortical glial cell numbers in human brains. *Neurobiology of Aging* 29 (11), 2008, 1754–1762.
- PELZER, E. A. ; HINTZEN, A. ; GOLDAU, M. ; CRAMON, D. Y. von ; TIMMERMANN, L. ; TITTEMEYER, M.: Cerebellar networks with basal ganglia: feasibility for tracking cerebello-pallidal and subthalamo-cerebellar projections in the human brain. *European Journal of Neuroscience* 38 (8), 2013, 3106–3114.
- PENHUNE, V. B. ; DOYON, J.: Dynamic Cortical and Subcortical Networks in Learning and Delayed Recall of Timed Motor Sequences. *Journal of Neuroscience* 22 (4), 2002, 1397–1406.
- PENHUNE, V. B. ; DOYON, J.: Cerebellum and M1 interaction during early learning of timed motor sequences. *NeuroImage* 26 (3), 2005, 801–812.
- PENHUNE, V. B. ; STEELE, C. J.: Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning. *Behavioural Brain Research* 226 (2), 2012, 579–591.
- RASTOGI, A. ; CASH, R. ; DUNLOP, K. ; VESIA, M. ; KUCYI, A. ; GHAREMANI, A. ; DOWNAR, J. ; CHEN, J. ; CHEN, R.: Modulation of cognitive cerebello-cerebral functional connectivity by lateral cerebellar continuous theta burst stimulation. *NeuroImage* 158, 2017, 48–57.

- ROBERTSON, E. M.: From Creation to Consolidation: A Novel Framework for Memory Processing. *PLoS Biology* 7 (1), 2009, 11–19.
- ROBERTSON, E. M. ; PASCUAL-LEONE, A. ; MIALL, R. C.: Current concepts in procedural consolidation. *Nature Reviews Neuroscience* 5 (7), 2004, 576–582.
- RUMPF, J. J. ; WEGSCHEIDER, M. ; HINSELMANN, K. ; FRICKE, C. ; KING, B. R. ; WEISE, D. ; KLANN, J. ; BINKOFSKI, F. ; BUCCINO, G. ; KARNI, A. ; DOYON, J. ; CLASSEN, J.: Enhancement of motor consolidation by post-training transcranial direct current stimulation in older people. *Neurobiology of Aging* 49, 2017, 1–8.
- SEIDLER, R. D. ; PURUSHOTHAM, A. ; KIM, S.-G. ; UĞURBIL, K. ; WILLINGHAM, D. ; ASHE, J.: Cerebellum Activation Associated with Performance Change but Not Motor Learning. *Science* 296 (5575), 2002, 2043–2046.
- SHARMA, N. ; CLASSEN, J. ; COHEN, L. G.: Neural plasticity and its contribution to functional recovery. In: Michael P. Barnes and David C. Good: Handbook of Clinical Neurology: Neurological Rehabilitation (110). Elsevier, 2013, 3–12.
- SHIN, J. C. ; IVRY, R. B.: Spatial and Temporal Sequence Learning in Patients with Parkinson's Disease or Cerebellar Lesions. *Journal of cognitive neuroscience* 15 (8), 2003, 1232–1243.
- STEELE, C. J. ; PENHUNE, V. B.: Specific Increases within Global Decreases: A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation of Five Days of Motor Sequence Learning. *Journal of Neuroscience* 30 (24), 2010, 8332–8341.
- TZVI, E. ; MÜNTE, T. F. ; KRÄMER, U. M.: Delineating the cortico-striatal-cerebellar network in implicit motor sequence learning. *NeuroImage* 94, 2014, 222–230.
- TZVI, E. ; STOLDT, A. ; WITT, K. ; KRÄMER, U. M.: Striatal–cerebellar networks mediate consolidation in a motor sequence learning task: An fMRI study using dynamic causal modelling. *NeuroImage* 122, 2015, 52–64.
- UGAWA, Y. ; UESAKA, Y. ; TERAOKA, Y. ; HANAJIMA, R. ; KANAZAWA, I.: Magnetic Stimulation over the Cerebellum in Humans. *Annals of neurology* 37 (6), 1995, 703–713.

Anlagen

A1 Probandeninformation und Einverständniserklärung.....	36
A2 Fragebögen	39
A3 Versuchsprotokoll.....	47
A4 Selbstständigkeitserklärung.....	48
A5 Spezifizierung des eigenen wissenschaftlichen Anteils an der Publikation	49
A6 Curriculum Vitae.....	51
A7 Danksagung	52

A1 Probandeninformation und Einverständniserklärung

DIREKTOR: PROF. DR. MED. J. CLAßEN

UNIVERSITÄT LEIPZIG

MEDIZINISCHE FAKULTÄT, KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE

Probandeninformation

Untersuchung des Einflusses von Kleinhirnläsionen

auf motorisches Lernen

Studienleiter: Prof. Dr. med. Joseph Claßen

Prüfärzte: Dr. med. Jost-Julian Rumpf, Alexandru Barbu

Liebe Probandin, lieber Proband,

wir laden Sie ein, an einer wissenschaftlichen Untersuchung an der Neurologischen Klinik der Universität Leipzig teilzunehmen. Es ist wichtig, dass Sie zunächst verschiedene allgemeine Prinzipien verstehen, die auf alle Patienten oder gesunde Personen anzuwenden sind, die an unseren Untersuchungen beteiligt sind: die Teilnahme ist vollständig freiwillig; Sie selbst gewinnen keinen persönlichen Nutzen aus der Untersuchung; Sie können aus der Untersuchung jederzeit ausscheiden, ohne dass Sie deshalb befürchten müssen, einen Nachteil zu erleiden.

Die im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen dienen nicht der medizinischen Diagnostik. Die Ergebnisse dieser Studie helfen uns, Funktionen des menschlichen Gehirns zu verstehen, um Heilungsprozesse nach einer Hirnschädigung in Zukunft möglicherweise besser unterstützen zu können.

Ihre personenbezogenen Daten werden maschinell gespeichert und weiterverarbeitet. Sie unterliegen dem Datenschutz, der eine unbefugte Weitergabe an Dritte verhindert. Alle erhobenen Daten und Befunde unterliegen zudem der ärztlichen Schweigepflicht und werden Dritten unzugänglich gelagert. Die Art der Untersuchung und die mit ihr verbundenen Risiken und Unannehmlichkeiten werden weiter unten erklärt.

Wir bitten Sie, alle Fragen, die Sie haben, mit den die Untersuchung durchführenden Ärzten zu besprechen.

Eines der grundlegenden Prinzipien des menschlichen Gehirns ist es, sich an wechselnde Bedingungen anzupassen. Beim Erlernen neuer Bewegungen oder Wiederlernen von verloren gegangenen motorischen Funktionen nach z.B. einem Schlaganfall kommt es zu

Veränderungen in der Funktionsweise und der Struktur des menschlichen Gehirns. Uns interessiert dabei besonders, auf welche Art und Weise das Kleinhirn zum Erlernen einer Bewegung und der Stabilisierung des Lernerfolgs beiträgt.

Unsere Studie ist eine rein wissenschaftliche Untersuchung, die für Sie **keinen unmittelbaren Nutzen** hat.

Welche Techniken werden verwendet, welche Risiken sind damit verbunden und wie laufen die Untersuchungen ab?

Motorische Lernaufgabe:

Die motorische Lernaufgabe besteht in der Einübung einer Fingerbewegungsfolge. Dazu werden Ihre Finger außer dem Daumen so durchnummeriert, dass der Zeigefinger die Nr. 2 bekommt und der kleinen Finger die Nummer 5. Dann legen Sie Ihre Finger 2 bis 5 zum Sitzungsbeginn auf eine Tastaturbox mit vier Tasten. Die Aufgabe besteht dann darin, die Finger in einer durch Zahlen vorgegebenen Reihenfolge zu bewegen. Wenn Sie die Folge 5-2-4-3-5 gezeigt bekommen, bedeutet das also, dass Sie mit den Fingern in folgender Reihenfolge die darunter liegenden Tasten drücken sollen: kleiner Finger, Zeigefinger, Ringfinger, Mittelfinger, kleiner Finger. Nachdem Sie die Übung verstanden haben und Sie die Bewegungsfolge auswendig ausführen können, gehen wir in die Trainingsphase über, bei der die Fingerbewegungsfolge so fehlerlos und schnell wie möglich durchgeführt werden soll. Nach dem Ende des Trainings, welches um 9 Uhr am Morgen stattfinden soll, wollen wir den Trainingserfolg erneut nach 8 Stunden und nach 24 Stunden überprüfen. Hierzu wird eine verkürzte Version (5 min) des Trainings durchgeführt.

Insgesamt soll die oben beschriebene Untersuchung sowohl für die rechte als auch für die linke Hand mit einem Abstand von mindestens 2 Wochen durchgeführt werden. Auf Ihren Wunsch können die Untersuchungen entweder in der Universitätsklinik Leipzig oder bei Ihnen zu Hause durchgeführt werden. Aus der Ausführung der Fingerbewegungsaufgabe auf einer Tastaturbox resultiert kein bekanntes Risiko.

Einverständniserklärung

zur Durchführung wissenschaftlicher neurophysiologischer Untersuchungen

Ich habe die Erklärungen zu der(n) geplanten Untersuchung(en) zum Thema:

Untersuchung des Einflusses von Kleinhirnläsionen auf motorisches Lernen

Studienleiter: Prof. Dr. med. Joseph Claßen

Prüfärzte: Dr. med. Jost-Julian Rumpf, Alexandru Barbu

gelesen und verstanden und bin weiterhin mündlich ausführlich über Wesen, Tragweite und Bedeutung der Untersuchungen aufgeklärt worden.

Ich hatte Gelegenheit, zu der(n) Untersuchung(en) Fragen zu stellen. Ich hatte genug Bedenkzeit und erkläre mich hiermit freiwillig mit der Durchführung der Untersuchung(en) einverstanden. Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten.

Mir ist bekannt, dass die im Zusammenhang mit dieser Untersuchung erhobenen Daten anonymisiert weiterverarbeitet, im Rahmen von Forschungsvorhaben anonymisiert an Dritte weitergegeben werden und in der Klinik für Neurologie archiviert werden. Die geltenden Datenschutzbestimmungen werden beachtet. Die an der Untersuchung und den Auswertungen beteiligten Ärzte unterliegen der Schweigepflicht. Ich erkläre mich mit der Veröffentlichung der im Verlauf der Untersuchung erhobenen Messwerte in anonymisierter Form einverstanden.

Mir ist weiterhin bekannt, dass die Teilnahme an der Untersuchung vollständig freiwillig ist, dass ich selbst keinen persönlichen Nutzen aus der Untersuchung gewinne und dass ich aus der Untersuchung jederzeit ausscheiden kann, ohne dass ich deshalb einen Nachteil erleide.

Unterschrift der Probandin/des Probanden
(Datum)

Unterschrift des Untersuchers
(Datum)

A2 Fragebögen

Mini Mental Status

Proband:.....Probandennummer:.....

Geburtsdatum:.....Datum:.....

1: Orientierung

Welches Datum haben wir heute? (max. 5 Punkte)

Jahr Jahreszeit

Tag („wievielter des Monats“) Monat

Wochentag

Wo sind wir? (max. 5 Punkte)

Ortschaft Land

Bundesland Krankenhaus

Stockwerk

2: Aufnahmefähigkeit

Nachsprechen im Rhythmus ein Wort pro Sekunde (max. 3 Punkte, bis fünfmal vorsagen)

Zitrone, Schlüssel, Ball

3: Aufmerksamkeit und Rechnen

Von 100 jeweils 7 subtrahieren (jede richtige Subtraktion 1 Punkt, max. 5 Punkte)

...93.... / ...86.... / ...79.... / ...72.... / ...65....

Alternativ bei mathematisch ungebildeten Patienten lassen Sie ein Wort mit 5 Buchstaben rückwärts buchstabieren (z. B. WIESE).

4: Gedächtnis

Frage nach den oben nachgesprochenen Wörtern: *Zitrone, Schlüssel, Ball* (pro Wort 1 Punkt, max. 3 Punkte).

5: Sprache

Benennen (max. 2 Punkte, wenn alles befolgt)

Was ist das? (*Bleistift*)

Was ist das? (*Uhr*)

Nachsprechen (max. 1 Punkt, wenn alles befolgt)

„Bitte kein wenn und aber“.

6: Ausführen eines dreiteiligen Befehls

„Nehmen Sie ein Blatt Papier in die rechte Hand, falten Sie es in der Mitte und legen Sie es auf den Boden.“ (max. 3 Punkte)

7: Lesen

Der Patient soll folgende auf einem Blatt (groß!) geschriebene Aufforderung lesen und sie befolgen: "Schließen Sie beide Augen." (max. 1 Punkt)

8: Schreiben

Lassen Sie den Patienten einen Satz eigener Wahl schreiben: mit Subjekt und Prädikat; soll einen Sinn ergeben. (Bei der Bewertung spielen Schreibfehler keine Rolle.) (max. 1 Punkt)

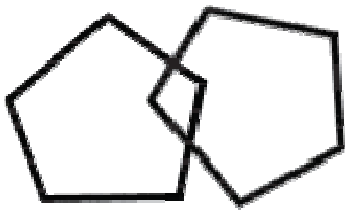
9: Konstruktive Praxis

Lassen Sie den Patienten umstehende Abbildung nachzeichnen. (max. 1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel richtig sind und die Überschneidungen ein Viereck bilden)

_____ Subtotal

25 - 30 Punkte - keine Demenz
< 22 - 24 Punkte - mäßige Demenz
< 16 Punkte - erhebliche Demenz

Mini Mental Status



Mini Mental Status

„Schließen Sie beide Augen.“

Edinburgh Händigkeitstest

Name, Vorname:

Probandennummer:

Geburtsdatum:

Datum:

(1.) Welche Hand benutzen Sie zum Schreiben?

immer links	eher links	beide	eher rechts	immer rechts
-------------	------------	-------	-------------	--------------

(2.) Welche Hand benutzen Sie zum Zeichnen?

immer links	eher links	beide	eher rechts	immer rechts
-------------	------------	-------	-------------	--------------

(3.) Welche Hand benutzen Sie zum Werfen?

immer links	eher links	beide	eher rechts	immer rechts
-------------	------------	-------	-------------	--------------

(4.) Welche Hand benutzen Sie, wenn Sie mit der Schere schneiden?

immer links	eher links	beide	eher rechts	immer rechts
-------------	------------	-------	-------------	--------------

(5.) In welcher Hand halten Sie die Zahnbürste, wenn Sie sich die Zähne putzen?

immer links	eher links	beide	eher rechts	immer rechts
-------------	------------	-------	-------------	--------------

(6.) In welcher Hand halten Sie beim Essen das Messer, wenn Sie keine Gabel in der Hand halten?

immer links	eher links	beide	eher rechts	immer rechts
-------------	------------	-------	-------------	--------------

(7.) In welcher Hand halten Sie den Löffel beim Essen?

immer links	eher links	beide	eher rechts	immer rechts
-------------	------------	-------	-------------	--------------

(8.) Welches ist die obere Hand, wenn Sie mit einem Besen fegen?

immer links	eher links	beide	eher rechts	immer rechts
-------------	------------	-------	-------------	--------------

(9.) In welcher Hand halten Sie ein Streichholz, wenn Sie es anzünden?

immer links	eher links	beide	eher rechts	immer rechts
-------------	------------	-------	-------------	--------------

(10.) In welcher Hand halten Sie den Deckel, wenn Sie eine Schachtel öffnen?

immer links	eher links	beide	eher rechts	immer rechts
-------------	------------	-------	-------------	--------------

(11.) Mit welchem Fuß treten Sie nach einem Ball?

immer links	eher links	beide	eher rechts	immer rechts
-------------	------------	-------	-------------	--------------

Edinburgh Händigkeitinventar

(12.) Welches Auge benutzen Sie, wenn Sie nur eines benutzen dürfen (z.B. beim Fotografieren)?

immer links	eher links	beide	eher rechts	immer rechts
-------------	------------	-------	-------------	--------------

(13.) Sind Sie von links auf rechts „umtrainiert“ worden?

ja	nein
----	------

Wenn „Ja“, wie alt waren Sie ungefähr, als Sie umtrainiert wurden? _____

(14.) Haben Sie aufgrund einer Verletzung oder Erkrankung die bevorzugte Hand oder Körperhälfte für längere Zeit oder dauerhaft gewechselt?

ja	nein
----	------

Wenn „Ja“, ...

... wann war die Erkrankung oder Verletzung? _____

... unter welcher Erkrankung oder Verletzung litten Sie? _____

... haben Sie wieder zu ihrer ursprünglich bevorzugten Hand oder Körperhälfte zurückgewechselt?

ja	nein
----	------

(15.) Gab es Linkshändigkeit ...

... bei Ihrem Vater?	ja	nein	unbekannt
... bei Ihrer Mutter?	ja	nein	unbekannt
... bei Ihren Geschwistern?	ja	nein	unbekannt

Beck Depression Inventar

Name, Vorname:
Geburtsdatum:

Probandennummer:
Datum:

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 – Ich bin nicht traurig.
- 1 – Ich bin traurig.
- 2 – Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 – Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 – Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 – Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 – Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 – Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 – Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 – Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 – Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 – Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 – Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 – Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 – Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 – Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 – Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 – Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 – Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 – Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 – Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 – Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 – Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 – Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 – Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 – Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 – Ich finde mich fürchterlich.
- 3 – Ich hasse mich.

H

- 0 – Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 – Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 – Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 – Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.

I

- 0 – Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 – Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 – Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 – Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 – Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 – Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 – Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 – Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

Beck Depression Inventar

K

- 0 – Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 – Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 – Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 – Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 – Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 – Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 – Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 – Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0 – Ich bin so entschlossen wie früher.
- 1 – Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter auf als früher.
- 2 – Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 – Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 – Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 – Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 – Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3 – Ich finde mich hässlich.

O

- 0 – Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 – Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 – Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 – Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 – Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 – Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 – Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 – Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 – Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 – Ich ermüde schneller als früher.
- 2 – Fast alles ermüdet mich.
- 3 – Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 – Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 – Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 – Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 – Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 – Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 – Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 – Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 – Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen.

- JA NEIN

T

- 0 – Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 – Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 – Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 – Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 – Ich habe in letzter Zeit keine Veränderungen meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 – Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 – Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 – Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

Stanford Sleepiness Scale

Name, Vorname:

Probandennummer:

Geburtsdatum:

Datum, Uhrzeit:

Grad der Schläfrigkeit	Scale Rating
Fühle mich aktiv, vital, voll da, hellwach	1
Habe einen klaren Kopf, bin aber nicht in Top-Form; kann mich konzentrieren	2
Wach, aber entspannt; reagiere, bin aber nicht so ganz da	3
Etwas benommen, schlaff	4
Benommen, verliere das Interesse am Wachbleiben, tranig	5
Schläfrig, benommen, kämpfe mit dem Schlaf; würde mich gerne hinlegen	6
Kämpfe nicht mehr gegen den Schlaf, schlafe gleich ein; traumartige Gedanken	7
Schlafe	X

A4 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Franz Hermsdorf, geboren am 07.06.1990 in Burgstädt, 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

A5 Spezifizierung des eigenen wissenschaftlichen Anteils an der Publikation

Franz Hermsdorf, geboren am 07.06.1990 in Burgstädt, leistete folgende Beiträge zur vorliegenden Publikation:

- Konzeption und Planung der Studie in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. J. Claßen und Herrn Dr. med. J.-J. Rumpf
- Rekrutierung der Patienten mit Kleinhirnininfarkt, sowie der Kontrollprobanden im Großraum Leipzig und Chemnitz
- Erhebung der Daten einschließlich:
 - Anamnese und neurologische Untersuchung
 - Kognitive, affektive Testung mittels Mini Mental Status Test und Beck-Depressions-Inventar
 - Anleitung und Supervision der Durchführung der motorischen Sequenzlernaufgabe
- Statistische Analyse der demographischen und behavioralen Daten (mit Unterstützung durch Dr. med. J.-J. Rumpf)
- Ergebnisinterpretation
- Entwurf des der Publikation zugrundeliegenden Manuskripts
- Weitere Änderungen und Ergänzungen des Manuskripts in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. J. Claßen und Herrn Dr. med. J.-J. Rumpf

Chemnitz 15.6.2020
Datum, Ort

Leipzig, 11.6.2020
Datum, Ort

Prof. Dr. med. Joseph Claßen
Direktor der Klinik und
Poliklinik für Neurologie

Herr Prof. Dr. med. Joseph Claßen

Dr. med. Jost-Julian Rumpf
Oberarzt
Klinik und Poliklinik für Neurologie

Herr Dr. med. J.J. Rumpf

Leipzig, 15.06.20
.....
Datum, Ort


.....
Herr Dr. med. Christopher Fricke