



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

Masterthesis

Het effect van online tACS op het werkgeheugen bij gezonde volwassenen: een systematische review

Katrijn Meeuwissen

Hannelore Vos

Eerste deel van het scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

PROMOTOR :

Prof. dr. Raf MEESEN

COPROMOTOR :

dr. Kim VAN DUN



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

www.uhasselt.be

Universiteit Hasselt
Campus Hasselt:
Martelarenlaan 42 | 3500 Hasselt
Campus Diepenbeek:
Agoralaan Gebouw D | 3590 Diepenbeek

2019
2020



Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de
kinesitherapie

Masterthesis

Het effect van online tACS op het werkgeheugen bij gezonde volwassenen: een systematische review

Katrijn Meeuwissen

Hannelore Vos

Eerste deel van het scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

PROMOTOR :

Prof. dr. Raf MEESEN

COPROMOTOR :

dr. Kim VAN DUN



Het effect van online tACS op het werkgeheugen bij gezonde volwassenen: een systematische review

*Wat is het effect van tACS op het werkgeheugen bij
gezonde volwassenen?*

- *Synchronisatie van het frontopariëtale netwerk geeft voorzichtig positieve resultaten*
- *tACS toegediend in de thèta-range lijkt veelbelovend*
- *Geen eenduidige lijn in de resultaten, verder onderzoek is nodig*

Meeuwissen Katrijn

Vos Hannelore

Promotor: Prof. dr. Raf Meesen

Copromotor: dr. Kim Van Dun

SITUERING

Deze masterproef kadert binnen het onderzoeksdomein van de neurologische en psychiatrische revalidatie. Kijkt men echter in bredere zin, dan kan men stellen dat dit onderzoek zich uitstrekt over alle domeinen van de kinesitherapie en ver daarbuiten. Het werkgeheugen is namelijk onmisbaar voor het alledaags functioneren van de mens. Een telefoonnummer onthouden, studeren voor een examen en simpelweg het herinneren van het begin van deze zin terwijl je verder leest. Het werkgeheugen is ook nauw verbonden met andere cognitieve functies, zoals redeneren, aandacht, taal en intelligentie. Het is een complex systeem dat bestaat uit meerdere subsystemen en het is de interactie van deze verschillende systemen met elk hun specifieke codes die ons in staat stellen om al geleerde of nieuwe informatie op te slaan en/of te manipuleren om een bepaald doel te bereiken.

Doorheen de levensjaren is er een natuurlijke aftakeling van de cognitieve functies, waaronder ook het werkgeheugen. In onderzoeken werd al vastgesteld dat gezonde ouderen minder goed presteren op werkgeheugentaken in vergelijking met gezonde volwassenen. Maar ook bij verschillende ziektebeelden wordt er een daling in prestatie van het werkgeheugen vastgesteld die niet of onvoldoende te wijten is aan ouderdomsverschijnselen. Dit wordt gezien bij cognitieve aandoeningen zoals dementie en de ziekte van Alzheimer, mentale aandoeningen waaronder depressie, schizofrenie en angststoornissen maar ook bij hersenschade door bijvoorbeeld multiple sclerose en hersentrauma's (Chai, Abd Hamid, & Abdullah, 2018). In het neurowetenschappelijke en psychiatrische onderzoeksdomein is men al enige tijd op zoek naar interventies die de prestaties van het werkgeheugen kunnen verbeteren om het disfunctioneren te verminderen. Er wordt de dag van vandaag al veel onderzoek gedaan naar werkgeheugentraining, transcraniële elektrostimulatie of de combinatie van beide (Ke et al., 2019).

Deze masterproef is gesitueerd binnen een lopend onderzoeksproject aan de Universiteit van Hasselt. Het betreft een voorbereidende pilotstudie als onderdeel van de doctoraatsstudie van Verstraelen Stefanie met als titel: "Oorzaak-gevolg relaties tussen hersennetwerken en de coördinatie tussen ledematen bij ouderen en het effect van oscillerende transcraniële hersenstimulatie op training-geïnduceerde neuroplastische veranderingen en motorische uitvoering."

Het onderzoek van masterproef deel 2 wordt uitgevoerd in het REVAL Studiecentrum voor revalidatieonderzoek van de Universiteit Hasselt te Diepenbeek. De testen werden gestart in het najaar van 2019 maar werden door de uitbraak van het coronavirus (COVID-19) in maart 2020 voor onbepaalde tijd stilgelegd.

Er werd gewerkt met een centrale format. De onderzoeksvraag werd opgesteld door de twee masterstudenten die de literatuurstudie hebben uitgevoerd. Deze vraag werd vervolgens goedgekeurd door de promotor en copromotor. De studenten werkten intensief samen om de literatuurstudie tot een goed einde te brengen. De selectie en de beoordeling van de artikels gebeurden door beide studenten onafhankelijk en discrepanties werden weggewerkt in overleg met elkaar. Alle andere zaken, zoals het opstellen van de selectiecriteria, de data-extractie en de discussie alsook het eigenlijke schrijven van de tekst volgden uit een nauwgezette samenwerking tussen beide studenten. Geen enkel stukje tekst verscheen in de uiteindelijke literatuurstudie zonder dat beide studenten dit gelezen en goedgekeurd hadden.

Het onderzoeksprotocol werd opgesteld door de twee masterstudenten. Het protocol van de tACS studie van dra. Stefanie Verstraelen, onder supervisie van prof. dr. Raf Meesen, werd gebruikt als leidraad. Dit werd geraadpleegd voor informatie over de aanwezige apparatuur en materialen die gebruikt kunnen worden in REVAL bij het opstellen van het onderzoeksprotocol voor deze masterproef.

1 Abstract

Achtergrond: Onderzoek suggereert transcranial alternating current stimulation (tACS), net zoals andere vormen van transcranial electrical stimulation (TES) positieve effecten heeft op het werkgeheugen. De laatste jaren zijn er redelijk wat studies die het effect van tACS op het werkgeheugen process hebben onderzocht. Echter is er een grote scheidenheid aan studieprotocollen, waardoor een directe vergelijking tussen de verschillende effecten op het werkgeheugen bemoeilijkt worden.

Methode: twee databases werden geraadpleegd waarvan uiteindelijk 13 studies geïncludeerd werden in deze systematic review. Na de beoordelen van de methodologische kwaliteit, werden nog twee studies geëxcludeerd. De resultaten van 16 experimenten werden geanalyseerd.

Resultaten: Twee types werkgeheugen, verbaal en visuospatieel werden onderscheiden. Op basis van deze onderverdeling werden de effecten van tACS op het werkgeheugen toegelicht per uitkomstmaat.

Discussie en conclusie: synchronisatie van het frontopariëtale netwerk geeft voorzichtig positieve resultaten. tACS toegediend in de θ range lijkt veelbelovend. Er is verder nog geen eenduidige lijn te trekken in de resultaten op basis van deze systematische review. Meer studies in dit vrij recente onderzoeksdomein zijn nodig.

Doel van het onderzoek: De tendens die zichtbaar werd in de resultaten, bevestigen met een dubbelblinde, cross-over trial.

Operationalisering onderzoeksvraag: In welke mate zorgt synchronisatie van het frontopariëtale netwerk met θ -tACS voor een positief effect op het visuospatieel werkgeheugen bij gezonde volwassenen?

Belangrijkste keywords: transcranial alternating current stimulation, working memory, healthy adults

2 Inleiding

Transcraniële elektrische stimulatie (TES) is de laatste jaren meer en meer aan een opmars bezig. Drie types van TES worden veelal gebruikt in dit onderzoeksdomein: tRNS, tDCS en tACS. *Transcranial random noise stimulation* (tRNS) is een zwakke wisselstroom (AC) waarbij er willekeurig wordt gewisseld tussen verschillende frequenties en amplitudes. De range van frequenties gaat meestal van 0,1 Hz tot 640 Hz, met een onderscheid tussen een *low* en *high* frequentieband. De range van *low frequency* (lf-tRNS) gaat van 0,1 Hz tot 100 Hz en de range van *high frequency* (hf-tRNS) gaat van 101 Hz tot 640 Hz (Antal & Herrmann, 2016). De werking van tRNS is tot de dag van vandaag nog niet helemaal duidelijk. Onderzoekers vermoeden een invloed van *stochastic resonance*. Dit manifesteert zich wanneer er met behulp van *noise* een te zwak signaal extra gestimuleerd wordt, zodat het signaal sterk genoeg is om de drempelwaarde te overschrijden. Deze *subthresholds* ontstaan door neurale oscillaties van aanliggende hersenregio's, maar hun signalen zijn niet sterk genoeg om een actiepotentiaal op te wekken. Wanneer deze signalen versterkt worden door tRNS, zou er een vermindering ontstaan van *signal-to-noise ratio* wat leidt tot verbeterde synchronisatie in de hersenen en dus een verbetering van de cognitieve functies (Moss, Ward, & Sannita, 2004). Bij *transcranial direct current stimulation* (tDCS) wordt er een zwakke constante stroom toegediend door middel van twee elektrodes. De stimulatie veroorzaakt veranderingen in het rustmembraanpotentiaal van de individuele neuronen, met andere woorden: depolarisatie onder de anode en repolarisatie onder de kathode (Nitsche & Paulus, 2000). Dit resulteert in een verhoogde excitatie en modulatie van de spontane corticale activiteit (Jausovec & Jausovec, 2014). *Transcranial alternating current stimulation* (tACS) is een vrij nieuwe vorm van stimulatie. Deze vorm van hersenstimulatie interfereert met de natuurlijke neurale oscillaties door middel van specifieke ritmische oscillaties die door de stimulator opgewekt worden (Antal & Paulus, 2013). De studie van Kuo en Nitsche (2012) stelt dat deze specifieke oscillaties een effect teweegbrengen op cognitieve processen. Er zou dan een interactie zijn tussen de oscillerende stimulatie en de natuurlijke oscillerende corticale activiteit die nodig is bij deze processen.

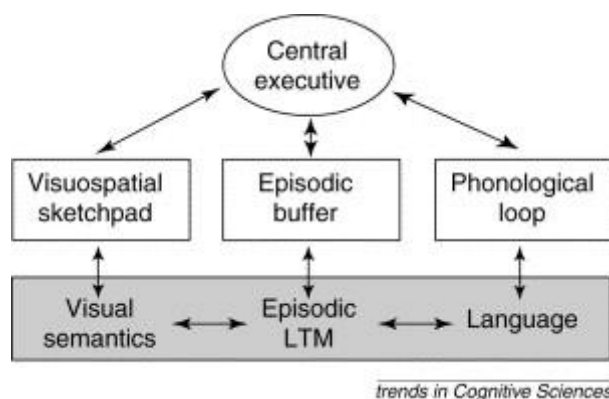
Transcraniële elektrostimulatie kan zowel *online* als *offline* toegediend worden. Bij beide stimulatietypes zijn er verbeteringen gevonden op vlak van prestaties bij het uitvoeren van een werkgeheugentaak (Karabanov, Saturnino, Thielscher, & Siebner, 2019). Online stimulatie

werd in deze paper gedefinieerd als stimulatie tijdens het uitvoeren van de werkgeheugentaak. Offline stimulatie daarentegen is het toedienen van stimulatie terwijl de proefpersoon niets doet of een taak uitvoert die niet gerelateerd is aan het werkgeheugen.

Er wordt veel onderzoek gedaan naar het moduleren van de cognitieve en motorische functies door middel van niet-invasieve hersenstimulatie, zowel bij gezonde personen als bij een heel aantal pathologieën. In verschillende meta-analyses is er al een positief effect gevonden van TES op de cognitieve functies bij de ziekte van Alzheimer (Xu, Qiu, Zhu, Liu, Wu, Tao, & Che, 2019), de ziekte van Parkinson (Lawrence, Gasson, Bucks, Troeung, & Loftus, 2017; Schulz, Gerloff, & Hummel, 2013) en multiple sclerose (Iodice, Manganeli, & Dubbioso (2017). Er zijn ook al positieve effecten gevonden van tDCS op de motorische prestaties bij gezonde volwassenen (Patel et al., 2019) en ouderen (Zimmerman & Hummel, 2010). Verder toonde onderzoek al aan dat niet-invasieve hersenstimulatie positieve effecten teweegbrengt bij psychiatrische aandoeningen zoals angststoornissen (Vicario, Salehinejad, Felmingham, Martino, & Nitsche, 2018). Het is een interessant onderzoeksdomein omdat het een makkelijk toe te passen en goedkope interventie is, waarbij er op relatief korte tijd positieve resultaten bekomen worden (Liu et al., 2018; Röhner et al., 2018).

Het werkgeheugen is een belangrijke cognitieve functie die vaak onderzocht wordt in zowel het neurofysiologische als in het psychiatrische domein. Het dient voor de tijdelijke opslag en manipulatie van informatie om tot een doelgericht gedrag te komen. Belangrijk is om een onderscheid te maken tussen het kortetermijngeheugen en het werkgeheugen. Het kortetermijngeheugen wordt gezien als een tijdelijke opslagbuffer voor informatie zoals: waar je de auto geparkeerd hebt, wat je gelezen hebt in de krant een paar dagen geleden of onthouden welke ingrediënten je moet meenemen van de winkel. Het werkgeheugen kan naast deze opslagfunctie de informatie die vastgehouden wordt ook manipuleren (Baddeley, 2012). Enkele voorbeelden hiervan zijn: een telefoonnummer opschrijven die je juist gekregen hebt of aantekeningen nemen in de les. Aandacht speelt hierbij een cruciale rol om informatie lang genoeg vast te houden, zonder dat afleiding of verschuiving van focus dit proces verstoren (Conway, Cowan, Bunting, Theriault, & Minkoff, 2002; Engle, Tuholski, Laughlin, & Conway, 2002).

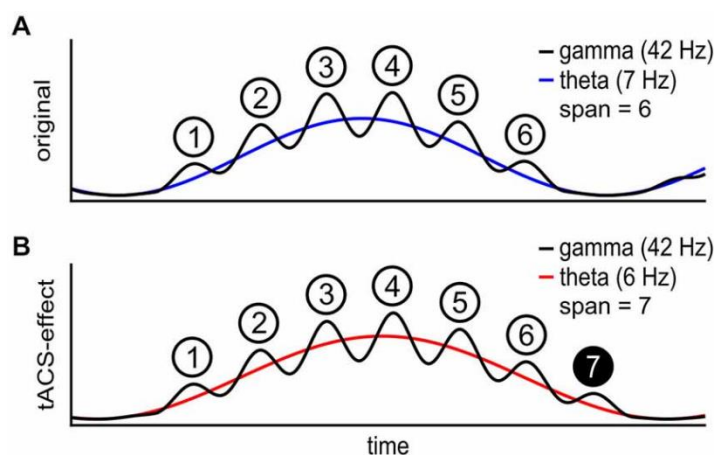
In 1974 werd het *Multicomponent model* voor het werkgeheugen geïntroduceerd door Alan Baddeley en Graham Hitch. Zij stelden dat het werkgeheugen bestond uit twee onafhankelijk van elkaar werkende subsystemen: de *phonological loop*, voor verbaal-akoestische stimuli en de *visuospatial sketchpad*, voor visuospatiële stimuli. Bijkomend is er wisselwerking tussen die twee subsystemen en het *central executive*, dit systeem controleert de aandacht die nodig is voor de subsystemen (Baddeley & Hitch, 1974). In 2011 werd hun model verder uitgewerkt en is er een vierde component toegevoegd, de *episodic buffer*. Deze buffer laat een interactie toe tussen de subsystemen van het werkgeheugen, de *central executive* en het langetermijngeheugen ondanks dat elk systeem met aparte codes werkt. Het is door deze buffer dat er individuele verschillen zijn in de lijstlengte die personen kunnen onthouden, zoals bij de *digit span task* (Baddeley, Allen, & Hitch 2011). Cowen (2010) stelt dat het werkgeheugen maar drie tot vijf episodes of items tegelijk kan onthouden. De gelimiteerde capaciteit is afhankelijk van het individuele intellectuele vermogen van de volwassenen en het verandert doorheen de levensjaren. Ter illustratie is de schematische voorstelling van het werkgeheugenmodel bijgevoegd in Figuur 1.



Figuur 1: Schematische voorstelling van het werkgeheugenmodel. Overgenomen van Baddeley (2000).

In de studies van Chein en Fiez (2010), Jonides et al. (2008), Palva, Monto, Kulashekhar en Palva (2010) werd bij het uitvoeren van werkgeheugentaken in combinatie met beeldvorming aangetoond dat er voornamelijk in het frontopariëtale gebied netwerkactiviteit zichtbaar is. Tot de dag van vandaag is er echter nog steeds tegenstrijdige evidentie over de geassocieerde hersengebieden die instaan voor het opslaan van informatie of het verwerken van informatie. Enkele studies vonden aparte netwerken voor deze twee processen. Het opslaan werd voornamelijk gesitueerd in het pariëtale hersengebied, terwijl de verwerking eerder frontaal in de hersenen gelegen was (Champod & Petrides, 2010; Olson & Berryhill, 2009; Sauseng,

Griesmayr, Freunberger, & Klimesch, 2010). De studies van Courtney (2004) en Leung, Seelig en Gore (2004) gaven dan weer aan dat zowel de opslag als de verwerking in de prefrontale cortex gelegen waren en dan specifiek in de dorsolaterale regio (dorsolaterale prefrontale cortex). Ook het manipuleren van informatie voor het volbrengen van een taak werd in hetzelfde gebied gesitueerd als de opslag van informatie (Veltman, Rombouts, & Dolan, 2003; Zarah, Rakitin, Abela, Flynn, & Stern, 2005). In studies waar de hersenactiviteit in kaart werd gebracht door middel van magneto-encefalografie (MEG) en elektro-encefalografie (EEG) is gebleken dat verschillende cognitieve functies, waaronder het werkgeheugen, gerelateerd zijn aan neurale oscillaties. Deze neurale oscillaties kunnen ook geassocieerd worden met bepaalde hersengebieden waarbij de gamma-band (>30Hz) vooral gesitueerd wordt in de visuele cortex en de hippocampus. De bèta-band (14-30 Hz) wordt gesitueerd in de hippocampus, de alfa-band (8-12 Hz) in de pariëtale cortex en de thalamus, de thèta-band (4-8 Hz) in de prefrontale cortex en de hippocampus, en tot slot wordt de delta-band (1-4 Hz) geassocieerd met de motorische cortex (Jensen, Spaak, & Zumer, 2019). Roux en Uhlhaas (2014) hebben deze zoekpiste verder uitgediept en kwamen tot de vaststelling dat verhoogde amplitudes van oscillaties in de thèta-banden (4-8 Hz) voorkwamen bij taken waarbij men bepaalde items in sequentie moest rangschikken. De alfa-band (8-12 Hz) werd eerder geassocieerd met het inhiberen van irrelevante informatie voor de uitvoerende taak, terwijl gamma-band (>30Hz) oscillaties vooral de informatie opslaan. In de studie van Lisman en Jensen (2013) werd er uitgegaan van een *thèta-gamma coding theory* (zie Figuur 2). Er wordt gesuggereerd dat gamma-cycli gelinkt zijn aan de thèta-cycli, waarbij er maar maximaal zoveel items kunnen opgeslagen worden in het werkgeheugen als dat er gamma-cycli in één thèta-cyclus passen.



Figuur 2: Schematische voorstelling van de theta-gamma coding theorie.
Overgenomen van Vosskuhl, Huster en Herrmann (2015).

Het doel van dit literatuuronderzoek is om meer inzicht te krijgen in het effect van online tACS op het werkgeheugen bij gezonde volwassenen aan de hand van de studies die tot nu toe uitgevoerd zijn. Omdat men nog zoekende is naar de ideale toepassing van deze vorm van hersenstimulatie in het neurowetenschappelijke en psychiatrische onderzoeksdomein, bestaat er een grote verscheidenheid aan protocollen. In geen enkel experiment gebruikt men exact dezelfde parameters, waardoor er een zeer grote variatie bestaat in de toegepaste frequenties, amplitudes, elektrodeplaatsing en dergelijke. Deze systematische review probeert een vergelijking tussen deze toegepaste protocollen in kaart te brengen en op zoek te gaan naar gelijkenissen en verschillen om zo een beter beeld te vormen rond de effecten van tACS op het werkgeheugen.

3 Methode

3.1 Vraagstelling

In deze systematische review willen de onderzoekers op een methodologisch verantwoorde manier een antwoord bekomen op de vraag: Wat is het effect van online tACS op het werkgeheugen bij gezonde volwassenen? Om een concrete zoekvraag te formuleren werd gebruikt gemaakt van de PICO-zoekstrategie. PICO is een acroniem dat staat voor Patient/Populatie, Intervention, Comparison/Control en Outcome en vormt een leidraad voor het opstellen van een goede onderzoeksvraag (Aveyard, 2019). In Tabel 1 staat de PICO weergegeven die als leidraad gebruikt werd bij het zoeken van geschikte artikels.

Tabel 1

PICO-zoekstrategie

Key words	
P	Gezonde volwassenen
I	Online tACS
C	Placebostimulatie (<i>sham</i>) en evt. tDCS
O	Prestatie op een werkgeheugentaak

3.2 Literatuur search

Voor het literatuuronderzoek werden de databases Web of Science en Pubmed geraadpleegd. Hierbij werd gebruik gemaakt van relevante zoektermen gecombineerd met de Boolean operators 'AND' en 'OR': ("Memory, Short-Term"[Mesh] OR "Working Memory"[Title/Abstract]) AND ("tACS"[Title/Abstract] OR "Transcranial Alternating Current Stimulation"[Title/Abstract]). De zoekstrategie werd een eerste maal uitgevoerd in februari 2020 en een tweede maal herhaald in juli 2020 om eventuele nieuw gepubliceerde studies niet te mislopen. In onderstaande tabellen staan de zoektermen apart en in combinatie weergegeven voor Pubmed (Tabel 2) en Web of Science (Tabel 3) met hun aantal hits in februari en juli. De zoekresultaten werden door beide reviewers onafhankelijk gescreend op titel en abstract. Artikels die niet voldeden aan de selectiecriteria op basis van het abstract werden geëxcludeerd. Bij twijfel werd het artikel behouden en samen met de overige artikels gescreend op *full text*. Opnieuw werden de studies door beide reviewers onafhankelijk gelezen en getoetst aan de selectiecriteria. Bij eventuele discrepanties tussen reviewers werd consensus bereikt.

Tabel 2

Overzicht van gebruikte zoektermen, combinaties en aantal hits in Pubmed

	Key words in Pubmed	Hits februari 2020	Hits juli 2020
#1	"Memory, Short-Term"[Mesh]	22.975	23.679
#2	"Working Memory"[Title/Abstract]	30.891	31.880
#3	tACS[Title/Abstract]	1.075	1.136
#4	"Transcranial Alternating Current Stimulation"[Title]	385	419
#5	#1 OR #2	41.070	42.180
#6	#3 OR #4	1.119	1.187
#7	#5 AND #6	36	37

Tabel 3

Overzicht van gebruikte zoektermen, combinaties en aantal hits in Web of Science

	Key words in Web of Science	Hits februari 2020	Hits juli 2020
#1	"Memory, Short-Term"[Topic]	31.489	33.630
#2	"Working Memory"[Topic]	134.777	139.464
#3	tACS[Title]	209	22
#4	"Transcranial Alternating Current Stimulation"[Title]	187	204
#5	#1 OR #2	153.794	160.166
#6	#3 OR #4	347	376
#7	#5 AND #6	32	34

3.3 Selectiecriteria

Studies werden geïncludeerd als ze (i) uitgevoerd werden op gezonde jongvolwassenen (19-24 jaar) of volwassenen (25-55 jaar), (ii) online tACS toepasten, (iii) een *sham* (placebo)conditie bevatten en eventueel een tDCS-conditie en (iv) als uitkomstmaat de prestatie op één of meerdere werkgeheugentaken rapporteerden. Verder werden enkel (v) Engels- en Nederlandstalige studies geïncludeerd omwille van de taalbarrière, was de beschikbaarheid van (vi) het abstract en (vii) de *full text* noodzakelijk en werden enkel studies met (viii) een *level of evidence* van een *randomized controlled trial* (RCT) of lager opgenomen in de review.

Hieruit volgden logischerwijs ook een aantal exclusiecriteria. Studies werden geëxcludeerd als ze (i) de werking van tACS en het werkgeheugen bekeken in een pathologische context of in een andere leeftijdscategorie (nl. kinderen, adolescenten of ouderen), (ii) de werking van tACS op andere cognitieve processen dan het werkgeheugen bekeken of (iii) enkel het effect van offline tACS rapporteerden. Studies die (iv) enkel het effect van tDCS onderzochten werden geëxcludeerd alsook (v) meta-analyses, systematische reviews, reviews en studies die (vi) niet in het Nederlands of het Engels geschreven waren, werden geëxcludeerd. Een overzicht van de verschillende inclusie- en exclusiecriteria staat weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4

Overzicht van inclusie- en exclusiecriteria

Selectiecriteria	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Populatie	Leeftijd 19-55 jaar. Gezonde deelnemers.	Studies met pathologieën. Studies met kinderen, adolescenten of ouderen.
Interventie	tACS, evt. vergeleken met tDCS, Sham/placebocontrole	Studies die enkel tDCS testen, geen sham/placebocontrole
Uitkomstmaat	Effecten op het werkgeheugen	Effecten van tACS op andere zaken dan het werkgeheugen.
Design	Online tACS	Offline tACS
Taal	Engels en Nederlandstalig	Andere talen buiten Engels of Nederlands
Beschikbaarheid van <i>full text</i>	<i>Full text</i> beschikbaar	Geen <i>full text</i> beschikbaar
Beschikbaarheid van abstract	Abstract beschikbaar	Geen abstract beschikbaar
Type literatuur	Level of evidence onder review	Review, systematic review

3.4 Kwaliteitsbeoordeling

Voor de kwaliteitsbeoordeling werd de STROBE Checklist (von Elm et al., 2008) aangepast. Aangezien deze checklist oorspronkelijk bedoeld is voor observationele studies, werden er enkele criteria aangepast of toegevoegd, zodat deze nauwer zouden aansluiten bij het specifieke experimentele design van de geïnccludeerde studies. Op deze manier toonde elk criterium heel duidelijk de positieve of negatieve impact op de kwaliteit van het bewijs aan. Er werden ook enkele criteria weggelaten of samengevoegd met een ander criterium uit de originele checklist met 22 criteria. Toegevoegde of aangepaste criteria: (a) het gebruik van een *cross-over/counterbalanced* design werd gebruikt in plaats van het originele item over studiedesign, (b) blinding voor de stimulatieconditie werd toegevoegd als criterium, net als

(c) controle van blinding voor de stimulatieconditie en (d) blinding van onderzoekers en/of statistici; (e) een item rond duidelijk beschreven uitkomstmaten werd toegevoegd en verving de items in de STROBE checklist rond *variables* en *data sources*, (f) een duidelijke beschrijving van de onderzoeksmethode verving de items rond *setting* en *quantitative variables*. In de originele checklist staan vijf items rond resultaten. Dit werd beperkt tot twee items: één over (g) de resultaten en data van de statistische analyse en één over (h) de effecten van tACS op het werkgeheugen. Het item over (a) titel en abstract werd weggelaten, net als de items over (b) *key results*, (c) interpretatie, (d) generaliseerbaarheid en (e) financiering.

De uiteindelijke checklist bestond uit 17 criteria over de terugkerende thema's in de studies: introductie, methodologie, resultaten en discussie. Twee punten werden toegekend als het artikel voldeed aan het criterium (+). Eén punt werd toegekend als de methodologie betwistbaar werd geacht (?) of wanneer er pas een antwoord bekomen werd na mailcontact met de onderzoekers (*). Er werden geen punten toegekend als er niet aan het criterium voldaan werd of wanneer er geen concrete informatie over het desbetreffende criterium beschikbaar was (-). De uiteindelijke totaalscore van de checklist stond op 34 punten, waarvan ook het percentage berekend werd. Deze percentages werden in categorieën verdeeld. Een lage tot matige kwaliteit kwam overeen met scores tussen 60 en 70 procent. Een matige tot hoge kwaliteit werd toegekend aan studies met scores van 70 tot 80 procent. Tot slot werden studies met een percentage boven 80 procent beoordeeld met hoge tot zeer hoge methodologische kwaliteit. De criteria van de checklist staan weergegeven bij de resultatensectie in Tabel 7.

Alle studies werden meermaals gelezen door beide reviewers om een accuraat beeld te krijgen van de onderzoeksmethodologie. De 17 criteria werden per studie afgetoetst door beide reviewers. Bij eventuele discrepanties werd tot een consensus gekomen. Zo werden verschillen in interpretatie van gegevens rechtgezet door toelichting te geven bij de gegeven score.

Er werd een afkapwaarde van 20/34 ingesteld voor het behouden van de studies op basis van kwaliteit. De reviewers waren namelijk van mening dat studies die geen 60 procent behaalden op de kwaliteitsbeoordeling een te lage evidentie vormden voor het bewijs van de effecten van online tACS op het werkgeheugen.

3.5 Data-extractie

Voor alle geïnccludeerde studies werden de belangrijkste karakteristieken wat betreft populatie, studiedesign, onderzoeksmethode en resultaten geëxtraheerd. Per studie werd elk experiment apart vermeld. We weerhielden volgende zaken betreffende populatie en design: steekproefgrootte, gemiddelde leeftijd of leeftijdsrange van de proefpersonen, studiedesign, blinding en controlegroep. Voor de tACS-conditie werden volgende parameters opgenomen in de data-extractie: elektrode montage, frequentie uitgedrukt in hertz, stimulatieduur per sessie uitgedrukt in minuten, aantal sessies per proefpersoon met het aantal dagen tussen de verschillende sessies, de elektrische lading uitgedrukt in coulomb en de stroomdensiteit uitgedrukt in microampère per vierkante centimeter. De elektrische lading werd berekend door de *peak-to-baseline* stimulatie-intensiteit (uitgedrukt in ampère) te vermenigvuldigen met de stimulatieduur per sessie (uitgedrukt in seconden). De stroomdensiteit is het quotiënt van de *peak-to-baseline* stimulatie-intensiteit (uitgedrukt in microampère) en de oppervlakte van de stimulatie-elektrode (uitgedrukt in vierkante centimeter). Verder werd het stimulatietijdstip in functie van de werkgeheugentaak weergegeven om aan te geven wanneer de stimulatie precies plaatsvond. Zo kon een onderscheid gemaakt worden tussen experimenten waarbij enkel online tACS werd gegeven en experimenten waar ook deels offline (zonder uitvoering van de geheugentaak) gestimuleerd werd. Daarnaast werd ook de werkgeheugentaak in functie van de stimulatie weergegeven. Hierdoor werd duidelijk of de werkgeheugentaak enkel tijdens de stimulatie uitgevoerd werd, of dat er ook een voor- en/of nameting van de taak plaatsvond als extra controle. Door deze zaken te rapporteren in de data-extractietabel werd een duidelijk beeld gevormd van de chronologie van de stimulatie in functie van de werkgeheugentaak en vice versa in elke sessie. Tot slot werden van alle geïnccludeerde studies per experiment de gebruikte werkgeheugentaak, de uitkomstmaten van die taak en de beknopte resultaten van het experiment gerapporteerd.

4 Resultaten

4.1 Resultaten studieselectie

De bekomen 71 hits werden ontdebeld waarna er een totaal van 55 studies overbleef. Deze studies werden door beide reviewers onafhankelijk gescreend op titel/abstract voor relevantie. Negenentwintig studies voldeden niet aan de selectiecriteria, deze zijn weergegeven in Tabel 5. Hierbij waren er (i) zes studies die een onderzoek deden bij een andere populatie dan gezonde volwassenen, (ii) één studie deed hun onderzoek enkel over tDCS in plaats van tACS. Bij (iii) 14 studies werden andere uitkomstmaten beschreven dan het werkgeheugen. Tot slot waren er nog (iv) vier studies waarvan het abstract niet beschikbaar was en (v) vier reviews die geëxcludeerd werden. De overgebleven 26 studies werden opnieuw onafhankelijk gescreend op *full text*. Bij eventuele verschillen tussen beide reviewers werd tot een consensus gekomen. Er werden nog 13 studies geëxcludeerd na de *full text* screening, deze zijn weergegeven in Tabel 6. Daarvan werden er (i) zeven geëxcludeerd op basis van hun uitkomstmaat. (ii) Vier studies onderzochten de invloed van offline tACS en bij (iii) twee studies was de *full text* niet beschikbaar. Uiteindelijk werden er 13 studies geschikt geacht om op te nemen in de literatuurstudie.

Een volledig overzicht van de resultaten van de studieselectie staat weergegeven in een flowchart (Figuur 3).

Tabel 5*Geëxcludeerde studies na titel en abstract evaluatie*

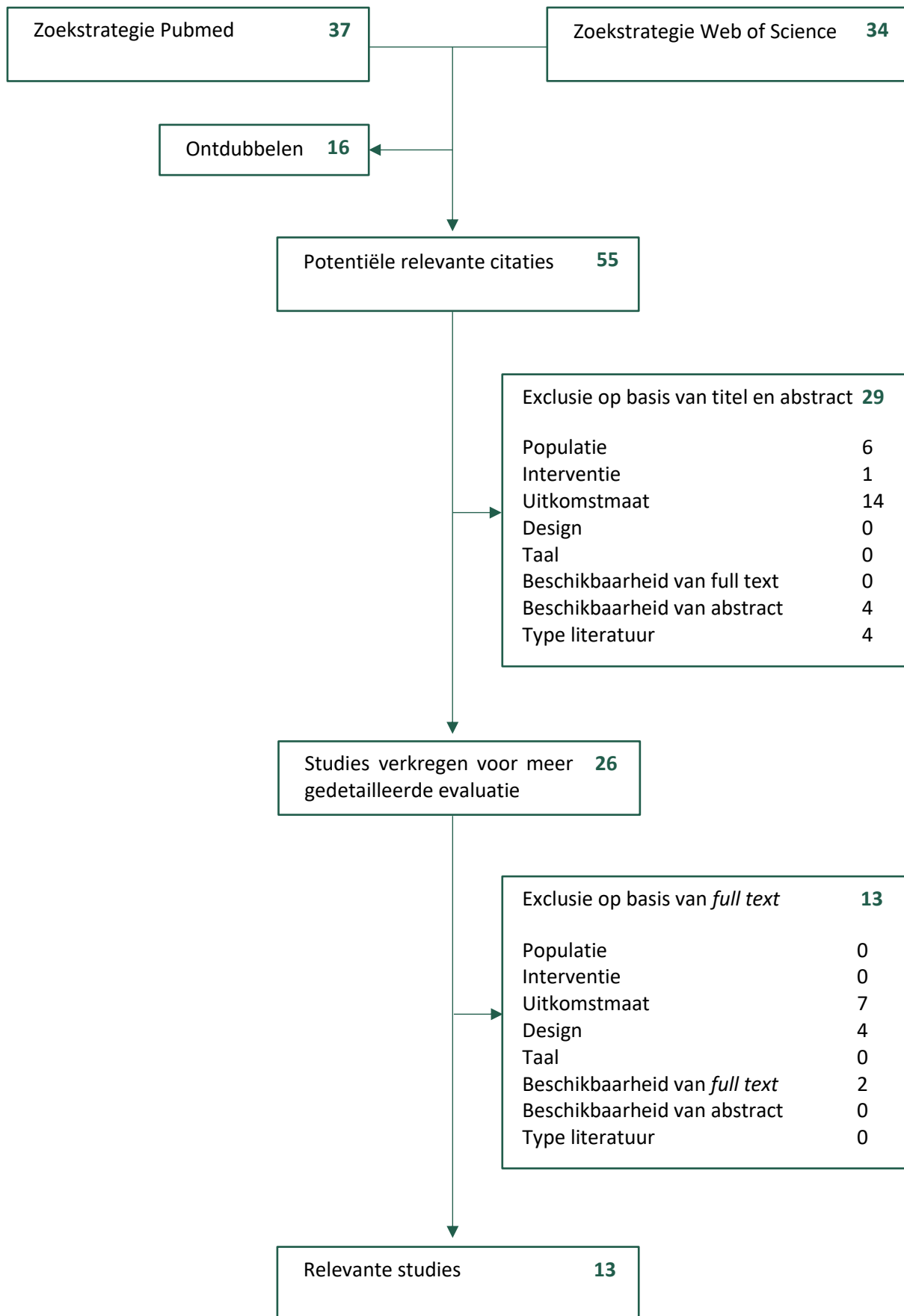
STUDIES	Titel en abstract evaluatie		
	Type exclusie	Reden	Database
(Borghini et al., 2018)	Populatie	Ouderen	Pubmed
(Hoy et al., 2016)	Populatie	Schizofrenie	Pubmed/Web of Science
(Iodice et al., 2017)	Populatie	Multiple Sclerosis	Pubmed
(Sreeraj et al., 2017)	Populatie	Schizofrenie	Pubmed
(Sreeraj et al., 2019)	Populatie	Schizofrenie	Pubmed/Web of Science
(Veniero et al., 2017)	Populatie	Pseudoneglect	Web of Science
(T. Y. Hsu et al., 2016)	Interventie	tDCS	Pubmed
(Brauer et al., 2018)	Uitkomstmaat	Responsinhibitie	Web of Science
(Feurra et al., 2013)	Uitkomstmaat	Effect op motoriek	Pubmed
(W. Y. Hsu et al., 2019)	Uitkomstmaat	Effect op multitasking	Web of Science
(W. Y. Hsu et al., 2017)	Uitkomstmaat	Effect op multitasking	Web of Science
(Kohli & Casson, 2020)	Uitkomstmaat	Validatie van artefact	Pubmed/Web of Science
(Pahor & Jausovec, 2017)	Uitkomstmaat	IQ	Pubmed
(Rufener et al., 2016)	Uitkomstmaat	Effect op spraakperceptie	Web of Science
(Rufener et al., 2016)	Uitkomstmaat	Effect op spraakperceptie	Web of Science
(Schaal et al., 2015)	Uitkomstmaat	Effect op pitch memory	Pubmed/Web of Science
(Schutter, 2016)	Uitkomstmaat	Retinale activatie	Web of Science
(Tseng et al., 2016)	Uitkomstmaat	Samenhang tussen hersengebieden	Pubmed
(Yaple et al., 2017)	Uitkomstmaat	Risicovolle beslissingen	Web of Science
(Zaehle et al., 2010)	Uitkomstmaat	Elektrofysiologische bewijs van tACS	Web of Science
(Zavec et al., 2020)	Uitkomstmaat	Probalistisch leren	Pubmed
(Frohlich & Boyle, 2014)	Beschikbaarheid van abstract	Geen abstract	Web of Science
(Y. Pavlov et al., 2019)	Beschikbaarheid van abstract	Geen abstract	Web of Science
(Y. G. Pavlov et al., 2019)	Beschikbaarheid van abstract	Geen abstract	Web of Science
(Rauh et al., 2020)	Beschikbaarheid van abstract	Geen abstract	Web of Science

Tabel 5 (Vervolg)

(Albouy et al., 2018)	Type literatuur	Review	Pubmed
(Frohlich et al., 2015)	Type literatuur	Review	Pubmed
(Hanslmayr et al., 2019)	Type literatuur	Review	Pubmed
(Kuo & Nitsche, 2012)	Type literatuur	Review	Pubmed

Tabel 6*Geëxcludeerde studies na full text evaluatie*

STUDIES	Full text evaluatie		
	Type exclusie	Reden	Database
(Abellana-Perez et al., 2019)	Uitkomstmaat	Functionele connectiviteit en neurale activiteit gerelateerd aan het werkgeheugen	Web of Science
(Lang, Gan, Alrazi, & Monchi, 2019)	Uitkomstmaat	Associatief geheugen	Web of Science
(Meiron & Lavidor, 2014)	Uitkomstmaat	Invloed van tACS op metacognitie	Pubmed
(Moller, Nemmi, Karlsson, & Klingberg, 2017)	Uitkomstmaat	Effect op geheugentraining	Pubmed
(Neubauer, Wammerl, Benedek, Jauk, & Jausovec, 2017)	Uitkomstmaat	Fluid intelligence	Web of Science
(Pahor & Jausovec, 2017)	Uitkomstmaat	Fluid intelligence	Pubmed
(Santarnecchi et al., 2016)	Uitkomstmaat	Fluid intelligence	Pubmed/Web of Science
(Hoy et al., 2015)	Design	Offline stimulatie	Pubmed/Web of Science
(Jausovec & Jausovec, 2014)	Design	Offline stimulatie	Pubmed/Web of Science
(Jausovec, Jausovec, & Pahor, 2014)	Design	Offline stimulatie	Web of Science
(Pahor & Jausovec, 2014)	Design	Offline stimulatie	Pubmed/Web of Science
(Ermolova et al., 2019)	Beschikbaarheid van <i>full text</i>	Geen <i>full text</i>	Web of Science
(Paulus, Alekseichuk, & Antal, 2015)	Beschikbaarheid van <i>full text</i>	Geen <i>full text</i>	Web of Science



Figuur 3: Stroomdiagram van de studieselectie

4.2 Resultaten kwaliteitsbeoordeling

De 13 relevante studies werden met behulp van de aangepaste STROBE checklist beoordeeld op methodologische kwaliteit.

Bijna alle geïnccludeerde studies gebruikten een *cross-over* design. De studie van Vosskuhl, Huster en Herrmann (2015) was een parallelle studie met slechts één sessie per groep. Aangezien de toewijzing van proefpersonen gerandomiseerd verliep, werd de studie toch positief beoordeeld op criterium vier over studiedesign. Ook de studie van Chander et al. (2016) had een parallel design waarbij elke proefpersoon twee oefenblokken doorliep in één sessie. De indeling in groep A en B verliep pseudo-gerandomiseerd en *counterbalanced* waardoor dit experiment ook een positieve beoordeling kreeg voor criterium vier. Het experiment van Wolinski, Cooper, Sauseng en Romei (2018) was de derde en laatste studie met een parallel design. Proefpersonen werden toegewezen aan de *experimental montage* of aan de *control montage* groep. Beide groepen hadden dus een andere elektrodeplaatsing en alle proefpersonen doorliepen drie *counterbalanced* stimulatiesessies. Omdat enkel de sessievolgorde *counterbalanced* was en de toewijzing aan de twee groepen niet gerandomiseerd verliep werd een '?' toegekend bij het criterium rond *counterbalanced/cross-over* design.

De studies van Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal en Paulus (2016), Bender, Romei en Sauseng (2019) en Feurra, Galli, Pavone, Rossi en Rossi (2016) gaven geen informatie over de blinding van de proefpersonen voor de stimulatieconditie. Er werd geen antwoord verkregen na vraag via mail dus werd een '0' gescoord door gebrek aan informatie. Een uiteindelijke controle voor deze blinding werd maar bij vijf studies op een correcte manier toegepast. Dit was het geval in de studie van Chander et al. (2016), Jones, Arciniega en Berryhill (2019), Kleinert, Szymanski en Muller (2017), Violante et al. (2017) en bij Vosskuhl, Huster en Herrmann (2015). De controle voor blinding was betwistbaar in de studie van Polania, Nitsche, Korman, Batsikadze en Paulus (2012), waar aanwezigheid van een jeukend gevoel in alle sessies gezien werd als een teken van succesvolle blinding. De studie van Röhner et al. (2018) merkte enkel op dat deelnemers geen onderscheid konden maken tussen de stimulatiecondities, maar vermeldde niet hoe dit gecontroleerd werd. De overige studies gaven geen informatie over controle van blinding.

De steekproefgrootte werd enkel verantwoord in de studie van Bender, Romei en Sauseng (2019), Violante et al. (2017) en Wolinski, Cooper, Sauseng en Romei (2018) aan de hand van een poweranalyse.

In bijna alle studies werden de uitkomstmaten duidelijk beschreven, behalve bij Bender, Romei en Sauseng (2019) en Feurra, Galli, Pavone, Rossi en Rossi (2016). Zij kregen beide een ‘?’ voor betwistbare methodologie o.w.v. het onvoldoende toelichten van hun uitkomstmaat of de gebruikte formule. Criteria waarbij een antwoord werd verkregen via mail kregen één punt en werden aangeduid met een asterix (*) in de tabel. Indien het antwoord van de auteur(s) duidde op een betwistbare methodologie voor het criterium werd toch een ‘?’ geplaatst in plaats van een asterix. Dit omwille van de meer negatieve connotatie van deze beoordeling waardoor duidelijk gemaakt werd dat ook de antwoorden via mail kritisch beoordeeld werden. Dit had geen invloed op de totaalscore, aangezien zowel een betwistbare methodologie als een antwoord via mail één punt toegewezen kregen.

Twee studies werden uiteindelijk geëxcludeerd op basis van de afkapwaarde van 20/34: de studie van Bender, Romei en Sauseng (2019) scoorde 19/34 en die van Feurra, Galli, Pavone, Rossi en Rossi (2016) scoorde 18/34. Vier studies (Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal, & Paulus, 2016; Polania, Nitsche, Korman, Batsikadze, & Paulus, 2012; Tseng, lu, & Juan, 2018; Wolinski, Cooper, Sauseng & Romei, 2018) behaalden een lage tot matige kwaliteit met scores van respectievelijk 22/34, 21/34, 22/34 en 23/34. Vier studies scoorden matig tot hoog op hun methodologische kwaliteit met een percentage tussen 70 en 80 procent: de studies van Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) en Chander et al. (2016) scoorden 26/34, die van Röhner et al. (2018) 25/34 en de studie van Vosskuhl, Huster en Herrmann (2015) behaalde 26/34. Tot slot waren er drie studies die hoog tot zeer hoog scoorden op hun methodologische kwaliteit met meer dan 80 procent: de studies van Jones, Arciniega en Berryhill (2019) en Kleinert, Szymanski en Muller (2017) behaalden 28/34 en de studie van Violante et al. (2017) behaalde de hoogste score van 29/34. De resultaten van de reviewers apart en de consensus werden gebundeld in Tabel 7. Informatie die verkregen werd via email staat vermeld in Bijlage 1.

Naast de kwaliteitsbeoordeling werd ook een sterkte-zwakke analyse uitgevoerd voor elke geïnccludeerde studie. Hierbij werden de belangrijkste zaken uit de kwaliteitsbeoordeling opnieuw aangehaald, eventueel met extra uitleg om de beoordeling te staven. Daarnaast

werd er diepgaander gekeken naar de inhoud van de studies. Zaken die niet in de kwaliteitsbeoordeling aan bod kwamen, maar volgens de reviewers wel een beduidend positieve of negatieve impact hadden op de kwaliteit van het bewijs werden genoteerd. De resultaten van de sterkte-zwakte analyse staan weergegeven in Tabel 8.

Tabel 7

Kritische beoordeling van geïncludeerde studies

CRITERIA	(Alekseichuk et al., 2017)			(Alekseichuk et al., 2016)			(Bender et al., 2019)			(Chander et al., 2016)			(Feurra et al., 2016)		
	Rater 1	Rater 2	Consensus	Rater 1	Rater 2	Consensus	Rater 1	Rater 2	Consensus	Rater 1	Rater 2	Consensus	Rater 1	Rater 2	Consensus
INTRODUCTIE															
1. Wordt de relevantie of wetenschappelijke context uitgelegd?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2. Worden de doelstellingen van de studie duidelijk beschreven?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
METHODEN															
3. Worden de inclusie- en exclusiecriteria en de methode voor het rekruteren van de proefpersonen duidelijk vermeld?	?	?	?	?	?	?	0	0	0	?	?	?	?	?	?
4. Is er sprake van een <i>counterbalanced/cross-over</i> design?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5. Is er sprake van blinding voor de stimulatieconditie bij de proefpersonen?	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	+	+	0	0	0
6. Werd er gecontroleerd of de proefpersonen op de hoogte waren van de stimulatieconditie die ze ondergingen?	-	-	-	0	0	0	0	0	0	+	+	+	0	0	0
7. Is er sprake van blinding van de onderzoekers en/of statistici?	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8. Wordt de steekproefgrootte verantwoord?	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
9. Worden alle outcome measures duidelijk beschreven?	+	+	+	+	+	+	?	?	?	+	+	+	+	-	?
10. Worden de resultaten over het effect van tACS op het werkgeheugen duidelijk beschreven?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11. Wordt de onderzoeksmethode van tACS op het werkgeheugen duidelijk beschreven?	+	+	+	?	+	+	0	0	0	+	+	+	?	+	?
12. Zijn er voorzorgen genomen voor het beperken van mogelijke vormen van 'bias'?	?	?	?	?	?	?	-	-	-	?	?	?	?	?	?
RESULTATEN EN DISCUSSIE															
13. Worden de resultaten en data van de statistische analyse duidelijk beschreven?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14. Zijn alle gebruikte statistische methoden geschikt voor het onderzoek?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15. Worden de drop-outs tijdens de studie duidelijk beschreven?	0	0	0	+	0	+	+	+	+	*	*	*	0	0	0
16. Worden alle resultaten vermeld? (of slechts een selectief deel van de resultaten)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17. Worden de limitaties van de studie besproken?	+	+	+	?	0	0	-	-	-	?	+	?	-	-	-
TOTAALSCORE	26/34	26/34	26/34	22/34	20/34	22/34	19/34	19/34	19/34	26/34	27/34	26/34	19/34	18/34	18/34
GEWOGEN PERCENTAGE		76%			65%			56%			76%			53%	

Opmerking: + = positieve beoordeling (2)

? = betwistbare methodologie (1)

- = negatieve beoordeling (0)

* = Info verkregen via mailcontact (1)

0 = geen informatie (0)

Tabel 7 (Vervolg)

CRITERIA	(Jones et al., 2019)			(Kleinert et al., 2017)			(Polania et al., 2012)			(Röhner et al., 2018)			(Tseng et al., 2018)		
	Rater 1	Rater 2	Consensus	Rater 1	Rater 2	Consensus	Rater 1	Rater 2	Consensus	Rater 1	Rater 2	Consensus	Rater 1	Rater 2	Consensus
INTRODUCTIE															
1. Wordt de relevantie of wetenschappelijke context uitgelegd?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2. Worden de doelstellingen van de studie duidelijk beschreven?	+	+	+	+	+	+	?	+	?	+	+	+	+	+	+
METHODEN															
3. Worden de inclusie- en exclusiecriteria en de methode voor het rekruteren van de proefpersonen duidelijk vermeld?	?	?	?	*	*	*	?	?	?	+	+	+	-	-	-
4. Is er sprake van een <i>counterbalanced/cross-over</i> design?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5. Is er sprake van blinding voor de stimulatieconditie bij de proefpersonen?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6. Werd er gecontroleerd of de proefpersonen op de hoogte waren van de stimulatieconditie die ze ondergingen?	*	*	*	+	+	+	?	-	?	?	?	?	0	0	0
7. Is er sprake van blinding van de onderzoekers en/of statistici?	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8. Wordt de steekproefgrootte verantwoord?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9. Worden alle outcome measures duidelijk beschreven?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10. Worden de resultaten over het effect van tACS op het werkgeheugen duidelijk beschreven?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11. Wordt de onderzoeksmethode van tACS op het werkgeheugen duidelijk beschreven?	*	*	*	+	+	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?
12. Zijn er voorzorgen genomen voor het beperken van mogelijke vormen van 'bias'?	?	+	?	+	+	+	-	?	-	+	+	+	?	?	?
RESULTATEN EN DISCUSSIE															
13. Worden de resultaten en data van de statistische analyse duidelijk beschreven?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14. Zijn alle gebruikte statistische methoden geschikt voor het onderzoek?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15. Worden de drop-outs tijdens de studie duidelijk beschreven?	+	+	+	*	*	*	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16. Worden alle resultaten vermeld? (of slechts een selectief deel van de resultaten)	+	?	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+
17. Worden de limitaties van de studie besproken?	+	+	+	+	+	+	?	+	?	?	?	?	+	+	+
TOTAALSCORE	28/34	27/34	28/34	28/34	28/34	28/34	21/34	22/34	21/34	25/34	25/34	25/34	22/34	22/34	22/34
GEWOGEN PERCENTAGE		82%			82%			62%		74%		65%			

Opmerking: + = positieve beoordeling (2)

? = betwistbare methodologie (1)

- = negatieve beoordeling (0)

* = Info verkregen via mailcontact (1)

0 = geen informatie (0)

Tabel 7 (Vervolg)

CRITERIA	(Violante et al., 2017)			(Vosskuhl et al., 2015)			(Wolinski et al., 2018)		
	Rater 1	Rater 2	Consensus	Rater 1	Rater 2	Consensus	Rater 1	Rater 2	Consensus
INTRODUCTIE									
1. Wordt de relevantie of wetenschappelijke context uitgelegd?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2. Worden de doelstellingen van de studie duidelijk beschreven?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
METHODEN									
3. Worden de inclusie- en exclusiecriteria en de methode voor het rekruteren van de proefpersonen duidelijk vermeld?	*	*	*	*	*	*	-	-	-
4. Is er sprake van een <i>counterbalanced/cross-over</i> design?	+	+	+	+(1)	+(1)	+(1)	?	?	?
5. Is er sprake van blinding voor de stimulatieconditie bij de proefpersonen?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6. Werd er gecontroleerd of de proefpersonen op de hoogte waren van de stimulatieconditie die ze ondergingen?	+	+	+	*	*	*	0	0	0
7. Is er sprake van blinding van de onderzoekers en/of statistici?	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8. Wordt de steekproefgrootte verantwoord?	+	+	+	-	-	-	+	+	+
9. Worden alle outcome measures duidelijk beschreven?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10. Worden de resultaten over het effect van tACS op het werkgeheugen duidelijk beschreven?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11. Wordt de onderzoeksmethode van tACS op het werkgeheugen duidelijk beschreven?	?	+	?	+	+	+	+	+	+
12. Zijn er voorzorgen genomen voor het beperken van mogelijke vormen van 'bias'?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
RESULTATEN EN DISCUSSIE									
13. Worden de resultaten en data van de statistische analyse duidelijk beschreven?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14. Zijn alle gebruikte statistische methoden geschikt voor het onderzoek?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15. Worden de drop-outs tijdens de studie duidelijk beschreven?	+	+	+	?	+	?	0	0	0
16. Worden alle resultaten vermeld? (of slechts een selectief deel van de resultaten)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17. Worden de limitaties van de studie besproken?	+	+	+	+	+	+	?	?	?
TOTAALSCORE	29/34	30/34	29/34	26/34	27/34	26/34	23/34	23/34	23/34
GEWOGEN PERCENTAGE		85%			76%			68%	

Opmerking: + = positieve beoordeling (2) ? = betwistbare methodologie (1) - = negatieve beoordeling (0) * = Info verkregen via mailcontact (1) 0 = geen informatie (0)

⁽¹⁾ *counterbalanced/cross-over* hier n.v.t. maar wél een + gescoord o.w.v. random toewijzing aan sham en tACS groep

Tabel 8
Sterkte-zwakte analyse

STUDIES	Sterktes	Zwaktes
(Alekseichuk et al., 2017)	<ul style="list-style-type: none"> – Uitgebreide achtergrondinformatie – Duidelijke doelstelling en hypothesen – Dubbelblinde studie – Controlegroep zonder enige stimulatie als extra controle naast de <i>sham</i>-conditie – <i>Cross-over</i> design met <i>counterbalanced</i> sessies 	<ul style="list-style-type: none"> – Geen info over rekrutering van PP (<i>sample bias</i>) – Toewijzing van PP aan controlegroep en experimentele groep verliep niet gerandomiseerd (<i>allocation bias</i>) – Dubbelblinde studie, maar geen verdere info over hoe er geblindeerd werd (<i>performance bias, detection bias</i>) – Geen verantwoording van steekproefgrootte – Geen info over drop-outs (<i>attrition bias</i>)
(Alekseichuk et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> – Duidelijke doelstelling en hypothesen – <i>Cross-over</i> design met <i>counterbalanced</i> sessies – Duidelijke rapportering en visuele voorstelling van de resultaten 	<ul style="list-style-type: none"> – Geen info over rekrutering van PP (<i>sample bias</i>) – Geen info over blinding van PP (<i>performance bias</i>) – Geen blinding van onderzoekers (<i>detection bias</i>) – Geen verantwoording van steekproefgrootte – Limitaties van de studie worden niet besproken
(Bender et al., 2019)	<ul style="list-style-type: none"> – Duidelijke doelstelling en hypothesen – <i>Cross-over</i> design met <i>counterbalanced</i> sessies – Verantwoording van steekproefgrootte met power-analyse 	<ul style="list-style-type: none"> – Geen info over rekrutering van PP (<i>sample bias</i>) – Geen info over blinding van PP (<i>performance bias</i>) of onderzoekers (<i>detection bias</i>) – Beperkte info over onderzoeksmethode: onduidelijk welke elementen werden overgenomen uit het protocol van Wolinski et al. – Limitaties van de studie worden niet besproken
(Chander et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> – Uitgebreide achtergrondinformatie – Duidelijke doelstelling en hypothesen – Blinding van PP + controle voor effectiviteit van blinderen – Extra controle door pre-stimulatie meting van de werkgeheugentaak 	<ul style="list-style-type: none"> – Geen info over rekrutering van PP vermeld in het artikel. Toelichting via mail duidde op een gemakkelijkssteekproef (<i>sample bias</i>) – Geen blinding van onderzoekers/statistici (<i>detection bias</i>) – Geen verantwoording van steekproefgrootte – Geen duidelijke vermelding van de limitaties van de studie
(Feurra et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> – Uitgebreide achtergrondinformatie – <i>Cross-over</i> design met <i>counterbalanced</i> sessies 	<ul style="list-style-type: none"> – Geen info over rekrutering van PP (<i>sample bias</i>) – Geen info over blinding van PP (<i>performance bias</i>) – Geen blinding van onderzoekers/statistici (<i>detection bias</i>) – Geen verantwoording van steekproefgrootte – Limitaties van de studie worden niet besproken
(Jones et al., 2019)	<ul style="list-style-type: none"> – Uitgebreide achtergrondinformatie – Duidelijke doelstelling en hypothesen – <i>Cross-over</i> design met <i>counterbalanced</i> sessies – Dubbelblinde studie + controle voor effectiviteit van blinderen – Onafhankelijke meting van het werkgeheugen d.m.v. een extra werkgeheugentaak 	<ul style="list-style-type: none"> – Geen info over rekrutering van PP vermeld in het artikel. Toelichting via mail duidde op een gemakkelijkssteekproef (<i>sample bias</i>) – Geen verantwoording van steekproefgrootte – Onderzoeksmethode onvoldoende duidelijk uit het artikel, verdere info via mail was noodzakelijk – Geen info over drop-outs vermeld in het artikel (<i>attrition bias</i>)
(Kleinert et al., 2017)	<ul style="list-style-type: none"> – Uitgebreide achtergrondinformatie – Duidelijke doelstelling en hypothesen – <i>Cross-over</i> design met <i>counterbalanced</i> sessies – Blinding van PP + controle voor effectiviteit van blinderen – Extra controle door pre- en poststimulatie meting van de geheugentaak – Inclusie v/e motorische taak tijdens tACS om stimulatie v/d motorische cortex te controleren – Onafhankelijke meting v/h werkgeheugen d.m.v. extra werkgeheugentaken en pseudo-random verdeling in groepen o.b.v. die testresultaten 	<ul style="list-style-type: none"> – Geen info over rekrutering van PP vermeld in het artikel (<i>sample bias</i>) – Geen blinding van onderzoekers/statistici (<i>detection bias</i>) – Geen verantwoording van steekproefgrootte – Geen info over drop-outs vermeld in het artikel (<i>attrition bias</i>)

Tabel 8 (Vervolg)

(Polania et al., 2012)	<ul style="list-style-type: none"> – Cross-over design met <i>counterbalanced</i> sessies – Blinding van PP 	<ul style="list-style-type: none"> – Geen info over rekrutering van PP (<i>sample bias</i>) – Geen duidelijke vermelding van doelstellingen en hypothesen – Controle voor effectiviteit van blinderen enkel gebaseerd op een 'jeukend gevoel' – Geen blinding van onderzoekers/statistici (<i>detection bias</i>) – Geen verantwoording van steekproefgrootte – Onderzoeksmethode onvoldoende duidelijk omschreven – Resultaten enkel gebaseerd op reactietijd, accuraatheid van responsen wordt niet getest bij de geïncludeerde experimenten – Geen info over drop-outs (<i>attrition bias</i>) – Geen duidelijke vermelding van de limitaties van de studie
(Röhner et al., 2018)	<ul style="list-style-type: none"> – Uitgebreide achtergrondinformatie – Duidelijke doelstelling en hypothesen – Info over rekrutering van PP – Verschillen in karakteristieken van PP tussen de verschillende groepen werden gecontroleerd – Cross-over design met <i>counterbalanced</i> sessies – Blinding van PP + controle voor effectiviteit van blinderen – Extra controle door pre- en poststimulatie meting van de geheugentaak 	<ul style="list-style-type: none"> – Betwistbare methode voor het controleren van de effectiviteit van blinderen – Geen blinding van onderzoekers/statistici (<i>detection bias</i>) – Geen verantwoording van steekproefgrootte – Onderzoeksmethode: splitting-methode voor elektrodes bij in-phase tACS waardoor impedantie niet goed gecontroleerd kan worden. Onduidelijk wat PP doen tijdens eerste 5 min. stimulatie. – Resultaten grotendeels gebaseerd op subanalyse met slechts 10 PP – Geen info over drop-outs (<i>attrition bias</i>) – Geen duidelijke vermelding van de limitaties van de studie
(Tseng et al., 2018)	<ul style="list-style-type: none"> – Uitgebreide achtergrondinformatie – Duidelijke doelstelling en hypothesen – Cross-over design met <i>counterbalanced</i> sessies – Blinding van PP 	<ul style="list-style-type: none"> – Geen info over rekrutering van PP (<i>sample bias</i>) en weinig info over de karakteristieken van de PP – Geen blinding van onderzoekers/statistici (<i>detection bias</i>) – Geen verantwoording van steekproefgrootte – Beperkte info onderzoeksmethode (o.a. niet duidelijk hoe PP respons geven bij de werkgeheugentaak) – Geen info over drop-outs (<i>attrition bias</i>)
(Violante et al., 2017)	<ul style="list-style-type: none"> – Uitgebreide achtergrondinformatie – Duidelijke doelstelling en hypothesen – Cross-over design met pseudo-randomized sessies – Blinding van PP + controle voor effectiviteit van blinderen – Verantwoording van steekproefgrootte, gebaseerd op effectgroottes v/e eerdere studie 	<ul style="list-style-type: none"> – Geen info over rekrutering van PP vermeld in het artikel (<i>sample bias</i>) (wel info ontvangen via mail) – Geen blinding van onderzoekers/statistici (<i>detection bias</i>) – Kleine steekproef (N=10) – Onderzoeksmethode: onduidelijk of PP enkel bij 'match' moeten reageren of ook bij 'non-match'
(Voskuhl et al., 2015)	<ul style="list-style-type: none"> – Duidelijke doelstelling en hypothesen – Verschillen in karakteristieken van PP tussen groepen werden gecontroleerd – Gerandomiseerde toewijzing van PP aan <i>sham</i> of experimentele groep – <i>Counterbalanced</i> sessies – Blinding van PP + controle voor effectiviteit van blinderen – Extra controle door pre- en poststimulatie meting van de geheugentaken 	<ul style="list-style-type: none"> – Geen info over rekrutering/selectiecriteria vermeld in het artikel. Toelichting via mail duidde op een gemakkelijkssteekproef (<i>sample bias</i>) – Geen blinding van onderzoekers/statistici (<i>detection bias</i>) – Geen verantwoording van steekproefgrootte
(Wolinski et al., 2018)	<ul style="list-style-type: none"> – Duidelijke doelstelling en hypothesen – <i>Counterbalanced</i> sessies – Blinding van PP – Verantwoording van steekproefgrootte met power-analyse 	<ul style="list-style-type: none"> – Geen info over rekrutering van PP (<i>sample bias</i>) – Toewijzing van PP aan de twee groepen verliep niet gerandomiseerd (<i>allocation bias</i>) – Geen blinding van onderzoekers/statistici (<i>detection bias</i>) – Geen info over drop-outs (<i>attrition bias</i>) – Geen duidelijke vermelding van de limitaties van de studie

Opmerking: mogelijke vormen van bias die gepaard kunnen gaan met de benoemde zwakte, werden tussen ronde haakjes in cursief genoteerd; PP = proefpersonen.

4.3 Resultaten data-extractie

Verschillende onderzoekers deden binnen hun studie meer dan één experiment met tACS, steeds met een andere groep proefpersonen. De experimenten bevatten dan vaak een andere elektrodeplaatsing of een andere intensiteit of frequentie van de tACS-conditie. Elk apart experiment met tACS werd toegelicht als een individuele dataset in de data-extractie. Op deze manier werden er data verzameld van 16 verschillende experimenten die de invloed van tACS op het werkgeheugen bekeken. Een overzicht van de data-analyse is weergegeven in Tabel 9 voor het design en de methode en in Tabel 10 voor de uitkomstmaten en resultaten.

De totale steekproefgrootte van alle experimenten samen was 369. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers lag ruwweg tussen 19 en 29 jaar. Het percentage vrouwelijke deelnemers lag iets hoger met gemiddeld 55,5% vrouwelijke deelnemers per experiment. Drie van de 16 geïnccludeerde experimenten hadden een parallel design, alle andere experimenten maakten gebruik van een *cross-over* design. Het experiment van Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) en de twee experimenten van Jones, Arciniega en Berryhill (2019) waren dubbelblind. Bij de drie experimenten van Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal en Paulus (2016) werd niet gerapporteerd of er sprake was van blinding van de proefpersonen en/of onderzoekers. De overige experimenten waren enkelblind.

In de meerderheid van de experimenten werd *thèta*-stimulatie (4-8 Hz) toegepast. Slechts bij vijf experimenten werd hiervan afgeweken. Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal en Paulus (2016) maakten bij hun drie experimenten gebruik van *cross-frequency* tACS met continue *thèta*-frequentie en verschillende *gamma*-frequenties (> 30 Hz). *Cross-frequency coupling* beschrijft de interactie tussen oscillaties in verschillende frequentiebanden. In dit geval gaat het om de *thèta*-band die de activiteit van de *gamma*-band moduleert volgens een *phase-amplitude coupling*: er is sprake van synchronisatie tussen de fase van de *thèta*-oscillaties en de amplitude van de *gamma*-oscillaties. (Jensen & Colgin, 2007; Canolty et al., 2006). Met *cross-frequency* tACS wou men de rol van deze synchronisatie aantonen door de endogene koppeling die aanwezig was te versterken of te verzwakken (Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal & Paulus, 2016). In het eerste experiment van Jones, Arciniega en Berryhill (2019) ondergingen proefpersonen 3 stimulatiesessies: één *thèta*-tACS sessie, één alfa-tACS (8-12 Hz) sessie en één *sham* sessie. In het tweede experiment van deze studie werd

enkel thèta-tACS toegediend. Tot slot werd in het tweede experiment van Polania, Nitsche, Korman, Batsikadze en Paulus (2012) gamma-tACS (35 Hz) toegediend.

De meeste studies maakten enkel gebruik van online stimulatie. De tACS of *sham*-stimulatie gebeurde dan gelijktijdig met het uitvoeren van de werkgeheugentaak. Drie experimenten vormden hierop een uitzondering. In het experiment van Chander et al. (2016) werd aan de proefpersonen gevraagd om de eerste twee minuten van de stimulatie hun ogen gefixeerd te houden op een kruisje dat getoond werd op het scherm. De daaropvolgende twee minuten voerden zij vervolgens een *2-back task* met letters uit. Bij Kleinert, Szymanski en Muller (2017) werden proefpersonen ongeveer 26 minuten lang gestimuleerd per sessie. Zij voerden eerst 14 minuten een *match-to-sample task* uit. Onmiddellijk daarna werd een simpele *motor response task* uitgevoerd tijdens de resterende 10-12 minuten van de stimulatie. De reden om deze motorische taak te includeren was het onderzoeken van een mogelijk effect door stimulatie van de motorische cortex. Het stimuleren van de motorische cortex met tACS zou simpelweg voor een verbeterde reactietijd gezorgd kunnen hebben, zonder dat er sprake moest zijn van een verbetering van de werkgeheugenprestatie. De statistische analyse sloot deze hypothese echter uit. Er werden geen verschillen gevonden in reactietijd tussen de stimulatiecondities voor de *motor response task* ($p > 0,05$). De tACS-conditie had dus geen faciliterende invloed op de motorische cortex ten opzichte van *sham*. In de studie van Röhner et al. (2018) werden dertig proefpersonen 15 minuten gestimuleerd met tACS, anodale tDCS en *sham* in drie verschillende sessies. De eerste vijf minuten van de stimulatie werd er geen taak uitgevoerd. Het was onduidelijk voor de reviewers wat de proefpersonen op dat moment moesten doen. Er werd ook niet uitgelegd waarom er eerst vijf minuten zonder taak gestimuleerd werd.

Bij vier studies werd de werkgeheugentaak ook uitgevoerd voor en/of na de stimulatie. Dit was allereerst het geval bij het onderzoek van Chander et al. (2016). De proefpersonen werden onderverdeeld in twee groepen (A en B) en beide groepen doorliepen een *baseline block* één en een *intervention block* twee. De *baseline block* was in beide groepen hetzelfde. De proefpersonen voerden de *2-back task* uit zonder enige vorm van stimulatie. In het tweede blok kreeg de ene groep tACS (A) en de andere groep *sham* (B) toegediend. Zo werd duidelijk of het tACS-effect groter zou zijn dan het placebo-effect. In de studie van Kleinert, Szymanski en Muller (2017) moesten de deelnemers ook zeven minuten voor en na de stimulatie de

match-to-sample task uitvoeren. Röhner et al. (2018) gebruikten ook deze extra controle voor de *sham*-conditie door de *visual spatial match-to-sample task* eveneens tien minuten voor en na de online stimulatie uit te voeren. Bij Voskuhl, Huster en Herrmann (2015) werden de *forward* en *backward digit span* voor, tijdens en na stimulatie uitgevoerd.

4.3.1 Indeling van het werkgeheugen en de werkgeheugentaken

Het werkgeheugen kan ruwweg opgedeeld worden in een verbaal en een visuospatieel werkgeheugen. Volgens het multicomponent model (Baddeley & Hitch, 1974) houdt de *phonological loop* verbaal-akoestische informatie vast zoals letters, cijfers en woorden. De *visuospatial sketchpad* slaat visueel-spatieel informatie op zoals stimuli die te maken hebben met vormen of locaties (Baddeley, 2000). Deze indeling zien we ook terug in de verschillende taken die gebruikt werden in de studies van dit literatuuronderzoek. Het werkgeheugen kan op heel veel verschillende manieren getest worden en er bestaan heel wat taken die een bepaald deel van het werkgeheugen proberen te meten. De geïncludeerde studies bevatten een verscheidenheid aan werkgeheugentaken die, ondanks dat ze soms hetzelfde benoemd werden, vaak een andere uitvoering kenden. Om een globaal beeld te schetsen van de gebruikte taken in deze literatuurstudie worden hieronder de verschillende werkgeheugentaken kort toegelicht. Hierbij wordt er een onderscheid gemaakt tussen taken die het verbaal werkgeheugen aanspreken en taken die het visuospatieel werkgeheugen aanspreken.

4.3.1.1 Verbale werkgeheugentaken

Verbal n-back task

Van de *n-back task* bestaan zowel verbale versies (cijfers of letters) als non-verbale versies (vormen of locaties). Tijdens deze taak krijgen proefpersonen verschillende stimuli te zien, waarbij ze steeds de huidige stimulus moeten vergelijken met de stimulus die 'n' trials eerder verscheen. Hierbij geeft men bij elke stimulus aan of er een *match* of *non-match* is met de stimulus 'n' trials eerder. De studies in dit literatuuronderzoek gebruikten een *1-back*, *2-back* en/of *3-back task*. Vanzelfsprekend is de *3-back* versie het moeilijkste daar deze de hoogste cognitieve belasting eist. Aan de linkerkant in Figuur 4 is een voorbeeld van de *verbal n-back task* weergegeven.

De studie van Chander et al. (2016) bevatte een verbale *2-back task* waarbij proefpersonen drukletters moesten matchen. Röhner et al. (2018) gebruikten een gelijkaardige *2-back task* met drukletters (A-E). In de studie van Violante et al. (2017) voerden deelnemers een *1-back* en een *2-back task* uit met cijfers (0-9) uit.

Delayed letter discrimination task

Tijdens de experimenten van Polania, Nitsche, Korman, Batsikadze en Paulus (2012) voerden deelnemers een *delayed letter discrimination task* uit. Er werden steeds drie letters (L, T en C) getoond in een random volgorde. Na vertoning van deze drie letters verscheen er een cijfer op het scherm dat aangaf of de eerste, tweede of derde letter die getoond was onthouden moest worden. Een van de drie letters verscheen vervolgens op het scherm, waarop proefpersonen zo snel mogelijk moesten reageren of deze matchte met de letter die ze in gedachte moesten houden.

Digit span task

De *phonological loop* is naast het opslaan van verbaal-akoestische informatie ook efficiënt in het terugroepen van een bepaalde volgorde van stimuli. De *visual sketchpad* daarentegen is niet geschikt voor stimuli met een sequentieel karakter, maar gespecialiseerd in het opslaan van complexe patronen (Baddeley, 2000). De *digit span* is een taak die inspeelt op het vermogen om een bepaalde volgorde van stimuli correct te onthouden. De taak kan op verschillende manieren uitgevoerd worden. Zo kan de onderzoeker de cijfers aflezen waarna de proefpersoon de cijfers mondeling herhaalt. De test bestaat ook digitaal, waarbij de cijfers één voor één op een computerscherm verschijnen en de proefpersoon de juiste volgorde ingeeft via het toetsenbord.

Bij de *forward digit span* (FDS) moeten proefpersonen cijfers in de juiste volgorde onthouden en herhalen. De *backward digit span* (BDS) is een moeilijkere variant waarbij de proefpersonen de cijfers in omgekeerde volgorde moeten herhalen. De taak wordt steeds moeilijker gemaakt, doordat het aantal cijfers om te onthouden toeneemt. Dit wordt de lijstlengte genoemd. Als een proefpersoon drie lijsten van eenzelfde lijstlengte correct kan onthouden, dan wordt er een cijfer toegevoegd. Geeft hij drie foute antwoorden dan wordt de lijstlengte opnieuw verlaagd met één cijfer.

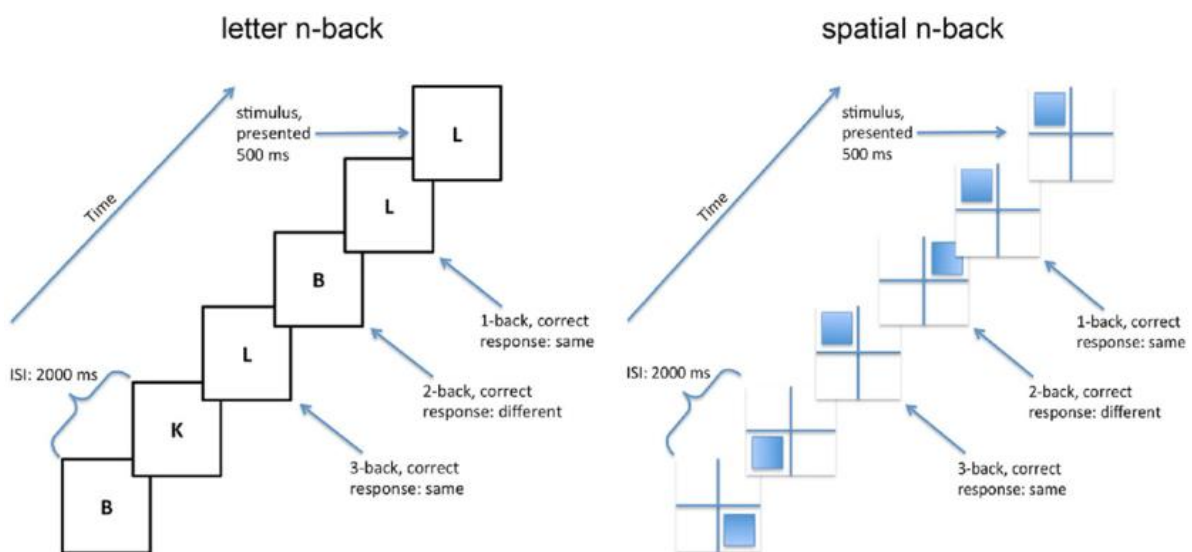
In deze twee testen komt het onderscheid tussen het kortetermijngeheugen en het werkgeheugen heel duidelijk naar voren. De FDS is een test voor het kortetermijngeheugen. Men moet een bepaalde volgorde tijdelijk opslaan in het geheugen en deze op exact dezelfde manier herhalen. Bij BDS moeten proefpersonen naast het onthouden van de cijfers deze ook mentaal manipuleren door de volgorde om te draaien. Dit vergt meer aandacht en een hogere cognitieve belasting.

Voskuhl, Huster en Herrmann (2015) gebruikten in hun studie de digitale versie van de *forward* en *backward digit span*.

4.3.1.2 Visuospatiële werkgeheugentaken

Visual-spatial n-back task

Bij een *visual-spatial n-back task* moeten proefpersonen nagaan of de vorm of de locatie van de huidige stimulus matcht met de stimulus die 'n' trials eerder getoond werd. Er wordt dan bij elke stimulus aangeduid of er een *match* of *non-match* is met de stimulus 'n' trials eerder. Aan de rechterkant in Figuur 4 staat een voorbeeld van een *spatial n-back task*.



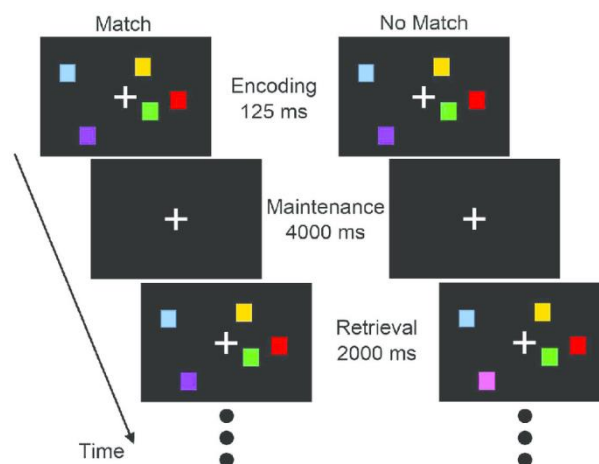
Figuur 4: Voorbeeld van een *verbal n-back task* en een *visuo-spatial n-back task*. Overgenomen uit de studie van Steenburgh, Varvaris, Schretlen, Vannorsdall en Gordon (2017).

In de studie van Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) werd een *2-back visual spatial working memory task* uitgevoerd. Hierbij werden vier stippen verspreid op het scherm getoond, waarbij men aangaf of de locatie van de stippen matchte met de locatie 2 trials eerder.

De onderzoekers in de studie van Jones, Arciniega en Berryhill (2019) voerden twee experimenten uit, waarbij proefpersonen een *3-back task* met *object trials* en *spatial trials* uitvoerden. Bij de *object* conditie werd er centraal op het scherm een veelhoek getoond waarbij men moest aangeven of deze matchte met de veelhoek drie presentaties eerder. De *spatial* conditie ging over het matchen van stimuluslocaties, waarbij telkens één stip verscheen op het scherm op een willekeurige plaats.

(Delayed) match-to-sample task

Een *match-to-sample task* kan op veel verschillende manieren uitgevoerd worden. Dit werd ook duidelijk bij het lezen van de geïnccludeerde studies, waarbij geen enkele studie die een (*delayed*) *match-to-sample task* bevatte, hetzelfde protocol had. Het basisprincipe van de taak is als volgt: er wordt kort een stimulus getoond, meestal drie tot acht blokjes of stippen verspreid over het computerscherm, daarop volgt een retentie-interval zonder stimulus (*delay period*) en dan volgt de test-stimulus (vaak *probe* genoemd), waarmee men de eerste stimulus moet vergelijken. Proefpersonen geven dan aan of er een *match* is of niet. Het gaat hierbij veelal om het vergelijken van de stimuluslocaties. Soms wordt er bij de *probe* maar één vierkantje of stip getoond. Deze moet dan overeenstemmen met de locatie van één van de eerder getoonde vierkantjes of stippen. Het kan ook dat alle stimuli opnieuw getoond worden en proefpersonen dus ook alle locaties van de *probe* moeten vergelijken met het eerste beeld. Voorbeeld van een *delayed match-to-sample task* weergegeven in Figuur 5.



Figuur 5: Voorbeeld van een *delayed match-to-sample task* overgenomen uit de studie van Beauchene, Abaid, Moran, Diana en Leonessa. (2016).

De *match-to-sample task* is gelijkaardig aan de *visual-spatial n-back task*. Een verschil tussen deze taken is de vereiste continue monitoring bij de *2-back* of *3-back task*. Bij de *match-to-sample task* zijn de trials duidelijk afgebakend en moeten proefpersonen enkel de huidige stimulus vergelijken met de vorige, eigenlijk een *1-back* conditie, waarbij er eventueel een *delay* of vertraging ingebouwd wordt. Hierdoor moet de stimulus langer in het geheugen gehouden worden. Dit in tegenstelling tot de *2-back* of *3-back*, waarbij men één of twee stimuli moet overslaan bij het vergelijken, maar gelijktijdig die overgeslagen stimuli óók moet onthouden om bij de volgende trial te vergelijken.

De onderzoekers in de studie van Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal en Paulus (2016) gebruikten een *match-to-sample task* in hun experimenten. Kleinert, Szymanski en Müller (2017) en Wolinski, Cooper, Sauseng en Romei (2018) lieten hun proefpersonen een *delayed match-to-sample task* uitvoeren.

Change detection task

Tseng, lu en Juan (2018) kozen voor de *change detection task* als werkgeheugentaak in hun experimenten. Hierbij werden heel kort (200 ms) tien gekleurde vierkantjes getoond op het scherm en na een retentie-interval van 900 ms verscheen opnieuw hetzelfde aantal vierkantjes. Proefpersonen moesten steeds aangeven of de kleuren van de vierkantjes hetzelfde waren tussen beide presentaties.

Het was onduidelijk voor de reviewers waar de exacte verschillen lagen tussen de *delayed match-to-sample task* en de *change detection task*. De taken lijken op het eerste zicht zeer sterk op elkaar en de reviewers konden in de huidige literatuur niet vinden hoe de twee taken precies van elkaar verschillen. Er werden geen studies gevonden die beide taken rechtstreeks met elkaar vergeleken of duidelijk aangaven dat beide taken eigenlijk hetzelfde betekenen. Daarom werden de taken apart besproken om het onderscheid dat gemaakt wordt in de geïncorporeerde studies te behouden.

4.3.2 Uitkomstmaten

Naast verschillen in de gebruikte werkgeheugentaken werd er ook een verscheidenheid aan uitkomstmaten gebruikt voor het meten van de werkgeheugenprestatie. De geïncorporeerde studies hadden deels dezelfde uitkomstmaten. Sommige studies weken hiervan af en gebruikten hun eigen uitkomstmaat. De uitkomstmaten uit deze literatuurstudie werden gebundeld en hieronder toegelicht.

4.3.2.1 D prime

De *signal detection theory of simpelweg detection theory* is een benadering die de prestatie van een persoon meet tijdens een beslissingsproces. Wanneer proefpersonen tijdens een test moeten reageren op verschillende stimuli, hoort er bij elk type stimuli een bepaalde respons. Dit wordt de 'correspondentie' genoemd. In het geval van de testen die in deze literatuurstudie aan bod komen, gaat het om het vinden van een *match* tussen een stimulus die eerder getoond werd en de stimulus die één, twee of drie trials later volgt. De twee mogelijke stimuli in deze werkgeheugentaken zijn dan ook *match* en *non-match*. De respons die proefpersonen moeten geven is 'ja' of 'nee' voor respectievelijk een *match* of een *non-match*. De *detection theory* is een methode voor het meten van iemands accuraatheid, waarbij ook de fouten in rekening worden gebracht, tijdens correspondentie-experimenten (Macmillan & Creelman, 2005).

Wat men wil onderzoeken is het vermogen van een persoon om te *discrimineren* tussen twee verschillende stimuli en hoe accuraat dit gebeurt. Een *hoge sensitiviteit* betekent dat een persoon heel goed kan discrimineren, een *lage sensitiviteit* wijst op een beperkt vermogen. Er zijn vier gebeurtenissen mogelijk tijdens de uitvoering van de werkgeheugentaken die voorkomen in dit literatuuronderzoek. Men kan op twee manieren een juiste respons geven: je hebt de correcte 'ja' responsen bij een *match*, de *hits*, en de 'nee' responsen bij een *non-match*, de *correct rejections*. Daarnaast kan een persoon op twee verschillende manieren fouten maken tijdens de taak. Hij of zij kan een *match* mislopen en deze foutief aanzien voor een *non-match*. Dit wordt een *miss* genoemd. Of men beschouwt een *non-match* als een *match*, dan spreken we van *false alarm*. Er wordt dan 'ja' als respons gegeven terwijl er geen *match* is tussen de stimulus die getoond wordt en de stimulus die één, twee of drie trials eerder verscheen. Hiervan worden twee getallen afgeleid. Enerzijds de *hit rate (H)*, de proportie *matches* waarop de proefpersoon 'ja' antwoordde, en anderzijds de *false alarm rate*

(F) om de proportie *non-matches* aan te duiden waarop de proefpersoon foutief 'ja' antwoordde (Macmillan & Creelman, 2005).

Een functie van deze *hit rate* en *false alarm* die probeert om het vermogen tot discrimineren te weerspiegelen, wordt een *sensitiviteitsmeting* of *-index* genoemd. De meest gebruikte meting hiervoor is *d prime* (*d'*) en wordt gedefinieerd in termen van *z*:

$$d' = z(H) - z(F)$$

De *z*-transformatie zet de *hit rate* en *false alarm rate* om in een *z*-score volgens de standaardnormale verdeling. Hierdoor treedt er geen response bias op als er sprake is van een ongelijk aantal *match* en *non-match*. Hoe hoger *d prime*, hoe beter de proefpersoon presteert en dus hoe hoger de sensitiviteit (Macmillan & Creelman, 2005).

4.3.2.2 Responsaccuraatheid

Vier studies spraken over de responsaccuraatheid of *response accuracy* om de prestatie op de werkgeheugentaak te meten. Dit werd bepaald door het percentage correcte responsen te berekenen.

4.3.2.3 Reactietijd

Heel wat studies gebruikten reactietijd als een tweede uitkomstmaat voor het bepalen van de werkgeheugenprestatie. In totaal werd bij elf van de zestien geïnccludeerde experimenten de reactietijd gemeten.

4.3.2.4 Andere uitkomstmaten

Naast de bovengenoemde uitkomstmaten die door meerdere onderzoeksgroepen gebruikt werden hadden sommige studies ook nog een andere uitkomstmaat die het vergelijken van de onderzoeken onderling wellicht wat moeilijker maakte.

Working memory performance score

In het experiment van Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) werd naast de reactietijd ook een *working memory performance score* berekend aan de hand van de formule: *hit rate* - *false alarm rate*. Er werd hier dus geen *z*-transformatie toegepast zoals bij *d prime*.

K-waarde

Tseng, Lu en Juan (2018) beschreven twee experimenten waarbij proefpersonen een *change detection task* uitvoerden tijdens toediening van tACS of *sham*-stimulatie. Bij deze taak werd er een kwantitatieve schatting gemaakt van iemands visuele werkgeheugencapaciteit door het gebruik van de formule van Pashler: $K = N * (H-F)/(1-F)$ (Pashler, 1988).

Deze formule vloeide voort uit wat het *change detection paradigma* genoemd wordt. Dit paradigma werd voor het eerst beschreven door Phillips (1974) en verder uitgewerkt door Luck en Vogel (1997). Het gaat hier om het uitvoeren van een taak zoals hierboven net beschreven werd. Het meten van de werkgeheugencapaciteit bij deze taak gebeurt op verschillende manieren. Naast de methode van Pashler droeg ook Cowan een formule aan (Cowan, 2001). Rouder, Morey, Morey en Cowan (2011) stellen dat deze twee formules niet zomaar onderling gewisseld mogen worden. Er zijn namelijk twee versies van het *change detection paradigma* die elk een specifieke formule vergen. In beide versies worden er een aantal gekleurde items getoond op een scherm, die de proefpersonen moeten onthouden. Na een kort retentie-interval verschijnen er opnieuw items op het scherm waarmee men de vorige items moet vergelijken. Hierbij wordt er een onderscheid gemaakt tussen *single-probed recognition* en *whole-display recognition*. Bij *single-probe* zal er slechts één item verschijnen. Dit item heeft ofwel dezelfde kleur als één van de items eerder afgebeeld, ofwel niet. In de *whole-display* taak worden alle items opnieuw afgebeeld. Hier moet de proefpersoon dus alle items checken en kijken of deze matchen met de eerder afgebeelde items.

Een logisch gevolg van dit onderscheid is dat proefpersonen over het algemeen beter scoren op de *single-probe recognition*, omdat deze een lagere cognitieve belasting heeft. De formules van Cowan en Pashler proberen een score te geven aan het maximaal aantal items wat iemand in het werkgeheugen kan vasthouden. Pashler stelt dat $K_p = N*(H-F)/(1-F)$ en Cowan stelt dat $K_c = N*(H-F)$, waarbij N gelijk is aan het aantal items dat de proefpersoon moet onthouden (ook wel *set size* genoemd), H gelijk is aan de *hit rate* en F de *false alarm rate*. Rouder, Morey, Morey en Cowan (2011) en vele andere onderzoekers opteren voor het gebruik van K_c bij *single-probe recognition* en voor K_p bij *whole-display recognition*.

De tweede studie waarin een K-waarde gebruikt werd voor de werkgeheugencapaciteit, was die van Wolinski, Cooper, Sauseng en Romei (2018). Naast responsaccuraatheid werd hier ook een variabele gebruikt, die de *set size* mee in rekening bracht met de formule $N = S * (H-F)$. De S is hier hetzelfde als de N die in de formule voor Kc gebruikt wordt.

Gemiddelde lijstlengte

Bij de *digit span* taken werd als uitkomstmaat de *gemiddelde lijstlengte voor correct beantwoorde lijsten* gebruikt.

Om overzichtelijk weer te geven welke effecten op het werkgeheugen de 11 studies rapporteerden, werden de effecten besproken per type werkgeheugen. Hierin werd vervolgens nog een verdere opdeling gemaakt per uitkomstmaat. Eerst wordt een overzicht gegeven van de effecten op het verbale werkgeheugen en nadien van de effecten op het visuo-spatiële werkgeheugen.

4.3.3 Effecten op het verbale werkgeheugen

Vijf studies met in totaal zes experimenten onderzochten de effecten van online tACS op het verbale werkgeheugen.

4.3.3.1 Effect op *d prime*

In de studie van Röhner et al. (2018) werd *d prime* gebruikt om de prestatie op de *2-back task* te meten. Dertig proefpersonen ondergingen in totaal drie sessies met tACS, anodale tDCS en *sham*. Er werden geen significante verschillen gevonden voor *d prime* tussen de verschillende stimulatietypes. Er was wel een significant leereffect aanwezig doorheen de eerste sessie.

4.3.3.2 Effect op responsaccuraatheid

Het experiment van Chander et al. (2016) toonde een verschil in responsaccuraatheid door stimulatie tijdens de *2-back task*. Toediening van twee minuten *theta-tACS* op de mediale frontale lob aan de individuele *frontal midline* frequentie zorgde voor een significant gedaalde responsaccuraatheid ($p = 0,008$) ten opzichte van *sham*.

In het experiment van Violante et al. (2017) voerden 10 proefpersonen de *choice reaction time task (CRT)*, *1-back* en de *2-back task* uit. De CRT is een taak die algemene alertheid en motorische snelheid test. Proefpersonen moesten zo snel mogelijk reageren op het

verschijnen van een pijl die naar links of naar rechts wees op het scherm door met hun linker of rechter indexvinger te drukken. Bij de *1-back* en *2-back* moesten proefpersonen het cijfer dat op het scherm verscheen vergelijken met het cijfer dat één of twee trials eerder getoond werd. Men koos bewust voor deze drie taken omdat men wou onderzoeken of er een verschil was in stimulatie-effect tussen taken die cognitief gezien weinig vragen van de proefpersoon, de *CRT* en de *1-back task*, en een taak die een hogere cognitieve *load* vereist, namelijk de *2-back task*. Er werd geen stimulatie-effect gevonden voor de responsaccuraatheid tussen frontopariëtale synchronisatie, desynchronisatie en *sham*. Er was enkel een hoofdeffect voor de taakconditie, waarbij de *2-back* logischerwijs de laagste accuraatheid vertoonde.

4.3.3.3 Effect op reactietijd

Polania, Nitsche, Korman, Batsikadze en Paulus (2012) voerden twee experimenten uit waarbij enkel reactietijd gemeten werd om de werkgeheugenprestatie in kaart te brengen. De taak die werd uitgevoerd, was een *delayed letter discrimination task*, die in de paragraaf over de verschillende taken al uitgebreid toegelicht werd. In het eerste experiment ondergingen proefpersonen drie sessies, waarbij het frontopariëtale netwerk gestimuleerd werd met 6 Hz tACS met een faseverschil tussen de elektroden van 0° (synchronisatie), 180° (desynchronisatie) of een placeboconditie. De resultaten toonden aan dat er een hoofdeffect was van stimulatie ($p < 0,005$). Stimulatie met de synchronisatieconditie zorgde voor significant snellere reactietijden dan *sham* ($p < 0,05$). Het omgekeerde gold voor de desynchronisatieconditie, waarbij reactietijden significant trager waren dan *sham* ($p < 0,05$). Om te controleren of de resultaten van dit experiment verklaard konden worden door de toediening van thèta-tACS of louter door het gebruik van synchronisatie- en desynchronisatiecondities, werd een gelijkaardig experiment herhaald bij 18 proefpersonen waarbij gestimuleerd werd met gamma-tACS (35 Hz) in plaats van thèta. In dit tweede experiment werd geen effect gevonden voor stimulatie. Er was dus wel degelijk sprake van een frequentie-afhankelijk effect.

De studie van Röhner et al. (2018) hield naast *d prime* ook rekening met de reactietijd van de *hits* voor het bepalen van de prestatie op de *2-back task*, waarbij men een letter moest vergelijken met de letter die twee trials eerder verscheen. Dertig proefpersonen ondergingen in drie verschillende sessies drie types stimulatie: 6 Hz *in-phase tACS* op het frontopariëtale netwerk, anodale tDCS toegediend op de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) en *sham-*

stimulatie. De taak werd in deze studie ook telkens voor en na de stimulatie uitgevoerd, zoals al eerder besproken werd. Er werd geen significant interactie-effect gevonden tussen stimulatietype en testmoment (van pre-sessie 1 tot post-sessie 3). De resultaten toonden aan dat het prestatieniveau tijdens de pretesting van sessie drie gelijk was aan het prestatieniveau tijdens de pretesting van sessie twee. De maximale verbetering in prestatie voor reactietijd werd bereikt op het einde van sessie twee. Het niveau daalde daarna dus opnieuw, waardoor reactietijden gelijkaardig waren bij het begin van sessie twee en drie. Hierdoor stelden de onderzoekers dat men bij sessie twee en drie de prestatie van de proefpersoon kon meten in afwezigheid van een leereffect. Daarop werd er een subgroep-analyse uitgevoerd voor de tien proefpersonen die *sham* toegediend kregen tijdens sessie één. Hun prestatie in sessie twee en drie werd volgens de onderzoekers enkel beïnvloed door de stimulatie met tACS of tDCS en niet meer door het oefenen. Hierdoor konden tACS en tDCS rechtstreeks met elkaar vergeleken worden. Een hoofdeffect voor het testmoment (pre, peri en post) werd gevonden voor tACS ($p = 0,008$) maar niet voor tDCS ($p = 0,059$). Paarsgewijze t-testen gaven aan dat er een significant verschil was tussen de pre- en de postmeting in de tACS-sessie ($p = 0,07$). Er is hier dus sprake van een offline effect van tACS. Uiteindelijk reageerden zeven van de tien proefpersonen die *sham* als eerste toegediend kregen sneller na tACS dan na tDCS.

Als laatste vermelden we opnieuw het experiment van Violante et al. (2017), waarbij er voor de reactietijd van de *hits*, in tegenstelling tot de responsaccuraatheid, wél een significant effect gevonden werd. Een interactie-effect tussen stimulatieconditie en taak ($p = 0,024$) toonde aan dat synchronisatie van het frontopariëtale netwerk met 6 Hz tACS de reactietijd verbeterde op de cognitief meest belastende taak, de *2-back* conditie. Reactietijden tijdens 6 Hz *in-phase* tACS waren sneller dan tijdens desynchronisatie ($p < 0,001$) en tijdens *sham* ($p = 0,038$). Er werd geen verschil gevonden in reactietijd tussen desynchronisatie en *sham* ($p = 0,468$). Er was geen effect van stimulatie op de reactietijd bij de *choice reaction time task* of de *1-back task*. Om te onderzoeken in hoeverre de synchronisatieconditie de prestatie verbeterde werden de reactietijden van de *1-back task* vergeleken met die van de *2-back task*. Terwijl er bij de desynchronisatieconditie en de *sham*-conditie een significante vertraging was in reactietijd voor de *2-back task* ten opzichte van de *1-back* (p -waardes respectievelijk 0,002 en 0,008), was deze vertraging niet significant tijdens stimulatie met *in-phase* tACS ($p = 0,093$).

De *2-back task* reactietijden waren dus gelijkaardig aan die van de *1-back task*, een opmerkelijke verbetering.

4.3.3.4 Effect op andere uitkomstmaten

De onderzoekers in de studie van Vosskuhl, Huster en Herrmann (2015) gebruikten drie verschillende taken om het werkgeheugen te testen in hun experiment. Voor en na de stimulatie werd er 10 minuten een *3-back task* met letters uitgevoerd. Deze werd gebruikt als tweede schatter voor de werkgeheugencapaciteit. De *forward* en *backward digit span* werden zowel voor, tijdens als na de stimulatie uitgevoerd. Deze studie had een parallel design. Er werden 33 proefpersonen gerandomiseerd toegewezen aan één van beide groepen. Zestien proefpersonen kregen *sham*-stimulatie toegediend en de overige 17 personen ondergingen een sessie met circa 18 minuten tACS, toegediend op de centrale middellijn van het hoofd. Met EEG werd voor elke persoon de individuele θ -frequentie bepaald waarvoor een maximale θ -gammakoppeling zichtbaar was. Deze frequentie werd vervolgens verlaagd om meer gamma-cycli en dus meer items in één θ -cyclus te verkrijgen, zoals de *theta-gamma coding theory* stelt.

Bij de *digit span* taken werd als uitkomstmaat de gemiddelde lijstlengte voor correct beantwoorde lijsten gebruikt. Voor de *3-back task* werd een netto score berekend door het verschil te nemen van de *hit rate* en de *false alarm rate* zoals in de studie van Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017). Er werd allereerst een hoofdeffect gevonden voor de richting van de *digit span* ($p < 0,001$). De prestatie op de FDS was logischerwijs hoger dan die op de BDS. Een significante interactie kon aangetoond worden tussen de richting van de DS en de stimulatiegroep ($p = 0,014$). De prestatie op de FDS verbeterde significant door toediening van tACS ten opzichte van *sham* ($p = 0,033$). Zo een verschil werd niet gevonden voor de *backward*-conditie ($p = 0,894$). Uit de prestatie op de FDS en BDS voor en na de stimulatieperiode kon afgeleid worden dat er geen offline effect van tACS was. De prestatie binnen de stimulatiegroepen was gelijkaardig bij de pre- en postmeting. Voor de *3-back task* werd geen stimulatie-effect gevonden, enkel een leereffect dat in beide groepen aanwezig was. Er was in dit experiment dus enkel een online tACS-effect voor het kortetermijngeheugen, gemeten met de *forward digit span*.

4.3.4 Effecten op het visuospatiële werkgeheugen

Zes studies met in totaal tien experimenten onderzochten de effecten van online tACS op het visuospatiële werkgeheugen.

4.3.4.1 Effect op *d prime*

Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal en Paulus (2016) voerden drie experimenten uit van telkens vier sessies waarbij *d prime* werd berekend en de reactietijd werd gemeten tijdens het uitvoeren van een visuospatiële *delayed match-to-sample task* (DMST). Tijdens deze taak werd de prefrontale cortex gestimuleerd. In het eerste experiment verbeterde de werkgeheugenprestatie (*d prime*) significant ten opzichte van *sham* bij het toedienen van continue thèta-tACS (SF-6). Het toedienen van gamma-bursts in synchronisatie met de pieken van de thèta-golven (CF-6,80p) zorgde daarbovenop voor een significant verdere toename van *d prime*. Het toedienen van deze gamma-bursts op de dalen van de thèta-golven (CF-6,80t) deed het effect van de stimulatie teniet, waardoor er geen significant verschil meer was ten opzichte van *sham*. In het tweede experiment werd het meest succesvolle stimulatieprotocol uit het eerste experiment gebruikt (CF-6,80p), waarbij de frequentie van de gamma-stimulatie aangepast werd. De werkgeheugenprestatie was significant beter dan *sham* bij cross-frequency tACS met gamma-bursts van zowel 80, 100 als 200 Hz. De effectgrootte was het hoogst bij bursts van 80-100 Hz. In het derde experiment werden ter controle bursts van 80 Hz met positieve (Bursts+) of negatieve (Bursts-) DC offset toegediend, naast een *sham*-conditie en cross-frequency tACS met gamma-bursts op de pieken (CF-6,40p). Tussen deze vier stimulatiecondities werd géén significant verschil gevonden voor *d prime*.

Jones, Arciniega en Berryhill (2019) voerden twee experimenten uit waarbij proefpersonen de *3-back task* met *object trials* en *spatial trials* uitvoerden, zoals al eerder toegelicht werd. In het eerste experiment werd rechter frontopariëtale *in-phase* tACS toegepast met een frequentie van 7 Hz (thèta) en 11 Hz (alfa). Er werden geen significante verschillen gevonden voor *d prime* tussen thèta-, alfa- of *sham*-tACS. In het tweede experiment werd tACS toegepast aan 4,5 Hz waarbij in de ene sessie rechts frontopariëtaal gestimuleerd werd en in de andere sessie bifrontaal. Er werd een significante elektrode montage x taak interactie gevonden ($p = 0,01$). Frontopariëtale tACS verbeterde *d prime* bij de object 3-back task ($p = 0,03$) terwijl deze verslechterde in de *spatial 3-back task* ($p = 0,16$). Bifrontale tACS was niet significant verschillend van *sham*.

4.3.4.2 Effect op responsaccuraatheid

Kleinert, Szymanski en Muller (2017) berekenden het percentage accurate responsen tijdens een *delayed match-to-sample task*. Hierbij werd een rooster getoond op het scherm met grijze blokjes. Sommige blokjes waren rood gekleurd. De taak bestond uit het mentaal omdraaien van de rode blokjes naar de andere kant van de verticale as. Dit moest men twee seconden onthouden, waarna een nieuw scherm verscheen met rode en grijze blokjes, waarbij men diende aan te geven of dit een *match* of een *non-match* was voor de omgekeerde positie van het vorige scherm. Vijftig procent van de trials was *low load*, waarbij de positie van slechts één rood blokje omgedraaid moest worden. De andere helft bestond uit het onthouden van drie blokjes, de *high load* conditie. Er werd een leereffect gevonden doorheen de sessie en een effect van *load* waarbij men logischerwijs hoger scoorde in de *low load* conditie. Er was echter geen significant verschil tussen synchronisatie van het frontopariëtale netwerk met 5 Hz tACS, desynchronisatie of *sham*.

In de studie van Wolinski, Cooper, Sauseng en Romei (2018) werd naast het bepalen van een K-value ook de responsaccuraatheid berekend om de prestatie op een *delayed match-to-sample task* te meten. Hierbij werd er telkens eerst een pijl getoond op het scherm die aangaf of de proefpersoon de linker- of rechterkant moest onthouden voor die specifieke trial. Vervolgens verschenen er aan beide zijden gekleurde blokjes. Dit gebeurde met een verschillende *load* om de taak makkelijker of moeilijker te maken. Er werden vier, vijf of zes blokjes getoond die men moest onthouden. Elke *load* kwam even vaak aan bod tijdens de taak. Er deden twee groepen van 16 deelnemers mee aan het experiment. Beide groepen kregen de actieve elektrode over de rechter pariëtale regio geplaatst. In de experimentele groep werd de referentie-elektrode boven de rechter wenkbrauw geplaatst en in de controlegroep over de vertex, beter bekend als de kruin bovenop het hoofd. Zij werden tijdens de uitvoering van de werkgeheugentaak gestimuleerd met 4 Hz tACS, 7 Hz tACS of *sham* met minstens 24 uur tussen elke sessie. In de experimentele groep werd een significant effect gevonden voor de stimulatieconditie in de trials waarbij proefpersonen de blokjes in het linker gezichtsveld moesten onthouden. Stimulatie met 4 Hz verbeterde de accuraatheid significant ($p = 0,024$) met 3,54%, terwijl 7 Hz de accuraatheid deed afnemen ($p = 0,046$) met 3,44% ten opzichte van *sham*. De controlegroep vertoonde geen significante effecten. De modulatie van de werkgeheugenprestatie was dus selectief voor stimuli die getoond werden in het

gezichtsveld contralateraal ten opzichte van de gestimuleerde hemisfeer. De referentie-elektrode midden op het hoofd plaatsen zorgde dus niet voor deze verschillen.

4.3.4.3 Effect op reactietijd

Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) voerden een experiment uit waarbij tien proefpersonen toegewezen werden aan een controlegroep en 25 proefpersonen aan een experimentele groep. De controlegroep ontving geen enkele vorm van stimulatie en hun scores werden gebruikt om de prestatie te meten zonder effect van stimulatie en zonder placebo-effect. Beide groepen deden mee aan drie sessies, waarbij telkens een visuospatiële *2-back task* uitgevoerd werd. De experimentele groep onderging drie soorten stimulatie die ongeveer 18 minuten duurde tijdens de uitvoering van de taak. Er werden vier stimulatie-elektroden op het hoofd geplaatst, twee frontaal (links en rechts) en twee pariëtaal (links en rechts) terwijl er gestimuleerd werd met 6 Hz tACS of *sham*. De eerste stimulatieconditie was frontopariëtale synchronisatie waarbij de elektrodes aan de linker- en rechterzijde *in-phase* waren. Daarnaast werd ook frontopariëtale desynchronisatie toegepast, waarbij de elektrodeparen prefrontaal en pariëtaal *in-phase* stimuleerden. Tot slot was er uiteraard ook een *sham*-conditie waarbij de relatie tussen de elektrodes random afgewisseld werd tussen proefpersonen. De frontopariëtale synchronisatie en de *sham*-conditie vertoonden nagenoeg dezelfde reactietijd als de controlegroep die geen stimulatie toegediend kreeg. De desynchronisatieconditie daarentegen vertoonde een significant tragere reactietijd. Er was een significant verschil tussen desynchronisatie en synchronisatie ($p = 0,049$) en tussen desynchronisatie en *sham* ($p = 0,015$).

De drie experimenten van Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal en Paulus (2016), hierboven al eerder toegelicht, vertoonden in tegenstelling tot de effecten op *d prime* bij de eerste twee experimenten, geen enkel effect op reactietijd voor de verschillende stimulatiecondities.

De twee experimenten van Jones, Arciniega en Berryhill bevatten net als bovenstaande studie de uitkomstmaten *d prime* en reactietijd van de *hits*. In het eerste experiment werd er net als voor *d prime* geen significant verschil gevonden in reactietijd tussen de stimulatiecondities. Rechter frontopariëtale stimulatie met 4 Hz of 7 Hz tACS was niet significant verschillend van *sham*. Het tweede experiment toonde voor *d prime* een significante verbetering bij toediening van frontopariëtale tACS (4 Hz). Dit effect werd echter niet gevonden voor de reactietijd.

In de studie van Kleinert, Szymanski en Muller (2017) waarbij proefpersonen een *delayed match-to-sample task* uitvoerden, werd geen statistisch significant hoofdeffect of interactie-effect gevonden voor stimulatie. Synchronisatie, desynchronisatie of *sham* toegediend op het frontopariëtale netwerk met 5 Hz tACS hadden naast de afwezigheid van een effect op responsaccuraatheid ook géén invloed op de reactietijd. Er waren wel hoofdeffecten voor *load* en *time*. Proefpersonen werden sneller doorheen de sessie ($p < 0,0001$) en reactietijden waren langzamer voor de *high load* conditie waarbij men drie blokjes moest onthouden in plaats van één ($p < 0,0001$).

4.3.4.4 Effect op andere uitkomstmaten

In het experiment van Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) werd een *working memory performance score* berekend aan de hand van de formule: hit rate - false alarm rate. Evenals voor reactietijd werd voor deze score enkel een significant effect gevonden voor de desynchronisatieconditie tijdens het uitvoeren van de *2-back task*. Het toedienen van *anti-phase* tACS met een frequentie van 6 Hz zorgde voor een lagere score ten opzichte van de synchronisatieconditie ($p = 0,019$) en de *sham*-conditie ($p = 0,018$).

Tseng, lu en Juan (2018) gebruikten *Pashler's K* om de visuele werkgeheugencapaciteit te bepalen. In het eerste experiment kregen 24 proefpersonen naast placebostimulatie ook bipariëtale *thèta*-tACS toegediend met de elektrodes *in-phase*. In het tweede experiment werd bij 24 nieuwe proefpersonen hetzelfde protocol herhaald maar nu met de elektrodes *anti-phase* in plaats van *in-phase*. Voor de statistische analyse werden proefpersonen in twee groepen gesplitst op basis van hun K-waarde, om na te gaan of de hersenstimulatie mogelijk een ander effect heeft door individuele verschillen tussen personen. Er werd naast een hoofdeffect voor prestatiegroep ook een significante interactie gevonden tussen stimulatie en prestatiegroep ($p = 0,005$). Deelnemers in de *low-performance* groep scoorden significant hoger ($p = 0,035$) op de *change detection task* na toediening van *in-phase* tACS in vergelijking met *sham*. De *high-performers* daarentegen vertoonden een marginaal significante daling in prestatie ($p = 0,066$) door synchronisatie van de linker en rechter posterieure pariëtale cortex. Het tegengestelde effect werd gevonden bij desynchronisatie van de elektroden in experiment twee. Er werd opnieuw een significante interactie gevonden ($p = 0,015$), maar deze keer was er bij de *low-performers* geen significant verschil tussen tACS en *sham* ($p =$

0,36). In de *high-performance* groep werd een significante daling van de prestatie gevonden na toediening van *anti-phase* tACS ($p = 0,024$).

Wolinski, Cooper, Sauseng en Romei (2018) gebruikten naast responsaccuraatheid ook de formule van Cowan, $K = S * (H-F)$, om de werkgeheugencapaciteit te berekenen. Zoals hierboven al eerder beschreven werd voerden de proefpersonen een *visual delayed match-to-sample task* uit. Hierbij werd rekening gehouden met de zijde van het gezichtsveld voor het bepalen van een effect. Dezelfde effecten als voor de responsaccuraatheid werden gevonden voor de K-waarde in de experimentele groep. Tijdens trials waarbij proefpersonen de blokjes in het linker gezichtsveld moesten onthouden verbeterde de K-waarde significant bij toediening van 4 Hz tACS ($p = 0,019$), terwijl 7 Hz tACS de werkgeheugencapaciteit deed dalen ($p = 0,047$) ten opzichte van *sham*. De controlegroep vertoonde geen significante effecten. De modulatie van de werkgeheugencapaciteit was hier dus wederom selectief voor stimuli die getoond werden in het gezichtsveld contralateraal ten opzichte van de gestimuleerde hemisfeer. De referentie-elektrode midden op het hoofd plaatsen zorgde dus wederom niet voor deze verschillen.

Tabel 9

Data-extractie design en methode

STUDIES	Exp	Steekproef grootte (n)	Leeftijd (jaren)	Design	Blinding	Controle	Elektrode montage	F (Hz)	Duur (min) ¹⁵	Aantal sessies dagen tussen	Elektrische lading (C)	Densiteit (µA/cm ²)	Stimulatie i.f.v. werkgeheugentaak	Werkgeheugentaak i.f.v. stimulatie
(Alekseichuk et al., 2017)	1	35 (52%)	24,0 (±2,0) (n = 25) 23,5 (±2,9) (n = 10)	Cross-over ¹	DB	Sham ⁵ Geen tACS (n = 10)	AF3-P3 AF4-P4~0° AF3-AF4 P3-P4~180° ² AF3-P3 AF4-P4 ~180° AF3-AF4 P3-P4~0° ²	6	18	3 PR NG	1,08	318,31	Online (n=25)	Peri-stimulatie ¹⁷
(Alekseichuk et al., 2016)	1	16 (53%)	19-28	Cross-over	NG	Sham ⁴	AF3 ²	6 6,80p 6,80t	9	4 CB ≥ 2	0,54	318,31	Online	Peri-stimulatie
	2	14 (53%)	19-28	Cross-over	NG	Sham ⁵	AF3 ²	6,100t 6,140t 6,200t	9	4 CB ≥ 2	0,54	318,31	Online	Peri-stimulatie
	3	15 (53%)	19-28	Cross-over	NG	Sham ⁴	AF3 ²	6,40t +/- Bursts 80	9	4 CB ≥ 2	0,54	318,31	Online	Peri-stimulatie
(Chander et al., 2016)	1	20 (20%)	27,4 (±3,25)	Parallel (10 10)	EB	Sham ⁷ (n = 10)	Fpz ³	ITF	4	1	0,24	28,57	2 min. offline (pre) ⁸ 2 min. online	2 min. pre-stimulatie ⁸ 2 min. peri-stimulatie
(Jones et al., 2019)	1	26 (77%)	24,6 (±6,54)	Cross-over	DB	Sham ⁴	F4 - P4 ³	7~0° 11~0°	15	3 CB > 1	0,45	20,00	Online	Peri-stimulatie
	2	36 (66%)	24,5 (±5,48)	Cross-over	DB	Sham ⁴	F4 - F3 F4 - P4	4,5~0°	15	3 CB > 1	0,45	20,00	Online	Peri-stimulatie
(Kleinert et al., 2017)	1	18 (50%)	25,2 (±2,96)	Cross-over	EB	Sham ⁴	F4 - P4 ³	5~0° 5~180°	26	3 CB ≥ 5	0,78	20,00	14 min. online 12 min offline (post) ⁹	7 min. pre/post-stimulatie 14 min. peri-stimulatie
(Polania et al., 2012)	1	18 (56%)	22-30	Cross-over	EB	Sham ⁴	F3 - P3 ³	6~0° 6~180°	14	3 CB ≥ 5	0,42	20,00	Online	Peri-stimulatie
	2	18 (56%)	22-30	Cross-over	EB	Sham ⁴	F3 - P3 ³	35~0° 35~180°	14	3 CB ≥ 5	0,42	20,00	Online	Peri-stimulatie
(Röhner et al., 2018)	1	30 (100%)	26,2 (±3,0)	Cross-over	EB	Sham ¹⁰ a-tDCS ¹¹	F3 - P3 ³	6~0°	15	3 CB 7	0,23	7,14	5 min. offline (pre) ¹⁶ 10 min. online	10 min. pre/post-stimulatie 10 min. peri-stimulatie
(Tseng et al., 2018)	1	24 (50%)	23,0	Cross-over	EB	Sham ⁴	P3 - P4 ³	6~0°	± 22	2 CB ≥ 7	1,06	50,00	Online	Peri-stimulatie
	2	24 (50%)	23,0	Cross-over	EB	Sham ⁴	P3 - P4 ³	6~180°	± 22	2 CB ≥ 7	1,06	50,00	Online	Peri-stimulatie
(Violante et al., 2017)	1	10 (60%)	28,6 (±5,0)	Cross-over	EB	Sham ⁴	F4 - P4 ³	6~0° 6~180°	26,5	3 PR ± 2,5	0,80	33,33	Online	Peri-stimulatie

Tabel 9 (Vervolg)

(Voskuhl et al., 2015)	1	33 (42%)	25,7 (±2,69)	Parallel (17 16)	EB	Sham ⁵ (n = 16)	FCz – Pz ²	ITF ¹³ 4,62 4,12 3,73	18	1	0,46	24,09	Online ¹⁴	6 min. pre/post-stimulatie 18 min. peri-stimulatie ¹⁴
(Wolinski et al., 2018)	1	32 (50%)	28,3 (±7,6) (EM) 22,8 (±5,2) (CM)	Parallel	EB	Sham ⁷ (n = 32) CM ¹² (n = 16)	P4 ³	4 7	12	3 CB ≥ 1	0,45 (EM) 0,54 (CM)	17,69(EM) 21,43(CM)	Online	Peri-stimulatie

Opmerking: (DB) Dubbelblinde studie; (EB) Enkelblinde studie; (NG) Niet gerapporteerd; (ITF) 'Individual Theta peak Frequency'; (6,80t) Cross-frequentie tACS tussen de continue 6 Hz en 80 Hz, synchronisatie 'at the troughs' (6,40p; 6,80p; 6,100p; 6,140p; 6,200p) Cross-frequentie tACS tussen de continue 6 Hz en 40, 80, 100, 140, 200 Hz, synchronisatie 'at the peaks'; (+/- Bursts 80) positieve en negatieve Bursts van 80 Hz; (0°) synchronisatie; (180°) desynchronisatie; (CB) Volgorde van sessies counterbalanced; (PR) Volgorde van sessies pseudo-gerandomiseerd; ¹ Experimentele groep (n = 25) neemt deel aan een sham-gecontroleerde, dubbelblinde cross-over studie, de natural history groep (n = 10) doorloopt de 3 sessies zonder enige vorm van stimulatie; ² Elektrodeplaatsing volgens het Internationale 10-10 Systeem; ³ Elektrodeplaatsing volgens het Internationale 10-20 Systeem; ⁴ Stimulator werd uitgezet kort na de start van de stimulatie (20-30 s); ⁵ Stimulatie 10 s aan het begin en 10 s het einde van de sessie volgens fade in/fade out placebo protocol; ⁶ tACS werd toegepast met een frequentie van 80 Hz en een lage intensiteit van 0,2 mA peak-to-baseline; ⁷ Er werd geen stimulatie gegeven tijdens het uitvoeren van de taak. ⁸ Deelnemers fixeren hun ogen 2 min op een kruisje dat gevisualiseerd wordt op een scherm; ⁹ Er wordt 10-12 min lang een simpele motorische taak uitgevoerd; ¹⁰ a-tDCS werd toegepast voor 1 min; ¹¹ Andodale tDCS toegepast op F3 met een intensiteit van 1 mA (densiteit: 28,57 µA/cm²); ¹² Experimentele montage (EM) (n = 16) met de referentie-elektrode boven de rechterwenkbrauw en een controlemontage (CM) (n = 16) met de referentie-elektrode op Cz (vertex). Beide groepen doorlopen 3 sessies; ¹³ ITF in block 1, block 2 en block 3; ¹⁴ 9 min. FDS, 9 min. BDS; ¹⁵ Stimulatieduur per sessie; ¹⁶ Onduidelijk wat proefpersonen moesten doen tijdens de eerste 5 minuten alvorens de taak begon; ¹⁷ Peri-stimulatie = taak wordt uitgevoerd tijdens de stimulatie.

Tabel 10

Data-extractie uitkomstmaten en resultaten

Studie	Exp	Werkgeheugentaak	Uitkomstmaat 1	Uitkomstmaat 2	Beknopte resultaten
(Alekseichuk et al., 2017)	1	Visual-spatial 2-back task	Score werkgeheugenprestatie = hit - false	Reactietijd ³	Frontopariëtale desync zorgde voor een afname van de WM performance score en een toename in RT. Frontopariëtale sync en sham waren niet significant verschillend.
(Alekseichuk et al., 2016)	1	Visual-spatial MST	$d' \text{ prime} = Z(\text{hit}) - Z(\text{false})^1$	Reactietijd	Verbetering van d' bij continue thèta-stimulatie t.o.v. sham. Frontopariëtale sync van de gamma bursts 'at the troughs' deed het effect teniet. Frontopariëtale sync 'at the peaks' versterkte het effect van de continue thèta. Geen significante veranderingen in RT t.o.v. sham bij de verschillende stimulatiecondities.
	2	Visual-spatial MST	$d' \text{ prime} = Z(\text{hit}) - Z(\text{false})^1$	Reactietijd	Significante verbeteringen d' bij de gamma frequentie 80 - 200 Hz 'at the peaks' continue thèta. Effectgrootte was maximaal in de range van 80 - 100 Hz. Geen significante veranderingen in RT t.o.v. sham bij de verschillende stimulatiecondities
	3	Visual-spatial MST	$d' \text{ prime} = Z(\text{hit}) - Z(\text{false})^1$	Reactietijd	Geen significante verschillen in d' en RT tussen de stimulatiecondities (6,40p, +bursts, -bursts)
(Chander et al., 2016)	1	2-back task	Accuraatheid = % correcte antwoorden ²		tACS toegediend aan de individuele FMT frequentie zorgde voor een daling in respons-accuraatheid t.o.v. sham.
(Jones et al., 2019)	1	3-back (object & spatial)	$d' \text{ prime} = Z(\text{hit}) - Z(\text{false})^1$	Reactietijd voor hits	Rechter frontopariëtale tACS toegediend aan 7 of 11 Hz had geen significant effect t.o.v. sham op d' of RT.
	2	3-back (object & spatial)	$d' \text{ prime} = Z(\text{hit}) - Z(\text{false})^1$	Reactietijd voor hits	Rechter frontopariëtale tACS toegediend aan 4,5 Hz verbeterde d' bij de object 3-back en verslechterde d' bij de spatial 3-back. Bifrontale tACS had geen effect t.o.v. sham. Geen effect van stimulatieconditie op RT.
(Kleinert et al., 2017)	1	Visual-spatial DMST	Accuraatheid = % correcte antwoorden	Reactietijd ³	Geen significante effecten van frontopariëtale sync of desync tACS op RT en accuraatheid t.o.v. sham.
(Polania et al., 2012)	1	DLDT		Reactietijd	Significant tragere RT bij frontopariëtale desync (6 Hz) t.o.v. sham en sync (6 Hz). Significantly snellere RT bij frontopariëtale sync (6 Hz) t.o.v. sham en desync (6 Hz).
	2	DLDT		Reactietijd	Geen significant effecten van frontopariëtale sync (35 Hz) of desync (35 Hz) in RT t.o.v. sham.
(Röhner et al., 2018)	1	2-back task	$d' \text{ prime} = Z(\text{hit}) - Z(\text{false})^1$	Reactietijd voor hits	Geen significant effecten van stimulatieconditie (tACS, tDCS of sham) op RT-hits of d' . Leereffect van RT tot begin sessie 2: subanalyse met pooling van RT-hits uit sessie 2 en 3 van deelnemers die sham toegediend kregen in 1e sessie resulteerde in een grotere verbetering in het offline effect van RT-hits voor tACS t.o.v. tDCS.
(Tseng et al., 2018)	1	Change detection task	Werkgeheugencapaciteit: Pashler's $K = N*(H-F)/(1-F)^4$		Bipariëtale sync verbeterde WM capacity significant in de low-performers groep t.o.v. sham. High-performers vertoonden een bijna significante verslechtering t.o.v. sham.
	2	Change detection task	V. werkgeheugencapaciteit: Pashler's $K = N*(H-F)/(1-F)^4$		Bipariëtale desync verslechterde WM capacity significant in de high-performers groep t.o.v. sham. Geen significant effect bij de low-performers.
(Violante et al., 2017)	1	Choice-reaction time task 1- back en 2-back task	Accuraatheid = % correcte antwoorden	Reactietijd voor hits	De accuraatheid werd niet beïnvloed door de stimulatiecondities. Frontopariëtale sync verbeterde de RT bij de 2-Back Task (high load) t.o.v. desync en sham. Geen significante effecten van stimulatieconditie op RT bij 1-back en CRT.
(Voskuhl et al., 2015)	1	FDS BDS	Gemiddelde lijstlengte van correct beantwoorde lijsten		tACS toegediend aan verlaagde individuele thèta-frequentie zorgde voor verbetering op de FDS (maar niet de BDS) t.o.v. sham.
(Wolinski et al., 2018)	1	Visual DMST	Werkgeheugencapaciteit K -waarde = $K = S*(H-F)^5$	Accuraatheid = % correcte antwoorden	Stimulatie van de rechterhemisfeer (EM) vertoonde een verbetering van de K -value en accuraatheid bij 4 Hz tACS en een verslechtering bij 7 Hz tACS t.o.v. sham. Dit effect was enkel significant voor items getoond in de contralaterale (linker) helft van het gezichtsveld.

Opmerking: (MST) Match-to-sample task; (DMST) Delayed match-to-sample task; (DLDT) Delayed letter discrimination task; (FDS) Forward Digit Span; (BDS) Backward Digit Span ¹ waarbij $Z(p)$, $p \in [0,1]$, hit = hit rate: de proportie hits bij een 'match' (hits/(hits+misses) en false = false alarm rate: de proportie false alarms bij een 'non-match' (false alarms/(false alarms + correct negatieven); ² genormaliseerd voor de groepsmediaan; ³ log-getransformeerd; ⁴ K : het aantal items dat men kan onthouden, N = aantal items dat op het scherm wordt getoond (hier: 10), H = hit rate en F = false alarm rate (zie opmerking 1); ⁵ S = set size (het aantal items op het scherm (memory load), hier: 4, 5, of 6), H = hit rate en F = false alarm rate (zie opmerking 1).

5 Discussie

5.1 Reflectie over kwaliteit studies

Randomized controlled trials (RCT) worden gezien als dé gouden standaard voor wetenschappelijk onderzoek waarbij men op zoek is naar een causale relatie tussen een interventie en een uitkomst (Kabisch, Ruckes, Seibert-Grafe, & Blettner, 2011). Maar men mag bij dit soort onderzoek over transcraniële elektrostimulatie de voordelen van het gebruik van cross-over designs niet onderschatten. Hierbij dienen proefpersonen namelijk als hun eigen controle en kan men exact meten wat de impact van de interventie is op elke persoon. De variabiliteit binnen proefpersonen is vaak lager dan de variabiliteit tussen proefpersonen waardoor minder deelnemers nodig zijn om een significant verschil te vinden tussen de toegepaste interventies. Een nadeel bij cross-over trials is het gevaar voor het carry-over effect. Dit beschrijft het fenomeen waarbij de eerste interventie die de proefpersoon krijgt, invloed heeft op de resultaten van de volgende interventie. In de onderzoeken uit deze systematische review zou het dan onder andere kunnen gaan om mogelijke after-effects van tACS die meespelen bij de resultaten van de *sham*-stimulatie. Dit kan vermeden worden door een zogenaamde washout periode in te voeren tussen de verschillende stimulatiesessies. Met andere woorden, door lang genoeg te wachten tot de volgende stimulatie toegediend wordt (Elbourne et al., 2002).

Kasten, Dowsett en Herrmann (2016) deden onderzoek naar de duur van deze after-effects na toediening van alfa-tACS. Zeventien proefpersonen ondergingen 20 minuten stimulatie aan hun individuele alfa-frequentie. Negen proefpersonen kregen verum tACS toegediend, acht personen *sham* tACS. Stimulatie werd gegeven met twee elektrodes waarvan één over de vertex geplaatst werd en één centraal achteraan over de occipitale cortex. Vóór de stimulatie en tot 90 minuten na de tACS werd EEG gemeten met 10 elektrodes op frontale en pariëtale posities. Proefpersonen voerden gedurende heel het experiment een visuele vigilantietaak uit waarbij men moest reageren als het kruisje op het computerscherm 45 graden kantelde. De EEG data-analyse van de alfa-frequentieband toonde aan dat er circa 70 minuten na het beëindigen van de stimulatie geen significante verschillen meer waren tussen de alfa-power in de *sham*-groep en de tACS-groep, terwijl deze power eerst wel significant hoger was in de tACS-groep. De after-effects van alfa-tACS leken dus te verdwijnen na ongeveer 70 minuten elektrostimulatie. Deze resultaten komen overeen met de studies van Nitsche et al. (2003) en

Nitsche en Paulus (2001). Zij deden onderzoek naar de after-effects van tDCS. Nitsche et al. (2003) toonden aan dat de corticale exciteerbaarheid verlaagd was tot 60 minuten nadat men negen minuten cathodale tDCS had toegediend. In de studie van Nitsche en Paulus (2011) werden after-effects waargenomen tot vijf minuten na toediening van vijf of zeven minuten tDCS. Negen tot dertien minuten stimuleren leidde daarentegen tot verhoogde corticale exciteerbaarheid die respectievelijk 30 tot 90 minuten aanhield. Hoewel deze studies geen zekerheid geven over de duur van de after-effects van θ - en gamma-tACS, is het aannemelijk dat dit waarschijnlijk in dezelfde range ligt als de duur van de after-effects van alfa-tACS en tDCS.

Van de elf geïncludeerde studies hadden er acht studies een cross-over design. In het artikel van Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) werd niet vermeld hoeveel tijd er zat tussen de drie stimulatiesessies die de experimentele groep onderging. Hier konden dus mogelijk after-effects aanwezig zijn tijdens de *sham* sessie als proefpersonen al tACS toegediend gekregen hadden. Het effect van de sessievolgorde, die counterbalanced was tussen proefpersonen, werd echter gecontroleerd in het eerste en tweede experiment en was telkens niet significant met p-waardes van respectievelijk 0,76 en 0,92. Er kon dus besloten worden dat de washout periode bij deze experimenten voldoende lang was. In alle andere studies met meerdere stimulatiesessies per proefpersoon was er een tijdsperiode van minstens 24 uur tussen de verschillende sessies. Dit zou ruim voldoende moeten zijn om eventuele after-effects uit te sluiten.

Hoewel er bij cross-over studies minder deelnemers nodig zijn om een significant effect te vinden, was de steekproefgrootte van de geïncludeerde studies relatief klein. Een gemiddelde van 23 proefpersonen per experiment. Een kleine steekproefgrootte zorgt voor een laag onderscheidingsvermogen of een lage power, waardoor significante effecten moeilijker te detecteren zijn (Scholten, Offringa, & Assendelt, 2014). Kleine steekproeven zorgen ook voor een beperkte generaliseerbaarheid van de resultaten.

Opmerkelijk was het feit dat drie van de vier de studies met meerdere experimenten geen randomisatie toepasten. Binnen elk experiment werd dan wel een cross-over counterbalanced design toegepast maar het toewijzen van proefpersonen aan experiment één, twee en eventueel drie verliep vaak niet gerandomiseerd. Dit zou geleid kunnen hebben tot een vorm van allocation bias. In de studie van Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal en

Paulus (2016) werden proefpersonen niet gerandomiseerd toegewezen aan de drie experimenten. Het derde experiment was een controle-experiment waarbij de onderzoekers geen effecten verwachtten. Mogelijks werden proefpersonen, waarvan de onderzoekers dachten dat ze in de andere experimenten niet goed zouden presteren, aan dit controle-experiment toegewezen. Jones, Arciniega en Berryhill (2019) voerden twee experimenten uit zonder gerandomiseerde toewijzing van de proefpersonen. Hetzelfde gebeurde in de studie van Polania, Nitsche, Korman, Batsikadze en Paulus (2012). Enkel in de studie van Tseng, Lu en Juan (2018) werden proefpersonen random toegewezen aan experiment één of twee.

Dit gebrek aan randomisatie was ook aanwezig in studies met slechts één experiment. In de studie van Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) verliep de toewijzing aan de experimentele groep en de controlegroep niet gerandomiseerd. In de studie van Wolinski, Cooper, Sauseng en Romei (2018) werden de deelnemers niet random toegewezen aan de experimentale montage en de controle montage groep.

De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen voor alle 16 experimenten lag ruwweg tussen 19 en 29 jaar oud. Een logische verklaring voor deze relatief jonge populatie is dat veel experimenten uitgevoerd werden aan de universiteit. De rekrutering van proefpersonen vond dan ook vaak plaats op de universiteit waardoor deelnemers vaak studenten of doctoraatsstudenten waren. Dit was onder meer het geval in de studie van Vosskuhl, Huster en Herrmann (2015). Zij benaderden deelnemers via een online prikbord van de universiteit van Oldenburg, de plaats waar ook het experiment plaatsvond. Voor de studie van Jones, Arciniega en Berryhill (2019) werden proefpersonen gerekruteerd door het ophangen van flyers in het universiteitsgebouw. Via mond-op-mond reclame onder de studenten en medewerkers van de Universiteit van Tübingen konden Chander et al. (2016) twintig proefpersonen overtuigen om deel te nemen aan hun experiment. Er was in deze studies dus vaak sprake van een gemakkelijkssteekproef, wat risico geeft op sample bias. Andere studies gaven dan weer helemaal geen info over de rekrutering van hun proefpersonen. Deze beperkingen maken dat de geïncludeerde studies beperkt generaliseerbaar zijn naar de algemene, gezonde volwassen populatie.

Een tweede bemerking die gemaakt moet worden bij de populatie in deze studies, is de intelligentie van de proefpersonen. Door de manier van rekruteren werden voornamelijk proefpersonen geïnccludeerd die een universitaire opleiding volgden of al een universitair diploma behaald hadden. In verschillende meta-analyses werd al een correlatie aangetoond tussen werkgeheugen en intelligentie. Ackerman, Beier en Boyle (2005) vonden een correlatie van 0,50, terwijl een nog sterkere correlatie van 0,85 gevonden werd in de studie van Oberauer, Schulze, Wilhelm en Süß (2005). Deze resultaten tonen aan dat het werkgeheugen wel degelijk gecorreleerd is met algemene intelligentie. Slechts een minderheid van de geïnccludeerde studies nam deze mogelijke confounding variabele mee in hun analyse. In de studie van Kleinert, Szymanski en Muller (2017) moesten de proefpersonen vier testen afleggen vóór het eigenlijke tACS-experiment gestart werd. De Raven Advanced Progressive Matrices test werd afgenomen als intelligentietest. De operation span, symmetry span en rotation span task werden afgenomen om de werkgeheugencapaciteit van de proefpersonen te bepalen. Op basis van hun scores werden de proefpersonen pseudo-gerandomiseerd toegewezen aan een groep. Hierdoor was er een gelijkwaardige verdeling van deze variabele, waardoor het effect van confounding teniet gedaan werd. Röhner et al. (2018) includeerden enkel proefpersonen met een IQ van 85 of hoger. Het gemiddelde IQ over alle groepen was 120,8 en er waren geen verschillen op vlak van leeftijd, geslacht of IQ tussen de groepen. In de studie van Violante et al. (2017) hadden alle proefpersonen een diploma hoger onderwijs. Enkele studies deelden proefpersonen in op basis van hun prestatie op een werkgeheugentaak. Dit werd gedaan om na te gaan of individuele verschillen in prestatie mee bepalen of de stimulatie effectief is. Tseng, Lu, en Juan (2018) maakten een onderscheid tussen high-performers en low-performers aan de hand van de change detection task. Dit gebeurde door de groep te splitsen volgens de mediaan van de K-waarde in de *sham* sessie. Het prestatieniveau werd vervolgens meegenomen als een between-subjects factor in de analyse. Jones, Arciniega en Berryhill (2019) lieten deelnemers de automated operation span (OSPAN) uitvoeren als onafhankelijke meting van het werkgeheugen. De mediaan van deze OSPAN score werd gebruikt om proefpersonen op te splitsen in low- en high-performers.

In de studies waarbij intelligentie niet meegenomen werd in de analyse kan er mogelijk sprake zijn van confounding bias.

5.2 Reflectie over bevindingen in functie van onderzoeksvragen

Uit de resultaten van de data-extractie wordt al snel duidelijk dat er geen eenduidig antwoord gegeven kan worden op de onderzoeksvraag. Er werden zowel positieve als negatieve effecten van tACS op het werkgeheugen gerapporteerd. Daarnaast waren er ook studies die geen enkel effect konden aantonen. De verschillende experimenten toonden zeer uiteenlopende resultaten. Deze kunnen ongetwijfeld mede verklaard worden door de verscheidenheid aan toegepaste onderzoeksprotocollen. De reflectie over de resultaten werd wederom ingedeeld per type werkgeheugen.

5.2.1 Verbaal werkgeheugen

Vijf studies onderzochten de effecten van online tACS op het verbale werkgeheugen.

De studies van Polania, Nitsche, Korman, Batsikadze en Paulus (2012), Röhner et al. (2018) en Violante et al. (2017) stimuleerden het frontopariëtale netwerk. Zij volgden dus de studies van onder andere Chein en Fiez (2010), Jonides et al. (2008) en Palva, Monto, Kulashekhar en Palva (2010), die met beeldvorming aantoonden dat de netwerkactiviteit bij het uitvoeren van werkgeheugentaken zich vooral frontopariëtaal situeert. Zowel Röhner et al. (2018) als Violante et al. (2017), baseerden hun keuze om het frontopariëtale netwerk te stimuleren op de positieve resultaten van Polania, Nitsche, Korman, Batsikadze en Paulus (2012). Violante et al. (2017) stimuleerden het rechter netwerk, terwijl de andere twee studies links stimuleerden. Er werd niet duidelijk verantwoord waarom Violante et al. (2017) kozen om rechts te stimuleren.

Er bestaat in de literatuur nog geen consensus rond welke hersengebieden nu precies actief zijn bij welk type werkgeheugen. In de studies van Owen, McMillan, Laird en Bullmore (2005) en Nee et al. (2013) wordt gesuggereerd dat de linker ventrale prefrontale cortex instaat voor het verbale werkgeheugen. De rechter dorsale prefrontale cortex zou dan weer meer actief zijn bij visuospatiële taken. Naast deze netwerken, werd in de studies ook een verhoogde activiteit waargenomen in de pariëtale hersengebieden. De superior pariëtale cortex speelt mogelijk een rol in de aandacht die vereist is (Collette et al., 2005). Dit kan verwijzen naar de central executive van het multicomponent model van Baddeley en Hitch (1974). De pariëtale cortex toont over het algemeen vooral bilaterale activiteit bij visuospatiële werkgeheugentaken. Al vonden de onderzoekers ook aanwijzingen voor lateralisatie naar de

rechterkant (Owen, McMillan, Laird en Bullmore (2005) en Nee et al. (2013). In de studie van Buchsbaum en D'Esposito (2008) werd er verhoogde hersenactiviteit waargenomen in de linker inferior pariëtale cortex én ventrale prefrontale cortex voor het verbaal werkgeheugen.

De drie geïncludeerde studies stimuleerden aan een frequentie van 6 Hz. In de studie van Röhner et al. (2018) werd enkel in-phase tACS toegepast, terwijl de andere twee studies ook anti-phase tACS toedienden. Röhner et al. (2018) vonden, in tegenstelling tot de andere twee studies, géén positief resultaat op de reactietijd bij synchronisatie van het frontopariëtale netwerk. Een verklaring hiervoor kan wellicht gevonden worden in de onderzoeksmethode. In het proefopzet van Röhner et al. (2018) werd een splitting-methode toegepast bij de elektrodes. Het splitsen van de stimulatie-elektrodes leidde tot een peak-to-baseline intensiteit van 250 μ A. De andere twee studies hadden een dubbel zo hoge intensiteit. De splitting-methode is ook minder geschikt voor de toediening van in-phase tACS, omdat de impedantie hierbij niet goed gecontroleerd kan worden. Dit kan ervoor zorgen dat de impedantie onder een van beide elektrodes veel hoger ligt, waardoor de intensiteit niet gelijk verdeeld wordt. De toegepaste methode kan dus mogelijk verklaren waarom Röhner et al. (2018) geen verschil vonden in reactietijd tussen *sham* en in-phase tACS.

De overige twee studies, van Chander et al. (2016) en Vosskuhl, Huster en Herrmann (2015), dienden tACS toe op de middellijn van het hoofd. Dit gebeurde op basis van de individuele thèta-frequentie (ITF). Chander et al. (2016) verkregen een negatief effect op de accuraatheid van de 2-back task. In de studie van Vosskuhl, Huster en Herrmann (2015) werd een positief effect waargenomen door toediening van tACS aan een lagere thèta-frequentie dan de ITF. Dit onderzoek geeft verder bewijs voor de theta-gamma coding theory van Lisman en Jensen (2013). Door een verlaagde thèta-frequentie verhoogt het aantal gamma-cycli in één thèta-cyclus, waardoor men meer items zou kunnen opslaan in het werkgeheugen. Hierbij moet wel vermeld worden dat er enkel een effect werd gevonden bij de forward digit span en niet bij de backward digit span, en dat er dus enkel een effect werd bekomen op het kortetermijngeheugen.

Het is vooralsnog onduidelijk welke hersengebieden specifiek instaan voor het verbale werkgeheugen. Enerzijds neigt de huidige literatuur eerder naar het linker frontopariëtale hersengebied, maar aan de andere kant zien we dit niet terug in deze literatuurstudie. In de geïncludeerde studies zijn er positieve resultaten bekomen bij in-phase tACS bij zowel linker

als rechter stimulatie aan 6 Hz. Er is wel een tendens zichtbaar als er gekeken wordt naar bepaalde stimulatieparameters. In twee van de vijf studies lag de elektrische lading rond 0,45 coulomb (Polania, Nitsche, Korman, Batsikadze & Paulus, 2012; Vosskuhl, Huster & Herrmann, 2015). De studie van Violante et al. (2017) had een langere totale stimulatieduur, omdat proefpersonen drie werkgeheugentaken uitvoerden. Er werd uiteindelijk enkel een positief effect op de reactietijd waargenomen tijdens de 2-back task. Als proefpersonen dus alleen de 2-back task uitgevoerd hadden, zou de stimulatieduur ongeveer gehalveerd zijn. Hierdoor zou de elektrische lading opnieuw rond de 0,45 coulomb uitkomen. Tot slot konden we in de studies van Chander et al. (2016), Polania, Nitsche, Korman, Batsikadze en Paulus (2012), Violante et al. (2017) en Vosskuhl, Huster en Herrmann (2015) ook een gelijkaardige dichtheid waarnemen die tussen 20 en 30 μcm^2 lag.

5.2.2 Visuospatieel werkgeheugen

Zes studies onderzochten de effecten van online tACS op het visuospatieële werkgeheugen. De studies van Jones, Arciniega en Berryhill (2019) en Kleinert, Szymanski en Muller (2017) stimuleerden rechts frontopariëtaal. Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) stimuleerden zowel de linker als de rechter hemisfeer frontopariëtaal. De dorsale frontopariëtale hersengebieden worden, volgens onderzoek van Chein en Fiez (2010), Jonides et al. (2008), Owen, McMillan, Laird en Bullmore (2005), Monto, Kulashekhar en Palva (2010), vaak geassocieerd met het visuospatieële werkgeheugen. Het pariëtale hersengebied wordt vaak bilateraal geactiveerd bij visuospatieële taken, maar er is mogelijk ook een rol weggelegd voor rechter dorsale prefrontale cortex tijdens visuospatieële werkgeheugen taken (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005; Nee et al., 2013). Enkel in de studie van Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal en Paulus (2016) was de stimulatie links frontaal. Deze plaats werd gekozen aan de hand van de resultaten van de studie van Nyberg et al. (2003). Zij vonden een correlatie tussen intelligentie en werkgeheugen, waarbij dezelfde hersennetwerken gebruikt werden door beide cognitieve functies.

De studies van Jones, Arciniega en Berryhill (2019), Tseng, Iu en Juan (2018) en Wolinski, Cooper, Sauseng en Romei (2018) verkregen positieve resultaten met in-phase tACS aan 4,5 of 6 Hz. In de studie van Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) werd er een tragere reactietijd waargenomen na anti-phase tACS aan 6 Hz. De in-phase conditie was in deze studie

niet significant. Thèta-stimulatie aan 5 Hz daarentegen, gaf geen significant verbetering op de 2-back task. (Kleinert, Szymanski, & Muller, 2017).

Als we een lijn proberen te trekken doorheen deze studies, dan zien we over het algemeen dat er positieve effecten mogelijk zijn met in-phase tACS aan een frequentie van 4,5 Hz of 6 Hz. Verder zien we, net zoals bij het verbale werkgeheugen, opnieuw dat een elektrische lading rond 0,45 coulomb vaak het beste resultaat geeft. Enkel de studie van Tseng, lu en Juan (2018) week hiervan af. Dit valt te verklaren door de hogere amplitudes en de langere totale stimulatieduur van ongeveer 22 minuten. Andere studies stimuleerden eerder 15 minuten (Jones, Arciniega, & Berryhil, 2019 en Wolinski, Cooper, Sauseng, & Romei, 2018). Tot slot neigt vooral een densiteit rond 20 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, een positief effect teweeg te brengen op het visuospatiële werkgeheugen.

De studies van Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) en Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal en Paulus (2016), hadden beide een zeer hoge densiteit van 318,3 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Een hoge stroomdensiteit is beter voelbaar en kan pijnlijk zijn. Hierdoor twijfelden de reviewers of de proefpersonen geen onderscheid gemaakt zouden kunnen hebben tussen verum tACS en *sham*.

In het literatuuronderzoek werden enkel studies geïncludeerd die het effect van online tACS op het werkgeheugen onderzochten. Studies die de werking van offline tACS bekeken werden geëxcludeerd om het zoekgebied te verkleinen zodat de resultaten van de studies beter vergelijkbaar zouden zijn. Het toevoegen van deze studies had tot andere inzichten kunnen leiden in de werking van tACS. Naast online effecten kon er dan ook dieper ingegaan worden op de eventuele offline effecten, de zogenaamde after-effects die hiervoor al zijn benoemd. De studie van Jausovec en Jausovec (2014) vond een significante verbetering in opslagcapaciteit ten opzichte van *sham* ($p = 0,002$) tijdens een visuele werkgeheugentaak na stimulatie over de linker pariëtale cortex. In de studie van Pahor en Jausovec (2017) werd een marginaal significante verbetering in accuraatheid ($p = 0,08$) waargenomen tijdens de n-back task na thèta-stimulatie. De deelnemers verbeterden daarentegen niet bij het uitvoeren van een change detection task. Ook in de studie van Hoy et al. (2015) werden geen significante verbeteringen waargenomen tijdens de verbaal 2-back en 3-back task na gamma-tACS over de dorsolaterale prefrontale cortex.

5.3 Reflecties over de sterkte en beperkingen van de literatuurstudie

In dit literatuuronderzoek werd er door de reviewers besloten om bij de kwaliteitsbeoordeling een afkapwaarde van 20/34 te stellen voor het includeren van studies in de systematische review. Andere onderzoekers zullen eerder kiezen voor een meer 'inclusieve' benadering waarbij meer of minder gewicht wordt gegeven aan de studie op basis van de score die wordt toegekend. Hierbij worden studies dan vaak niet geëxcludeerd omwille van een lage kwaliteit (Aveyard, 2019). De reviewers waren echter van mening dat de kwaliteit van de twee geëxcludeerde studies dusdanig laag was dat deze geen toevoeging zouden vormen voor het bewijs over de effecten van online tACS op het werkgeheugen van gezonde volwassenen. Beide artikels bevatten onder andere geen informatie over de blinding van de proefpersonen, iets wat cruciaal is om een duidelijk onderscheid te kunnen maken tussen de effecten van *sham* en de effecten van tACS.

Voor de kwaliteitsbeoordeling werd de STROBE checklist (von Elm et al., 2008) aangepast, een checklist die oorspronkelijk bedoeld is voor de beoordeling van observationele studies. De reviewers kozen in eerste instantie voor deze checklist omdat een aangepaste versie als voorbeeld gegeven werd binnen het promotorteam. Aangezien de reviewers vrij onervaren waren in de kwaliteitsbeoordeling van studies met een relatief lage level of evidence werd deze aangepaste versie als houvast gebruikt. Verdere aanpassingen werden dan gedaan zodat de checklist beter aansloot bij de studies in dit literatuuronderzoek. Achteraf bekeken was het waarschijnlijk beter geweest om onmiddellijk een checklist te gebruiken die geschikt was voor studies met een experimenteel design. Bij het aanpassen van de STROBE checklist kunnen er namelijk belangrijke criteria over het hoofd gezien zijn door de reviewers als gevolg van gebrek aan ervaring en inzicht. Dit zou er voor gezorgd kunnen hebben dat er een vertekend beeld ontstaan is over de kwaliteit van de studies.

Wel zijn de reviewers van mening dat zij met een kritische blik naar de geïnccludeerde studies gekeken hebben. Naast de kwaliteitsbeoordeling werd ook een sterkte-zwakte analyse uitgevoerd, waarbij men telkens zeer zorgvuldig te werk gegaan is. De sterkte-zwakte analyse vormde een verdieping op de kwaliteitsbeoordeling. Zaken die de reviewers niet duidelijk konden weergeven in de kwaliteitsbeoordeling konden wel toegelicht worden in de sterkte-zwakte analyse. Over het algemeen kwamen de scores van de kwaliteitsbeoordeling vrij goed overeen met de bevindingen die de reviewers hadden over de studies alvorens deze

beoordeeld waren. De uitgevoerde kwaliteitsbeoordeling lijkt dus wel een vrij goede weerspiegeling te zijn van de werkelijke methodologische kwaliteit van de studies.

De onderliggende neurofysiologische mechanismen in de geïncludeerde studies werden niet meegenomen in dit literatuuronderzoek omdat de materie voor de beginnende reviewers te gecompliceerd was. Studies die naast het effect van tACS op het werkgeheugen ook keken naar de geactiveerde neurale netwerken, waren Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017), Alekseichuk, Turi, Amador, Antal en Paulus (2016), Chander et al. (2016), Kleinert, Szymanski en Muller (2017), Violante et al. (2017) en Vosskuhl, Huster en Hermann (2015). De gebruikte technieken die hiervoor gebruikt werden, waren functionele magnetic resonance imaging (fMRI), elektro-encefalografie (EEG) of magneto-encefalografie (MEG). Het doel van van deze literatuurstudie was om een antwoord te vinden op de gedragsmatige effecten van tACS op het werkgeheugen. Het meenemen van deze functionele beeldvorming had echter een breder en completer beeld kunnen schetsen over de effecten van tACS.

Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) gebruikten als derde uitkomstmaat het diffusion drift model van Wagenmakers, van der Maas, Dolan en Grasman (2008). Met dit model wilden de onderzoekers de tijd meten die het kost om een beslissing te maken alvorens er gereageerd wordt. Deze tijd draagt bij aan de totale reactietijd. In deze tijdspanne verzamelt een persoon bewijs, wat uiteindelijk leidt tot het nemen van een beslissing. Het *diffusion drift model* beschrijft de tijd van stimulus tot reactie en houdt hierbij rekening met drie parameters. Als eerste wordt er gekeken naar hoe snel de proefpersoon informatie kan verzamelen, de drift rate. Vervolgens wordt de benodigde hoeveelheid informatie om te beslissen in rekening gebracht, de *boundary separation*. Als laatste bekijkt men de *nondecision time*, het deel van de reactietijd waarbij een beslissing genomen werd en men daar naar gaat handelen. Hierbij wordt dus geen informatie meer verzameld en gaat het om de motorische uitvoering van de reactie. Deze complexe uitkomstmaat werd niet meegenomen in de bespreking van de resultaten, omdat deze niet vergelijkbaar was met de andere uitkomstmaten in dit literatuuronderzoek.

5.4 Aanbevelingen voor toekomstige studies

Over het algemeen was de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies matig tot goed. Blindering van proefpersonen, en het controleren of deze blindering effectief was, zijn

volgens de reviewers onmisbaar. Hierdoor kunnen placebo-effecten en verum effecten duidelijk onderscheiden worden. Gerandomiseerde toewijzing van proefpersonen aan experimenten of experimentele groepen is een aandachtspunt. Het gelijkmatig verdelen van de proefpersonen over de groepen, om confounding door factoren als leeftijd, geslacht en IQ te controleren, is een goed alternatief voor deze randomisatie. Een meer aselechte rekrutering van proefpersonen en grotere steekproeven zullen zorgen voor een hogere externe validiteit van de onderzoeksresultaten.

Een duidelijke omschrijving van de onderzoeksmethode is cruciaal om de resultaten te kunnen repliceren in nieuw onderzoek. Verder zou het interessant zijn als meerdere studies eenzelfde protocol zouden toepassen. Dit zou meer bevestiging geven van resultaten die al eerder gevonden werden.

Het kan interessant zijn om de link tussen intelligentie en werkgeheugen verder uit te werken. In plaats van proefpersonen gelijkmatig te verdelen over de groepen op basis van hun IQ, kan men intelligentie ook meenemen als een onafhankelijke variabele in de statistische analyse. Zo kan er onderzocht worden in hoeverre de prestatie op bepaalde werkgeheugentaken samenhangt met intelligentie.

Indien men opnieuw op een review wil schrijven over dit onderwerp kan er rekening gehouden worden met de zwaktes van deze systematische review. Allereerst zou de kwaliteitsbeoordeling volgens een andere checklist uitgevoerd kunnen worden. Hierbij gebruikt men best een checklist die initieel geschikt is voor het beoordelen van experimenteel onderzoek. Om de effecten van tACS op het werkgeheugen nog beter in kaart te brengen, kan ook de functionele beeldvorming meegenomen worden in een volgende review.

6 Conclusie

De effecten van tACS op het werkgeheugen zijn op basis van deze systematische review nog niet eenduidig te beschrijven. Meer studies in dit vrij recente onderzoeksdomein zijn nodig.

7 Referentielijst

(* Geïnccludeerde studies in de literatuurstudie

- Ackerman, P. L., Beier, M. E., & Boyle, M. O. (2005). Working Memory and Intelligence: The Same or Different Constructs? *Psychological Bulletin*, *131*(1), 30–60. doi: 10.1037/0033-2909.131.1.30
- (*)Alekseichuk, I., Pabel, S. C., Antal, A., & Paulus, W. (2017). Intrahemispheric theta rhythm desynchronization impairs working memory. *Restor Neurol Neurosci*, *35*(2), 147-158. doi:10.3233/rnn-160714
- (*)Alekseichuk, I., Turi, Z., Amador de Lara, G., Antal, A., & Paulus, W. (2016). Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex. *Curr Biol*, *26*(12), 1513-1521. doi:10.1016/j.cub.2016.04.035
- Antal, A., & Herrmann, C. S. (2016). Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plasticity*, 1–12. doi:10.1155/2016/3616807
- Antal, A., & Paulus, W. (2013). Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*(313), 1–4. doi:10.3389/fnhum.2013.00317
- Aveyard, H. (2019). *Doing a literature review in health and social care: A practical guideline* (4th ed.). Londen: Open University Press.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(11), 417–423. doi:10.1016/S1364-6613(00)01538-2
- Baddeley, A. D., Allen, R. J., & Hitch, G. J. (2011). Binding in visual working memory: The role of the episodic buffer. *Neuropsychologia*, *49*(6), 1393–1400. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.042
- Baddeley, A.D., Hitch, G.J., Working memory. *Psychology of Learning and Motivation*, *8*, 47-89. doi: 10.1016/S0079-7421(08)60452-1
- Beauchene, C., Abaid, N., Moran, R., Diana, R. A., & Leonessa, A. (2016). The Effect of Binaural Beats on Visuospatial Working Memory and Cortical Connectivity. *PLOS ONE*, *11*(11), e0166630. doi: 10.1371/journal.pone.0166630
- (*) Bender, M., Romei, V., & Sauseng, P. (2019). Slow theta tacs of the right parietal cortex enhances contralateral visual working memory capacity. *Brain Topogr*, *32*(3), 477-481. doi:10.1007/s10548-019-00702-2
- Buchsbaum B.R., D'Esposito M. (2008). The search for the phonological store: from loop to convolution. *J. Cogn. Neurosci*, *20*(5), 762–778. doi: 10.1162/jocn.2008.20501.
- Canolty, R.T., Edwards, E., Dalal, S.S., Soltani, M., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Barbaro, N.M., & Knight, R.T. (2006). High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science*, *313*(5793), 1626–1628. doi:10.1126/science.1128115
- Champod, A. S., & Petrides, M. (2010). Dissociation within the frontoparietal network in verbal working memory: A parametric functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, *30*(10), 3849–3856. doi:10.1523/JNEUROSCI.0097-10.2010

- (*) Chander, B. S., Witkowski, M., Braun, C., Robinson, S. E., Born, J., Cohen, L. G., . . . Soekadar, S. R. (2016). tACS phase locking of frontal midline theta oscillations disrupts working memory performance. *Front Cell Neurosci*, *10*, 120. doi:10.3389/fncel.2016.00120
- Chai, W. J., Abd Hamid, A. I. & Abdullah, J. M. (2018). Working memory from the psychological and neurosciences perspectives: A review. *Frontiers in Psychology*, *9*(401), 1–16. doi:10.3389/fpsyg.2018.00401
- Chen, J. M., & Fiez, J. A. (2010). Evaluating models of working memory through the effects of concurrent irrelevant information. *Journal of Experimental Psychology: General*, *139*(1), 117–137. doi:10.1037/a0018200
- Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping*, *25*(4), 409–423. doi:10.1002/hbm.20118
- Courtney, S. M. (2004). Attention and cognitive control as emergent properties of information representation in working memory. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *4*, 501–516. doi:10.3758/CABN.4.4.50
- Conway, A., Cowan, N., Bunting, M., Theriault, D., & Minkoff, S. (2002). A latent variable analysis of working memory capacity, short-term memory capacity, processing speed, and general fluid intelligence. *Intelligence*, *30*(2), 163-183. doi:10.1016/S0160-2896(01)00096-4
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: A reconsideration of mental storage capacity. *The Behavioral and Brain Sciences*, *24*(1), 87-114. doi:10.1017/S0140525X01003922
- Cowan, N. (2010). The Magical Mystery Four. *Current Directions in Psychological Science*, *19*(1), 51–57. doi:10.1177/0963721409359277
- Daniel, T., Katz, J., & Robinson, J. (2016). Delayed match-to-sample in working memory: A BrainMap meta-analysis. *Biological Psychology*, *120*, 10-20. doi:10.1016/j.biopsycho.2016.07.015
- Elbourne, D., Altman, D., Higgins, J., Curtin, F., Worthington, H., & Vail, A. (2002). Meta-analyses involving cross-over trials: Methodological issues. *International Journal of Epidemiology*, *31*(1), 140-149. doi:10.1093/ije/31.1.140
- von Elm, E., Altman, D., Egger, M., Pocock, S., Gøtzsche, P., & Vandembroucke, J. (2008). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, *61*(4), 344-349. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
- Engle, R. W., Tuholski, S. W., Laughlin, J. E., & Conway, A. (1999). Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: A latent-variable approach. *Journal of Experimental Psychology: General*, *128*(3), 309-331. doi:10.1037/0096-3445.128.3.309
- (*) Feurra, M., Galli, G., Pavone, E. F., Rossi, A., & Rossi, S. (2016). Frequency-specific insight into short-term memory capacity. *J Neurophysiol*, *116*(1), 153-158. doi:10.1152/jn.01080.2015
- Hoy, K. E., Bailey, N., Arnold, S., Windsor, K., John, J., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2015). The effect of gamma-tACS on working memory performance in healthy controls. *Brain Cogn*, *101*, 51-56. doi:10.1016/j.bandc.2015.11.002

- Iodice, R., Manganelli, F., & Dubbioso, R. (2017). The therapeutic use of non-invasive brain stimulation in multiple sclerosis – a review. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *35*(5), 497–509. doi:10.3233/rnn-170735
- Jausovec, N., & Jausovec, K. (2014). Increasing working memory capacity with theta transcranial alternating current stimulation (tACS). *Biol Psychol*, *96*, 42-47. doi:10.1016/j.biopsycho.2013.11.006
- Jensen, O., & Colgin, L.L. (2007). Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(7), 267–269. doi:10.1016/j.tics.2007.05.003
- Jensen, O., Spaak, E., & Zumer, J. M. (2019). Human brain oscillations: From physiological mechanisms to analysis and cognition. *Magnetoencephalography*, 1–46. doi:10.1007/978-3-319-62657-4_17-1
- (*) Jones, K. T., Arciniega, H., & Berryhill, M. E. (2019). Replacing tDCS with theta tACS provides selective, but not general WM benefits. *Brain Res*, *1720*, 146324. doi:10.1016/j.brainres.2019.146324
- Jonides, J., Lewis, R. L., Nee, D. E., Lustig, C. A., Berman, M. G., & Moore, K. S. (2008). The mind and brain of short-term memory. *Annual Review of Psychology*, *59*, 193–224. doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093615
- Kabisch, M., Ruckes, C., Seibert-Grafe, M., & Blettner, M. (2011). Randomized controlled trials: Part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, *108*(39), 663-668. doi:10.3238/arztebl.2011.0663
- Karabanov, A. N., Saturnino, G. B., Thielscher, A., & Siebner, H. R. (2019). Can Transcranial Electrical Stimulation Localize Brain Function? *Frontiers in Psychology*, *10*(213). doi:10.3389/fpsyg.2019.00213
- Ke, Y., Wang, N., Du, J., Kong, L., Liu, S., Xu, M., ... Ming, D. (2019). The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on working memory training in healthy young adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*(19), 1–10. doi:10.3389/fnhum.2019.00019
- (*) Kleinert, M. L., Szymanski, C., & Muller, V. (2017). Frequency-unspecific effects of theta-tACS Related to a visuospatial working memory task. *Front Hum Neurosci*, *11*, 367. doi:10.3389/fnhum.2017.00367
- Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2012). Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clin EEG Neurosci*, *43*(3), 192-199. doi:10.1177/1550059412444975
- Lawrence, B. J., Gasson, N., Bucks, R. S., Troeung, L., & Loftus, A. M. (2017). Cognitive training and noninvasive brain stimulation for cognition in parkinson's disease: A meta-analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *31*(7), 597–608. Doi:10.1177/1545968317712468
- Leung, H.-C., Seelig, D., & Gore, J. C. (2004). The effect of memory load on cortical activity in the spatial working memory circuit. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *4*, 553–563. doi:10.3758/CABN.4.4.553
- Lisman, J. E., & Jensen, O. (2013). The theta-gamma neural code. *Neuron*, *77*(6), 1002–1016. doi:10.1016/j.neuron.2013.03.007

- Liu, A., Vöröslakos, M., Kronberg, G., Henin, S., Krause, M. R., Huang, Y., ... Buzsáki, G. (2018). Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nature Communications*, 9(1), 5092. doi:10.1038/s41467-018-07233-7
- Luck, S. & Vogel, E. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, 390(6657), 279-281. doi:10.1038/36846
- Macmillan, N. & Creelman, C. (2005). *Detection theory: A users's guide* (2nd ed.). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Moss, F., Ward L. M., & Sannita, G. (2004). Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review of application. *Clinical Neurophysiology*, 115(2), 267–281. doi:10.1016/j.clinph.2003.09.014
- Nee D.E., Brown J.W., Askren M.K., Berman M.G., Demiralp E, Krawitz A, Jonides J. (2013). A meta-analysis of executive components of working memory. *Cereb. Cortex*, 23(2),264–282. doi: 10.1093/cercor/bhs007
- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C. & Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 114(4), 600-604. doi: 10.1016/S1388-2457(02)00412-1
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633-639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Nitsche, M. A., and Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899-1901. doi:10.1212/wnl.57.10.1899
- Nyberg, L., Marklund, P., Persson, J., Cabeza, R., Forkstam, C., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2003). Common prefrontal activations during working memory, episodic memory, and semantic memory. *Neuropsychologia*, 41(3), 371–377. doi:10.1016/s0028-3932(02)00168-9
- Oberauer, K., Schulze, R., Wilhelm, O., & Süß, H.-M. (2005). Working Memory and Intelligence--Their Correlation and Their Relation: Comment on Ackerman, Beier, and Boyle (2005). *Psychological Bulletin*, 131(1), 61–65. doi: 10.1037/0033-2909.131.1.61
- Olson, I. R., & Berryhill, M. (2009). Some surprising findings on the involvement of the parietal lobe in human memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(2), 155–165. doi: 10.1016/j.nlm.2008.09.006
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 25(1), 46-59. doi:10.1002/hbm.20131
- Pahor, A., & Jausovec, N. (2017). The Effects of Theta and Gamma tACS on Working Memory and Electrophysiology. *Front Hum Neurosci*, 11, 651. doi:10.3389/fnhum.2017.00651
- Palva, J. M., Monto, S., Kulashekhar, S., & Palva, S. (2010). Neuronal synchrony reveals working memory networks and predicts individual memory capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(16), 7580–7585. doi:10.1073/pnas.0913113107

- Pashler, H. (1988). Familiarity and visual change detection. *Attention, Perception & Psychophysics*, *44*, 369–378. doi: 10.3758/bf03210419
- Patel, R., Ashcroft, J., Patel, A., Ashrafian, H., Woods, A. J., Singh, H., ... Leff, D. R. (2019). The impact of transcranial direct current stimulation on upper-limb motor performance in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroscience*, *13*(1213), 1–19. doi:10.3389/fnins.2019.01213
- Phillips, W. (1974). On the distinction between sensory storage and short-term visual memory. *Attention, Perception & Psychophysics*, *16*(2), 283-290. doi:10.3758/BF03203943
- (*) Polania, R., Nitsche, M. A., Korman, C., Batsikadze, G., & Paulus, W. (2012). The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance. *Curr Biol*, *22*(14), 1314-1318. doi:10.1016/j.cub.2012.05.021
- (*) Rohner, F., Breitling, C., Rufener, K. S., Heinze, H. J., Hinrichs, H., Krauel, K., & Sweeney-Reed, C. M. (2018). Modulation of working memory using transcranial electrical stimulation: A direct comparison between tACS and tDCS. *Front Neurosci*, *12*, 761. doi:10.3389/fnins.2018.00761
- Rouder, J., Morey, D., Morey, C. & Cowan, N. (2011) How to measure working memory capacity in the change detection paradigm. *Psychonomic Bulletin & Review*, *18*(2), 324-330. doi:10.3758/s13423-011-0055-3
- Roux, F., & Uhlhaas, P. J. (2014). Working memory and neural oscillations: Alpha–gamma versus theta–gamma codes for distinct WM information? *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(1), 16–25. doi:10.1016/j.tics.2013.10.010
- Sauseng, P., Griesmayr, B., Freunberger, R., & Klimesch, W. (2010). Control mechanisms in working memory: A possible function of EEG theta oscillations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(7), 1015–1022. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.12.006.
- Scholten, R. J. P. M., Offringa M., Assendelft, W. J. J. (2014). *Inleiding in evidence based-medicine* (4e ed.). Amsterdam: Bohn Stafleu van Loghum.
- Schulz, R., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2013). Non-invasive brain stimulation in neurological diseases. *Neuropharmacology*, *64*, 579–587. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.05.016
- van Steenburgh, J. J., Varvaris, M., Schretlen, D. J., Vannorsdall, T. D., & Gordon, B. (2017). Balanced bifrontal transcranial direct current stimulation enhances working memory in adults with high-functioning autism: a sham-controlled crossover study. *Molecular Autism*, *8*(1). doi: 10.1186/s13229-017-0152-x
- (*) Tseng, P., Lu, K. C., & Juan, C. H. (2018). The critical role of phase difference in theta oscillation between bilateral parietal cortices for visuospatial working memory. *Sci Rep*, *8*(1), 349. doi:10.1038/s41598-017-18449-w
- Turi, Z., Ambrus, G. G., Ho, K.-A., Sengupta, T., Paulus, W., & Antal, A. (2014). When Size Matters: Large Electrodes Induce Greater Stimulation-related Cutaneous Discomfort Than Smaller Electrodes at Equivalent Current Density. *Brain Stimulation*, *7*(3), 460–467. doi:10.1016/j.brs.2014.01.059
- Veltman, D. J., Rombouts, S. A., & Dolan, R. J. (2003). Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: An fMRI study. *Neuroimage*, *18*, 247–256. doi:10.1016/s1053-8119(02)00049-6

- Vicario, C. M., Salehinejad, M. A., Felmingham, K., Martino, G., & Nitsche, M. A. (2019). A systematic review on the therapeutic effectiveness of non-invasive brain stimulation for the treatment of anxiety disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *96*, 219–231. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.12.012
- (*) Violante, I. R., Li, L. M., Carmichael, D. W., Lorenz, R., Leech, R., Hampshire, A., . . . Sharp, D. J. (2017). Externally induced frontoparietal synchronization modulates network dynamics and enhances working memory performance. *Elife*, *6*. doi:10.7554/eLife.22001
- (*) Vosskuhl, J., Huster, R. J., & Herrmann, C. S. (2015). Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation. *Front Hum Neurosci*, *9*, 257. doi:10.3389/fnhum.2015.00257
- Wagenmakers, E.-J., van der Maas, H. L. J., Dolan, C. V., & Grasman, R. P. P. P. (2008). EZ does it! Extensions of the EZ-diffusion model. *Psychonomic Bulletin & Review*, *15*(6), 1229–1235. doi:10.3758/pbr.15.6.1229
- (*) Wolinski, N., Cooper, N. R., Sauseng, P., & Romei, V. (2018). The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity. *PLoS Biol*, *16*(3), e2005348. doi:10.1371/journal.pbio.2005348
- Xu, Y., Qiu, Z., Zhu, J., Liu, J., Wu, J., Tao, J., & Chen, L. (2019). The modulation effect of non-invasive brain stimulation on cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neuroscience*, *20*(1), 1–11. doi:10.1186/s12868-018-0484-2
- Zarahn, E., Rakitin, B., Abela, D., Flynn, J., & Stern, Y. (2005). Positive evidence against human hippocampal involvement in working memory maintenance of familiar stimuli. *Cerebral Cortex*, *15*, 303–316. doi:10.1093/cercor/bhh132
- Zimmerman, M., & Hummel, F. C. (2010). Non-Invasive Brain Stimulation: Enhancing Motor and Cognitive Functions In Healthy Old Subjects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *2*(149), 1–12. doi:10.3389/fnagi.2010.00149

8 Bijlagen literatuurstudie

8.1 Bijlage 1: Emailcontact met de auteurs van de geïnccludeerde studies

(indien de vragen van de reviewers duidelijk in het antwoord van de auteur vermeld stonden werd de email die de reviewers verzonden hadden niet bijgevoegd)

Re: Paper: tACS Phase Locking of FMT Oscillations Disrupts Working Memory Performance



Bankim Chander <bankimchander@gmail.com>
15/07/2020 16:00

Aan: katrijn.meeuwissen@student.uhasselt.be; Hannelore Vos (via Google Drive) CC: Surjo Soekadar

Dear Katrijn and Hannelore,

Thank you for considering our work for the review article. Below you can find point by point responses to your questions.

- How did you recruit participants for your study?

The participants were recruited by word of mouth. We asked colleagues and friends usually consisting of the students and the employees of the university of Tuebingen. We would usually describe the experimental protocol to the participants and if they agree, then they were included in the study.

- Group A received tACS during the whole duration of block 2. Does this mean tACS was applied both offline (2 min in a task free state) and online during the 2 min execution of the 2-back task? So total stimulation duration was 4 minutes for tACS?

The participants received tACS for the entire duration of the block which includes the task free and 2-back task condition.

In case you have any further questions, you are most welcome to contact us.

Best wishes,
Bankim

Re: Paper: tACS Phase Locking of FMT Oscillations Disrupts Working Memory Performance



Bankim Chander <bankimchander@gmail.com>
16/07/2020 12:54

Aan: Katrijn Meeuwissen

Hello Katrijn,

Sure, see the response below.

- Were there any drop-outs during the study?

No, there were no dropouts. All participants reported that they were healthy and since the total experiment duration was around 30 minutes, nobody dropped out during the experiment. We did have to stop on 2 occasions due to technical difficulties but I would not consider that as a dropout. Infact, we were unable to

- Did both groups contain 10 participants?

Yes both groups had 19 participants.

If you have any further questions, you are most welcome to contact me.

Best wishes,
Bankim

Bankim Subhash Chander, PhD

Dear Mr. Jones,

We are contacting you regarding your paper 'Replacing tDCS with theta tDCS provides selective, but no general WM benefits' – Brain Research (2019). We are two master students from the faculty of Rehabilitation Sciences and Physiotherapy at Hasselt University in Belgium. In the context of our master's thesis under supervision of Prof. Dr. Raf Meesen, we are currently writing a systematic review on *the effects of tACS on working memory in healthy adults*. We are interested in including your paper in our review, but we would need some additional information regarding study design and methodology. Can you help us with the following questions?

1. How did you recruit participants for your study and what were the inclusion and exclusion criteria when selecting them?
2. How did you check if the participants were able to distinguish between the stimulation condition and the sham condition?
3. Is the given stimulation intensity of 1 mA used during tACS expressed as peak-to-peak intensity or peak-to-baseline intensity?
4. What was the stimulation frequency in the sham condition (for 20 seconds)?
5. What was the total duration of the 3-back tasks during stimulation? Did stimulation end after participants finished the tasks?
6. Can you confirm that after exclusion and drop-out, you analyzed data from 26 participants in experiment 1 and 36 participants in experiment 2?

Thank you in advance. We are looking forward to your reply.

Kind regards,

Meeuwissen Katrijn
Vos Hannelore

Re: Paper: Replacing tDCS with theta tDCS provides selective, but no general WM benefits



Kevin Jones <kevjones22@gmail.com>
21/07/2020 19:56

Aan: katrijn.meeuwissen@student.uhasselt.be

Hi thanks for the interest. I will answer these below to the best of my knowledge since it has been a few years:

1. They were recruited from undergraduate courses, fliers hung up to recruit students, and graduate students in other labs in the building. People could participate if you they never had any sort of serious brain injury (stroke, seizure, serious head injury) or were not on certain medications (anti-seizure, sedative, anti-psychotic).
2. Participants filled out a post stimulation survey for side effects but were not directly asked about their stimulation conditions, no one was aware of what frequencies or that there was a sham besides myself and Dr. Berryhill.
3. Good question, I am pretty sure it is peak to peak but it is whatever the standard was on the NeuroConn device. I haven't used those in a few years so I would need to see the manual.
4. Sham received the 7 Hz frequency briefly
5. The task and stimulation were the same length in time.
6. Yeah that looks to be correct looking back at my data sheet.

Let me know if you had any further questions.

Re: Paper: Frequency-Unspecific Effects of Theta-tACS Related to a Visuospatial Working Memory Task



Maria Kleinert <maria-kleinert@hotmail.de>

18/07/2020 9:54

Aan: Katrijn Meeuwissen CC: Müller, Viktor

Von: <katrijn.meeuwissen@student.uhasselt.be>

Betreff: Paper: Frequency-Unspecific Effects of Theta-tACS Related to a Visuospatial Working Memory Task

Datum: 17. Juli 2020 um 22:35:27 MESZ

An: "vmueller@mpib-berlin.mpg.de" <vmueller@mpib-berlin.mpg.de>

Dear Mr. Müller,

We are contacting you regarding your paper 'Frequency-Unspecific Effects of Theta-tACS Related to a Visuospatial Working Memory Task' -Frontiers in Human Neuroscience (2017). We are two master students from the faculty of Rehabilitation Sciences and Physiotherapy at Hasselt University in Belgium. In the context of our master's thesis under supervision of Prof. Dr. Raf Meesen, we are currently writing a systematic review on *the effects of tACS on working memory in healthy adults*. We are interested in including your paper in our review, but we would need some additional information regarding study design and methodology. Can you help us with the following questions?

1. How did you recruit participants for your study?
2. Were there any drop-outs during the study?

Thank you in advance. We are looking forward to your reply.

Kind regards,

Meeuwissen Katrijn
Vos Hannelore

Dear Mrs. Meeuwissen, dear Mrs. Vos,

Thank you very much for regarding our study for your review.

As for your questions:

1. For recruitment we used the MPI participant database.

We randomly called participants within the age range of 20-29 years via phone and asked them about their interest and availability.

After, we walked them through a screening question catalogue which included possible exclusion criteria for the study (as mentioned in the paper):

"Sample exclusion criteria included: left-handedness, age below 20 or above 29 years, history of severe medical and/or psychiatric conditions, pharmacological treatment with centrally acting drugs, non-removable metal parts of the head or implanted electronic devices, acute infection/discomfort. Furthermore, to ensure experimental blinding, only subjects being naive to transcranial electrical stimulation methods were included"

Participants who met any of the criteria were excluded.

2. Yes there were 2 drop outs throughout the study. In both cases due to inability to follow through with all three experimental sessions.

I hope having answered your questions.

If you need any further information, don't hesitate to contact us.

Best regards,

Maria Kleinert

From: "katrijn.meeuwissen@student.uhasselt.be" <katrijn.meeuwissen@student.uhasselt.be>
Date: Monday, 20 July 2020 at 16:12
To: "Ribeiro Violante, Ines" <i.violante@imperial.ac.uk>
Subject: Paper: Externally induced frontoparietal synchronization modulates network dynamics and enhances working memory performance

This email from katrijn.meeuwissen@student.uhasselt.be originates from outside Imperial. Do not click on links and attachments unless you recognise the sender. If you trust the sender, add them to your [safe senders list](#) to disable email stamping for this address.

Dear Ms. Violante,

We are contacting you regarding your paper 'Externally induced frontoparietal synchronization modulates network dynamics and enhances working memory performance' – eLife (2017). We are two master students from the faculty of Rehabilitation Sciences and Physiotherapy at Hasselt University in Belgium. In the context of our master's thesis under supervision of Prof. Dr. Raf Meesen, we are currently writing a systematic review on *the effects of tACS on working memory in healthy adults*. We are interested in including your paper in our review, but we would need some additional information regarding study design and methodology. Can you help us with the following questions?

1. How did you recruit participants for your study and what were the inclusion and exclusion criteria when selecting them?
2. What was the surface area of the donut-shaped electrodes? Or what was the current density?

Thank you in advance. We are looking forward to your reply.

Kind regards,

Meeuwissen Katrijn
Vos Hannelore

Van: [Ribeiro Violante, Ines](#)

Verzonden: maandag 20 juli 2020 18:53

Aan: katrijn.meeuwissen@student.uhasselt.be

Onderwerp: Re: Paper: Externally induced frontoparietal synchronization modulates network dynamics and enhances working memory performance

Dear Katrijn and Hannelore,

Here are the answer to your questions:

1. **Recruitment:** university mailing lists and word of mouth.
Inclusion criteria: Healthy female and male participants aged 18-50 years. The participant can read and understand the consent form and is able to give consent.
Exclusion criteria: Inability to follow instructions or complete tasks pertaining to the experiment as a result of severe cognitive deficits or language barriers.
Inability to give informed consent. Pregnancy. Severe scalp skin lesions (i.e. razor nicks, wounds that have not healed, recent scar tissue, broken skin, etc.). Acute or chronic disorders (cardio-vascular, respiratory, neurologic, psychiatric). Craniotomy or other acute neurosurgical intervention. Metal implants in the upper part of body (e.g., intracerebral vascular clip) or any electrically, magnetically or mechanically activated implant (e.g., cardiac pacemaker) or any other contraindications to MRI scanning. The participant is taking or is likely to start medication that may interfere with cognition during the course of their participation in the study (i.e., antidepressants, neuroleptics)
2. Surface area was area: 15 cm²

Good luck with your systematic review.

Best wishes,

Ines

1 Inleiding

Het Multicomponent model dat bijna 50 jaar geleden door Baddeley en Hitch (1974) geïntroduceerd werd, wordt tot op de dag van vandaag nog altijd gebruikt als leidraad bij onderzoeken naar het werkgeheugen. Dit model stelt dat het vrij simplistische kortetermijngeheugen enkel instaat om informatie vast te houden over een korte tijd (minuten, uren, dagen). Daarnaast bestaat er een tweede systeem, het werkgeheugen, dat naast het opslaan ook informatie kan manipuleren. Het werkgeheugen bestaat uit drie subsystemen: de phonological loop, de visuospatial sketchpad en het central executive, die de wisselwerking tussen de andere twee systemen reguleert. Ongeveer 40 jaar later hebben de auteurs hier een vierde systeem aan toegevoegd de episodische buffer. Dit systeem laat een interactie toe tussen de drie andere systemen en het langetermijngeheugen (Baddeley, Allen, & Hitch 2011).

Cognitieve dysfuncties zijn een veelvoorkomend probleem in tal van populaties. Het werkgeheugen takelt af doorheen de levensjaren (Hedden & Gabrieli, 2004). Nissim et al. (2017) vond een verband tussen de afname van hersenstructuur in de frontale cortex en verminderde prestaties op de 2-back task bij 70-jarigen. In de studie van Rieck, Rodrigue, Boylan, Kennedy (2017) werd de hersenactiviteit gemeten tijdens een taak met drie moeilijkheidsgraden. De activiteit was lager in de oudere groep (55-69 jaar) dan in de jongere groep (35-55 jaar) bij een hoge moeilijkheidsgraad. Een hogere cognitieve belasting leidde dus tot minder hersenactiviteit bij een hogere leeftijd. Niet enkel de leeftijd kan een negatieve impact hebben op het werkgeheugen. Bij verschillende psychische en neurologische aandoeningen zijn er verminderde cognitieve functies waargenomen. Balderston et al. (2017) vond een verminderde activatie van de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) bij personen met een angststoornis. In de studie van Kollndorfer et al. (2013) werden er bij multiple sclerose patiënten andere werkgeheugennetwerken geactiveerd. De linker ventrolaterale prefrontale cortex en de rechter premotorische cortex toonden hier voornamelijk activiteit. Bij de gezonde proefpersonen situeerde de activiteit zich voornamelijk in de DLPFC en in de rechter ventrolaterale prefrontale cortex.

Tot op heden blijft het behandelen van dysfuncties van het werkgeheugen moeilijk en interventies tonen vaak maar beperkte positieve resultaten. De positieve effecten van

cognitieve training, de meest gebruikte interventie tot nu toe, zijn worden vaak pas bereikt na langdurig intensief oefenen. Een recente meta-analyse over cognitieve training bij dementie vond kleine tot matige effecten van cognitieve training op de globale cognitie. Er werden ook positieve effecten gevonden op het werkgeheugen, maar de kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag (Bahar-Fuchs, Martyr, Goh, Sabates & Clare, 2019).

Transcranial alternating current stimulation (tACS), een recent type van niet-invasieve hersenstimulatie is mogelijk een interessant toepassing voor deze problematiek. Het toedienen van tACS, eventueel gecombineerd met geheugentraining, zou voor verbetering in werkgeheugencapaciteit kunnen zorgen. Transcranial alternating current stimulation is een interessante techniek, omdat het een makkelijk toe te passen en goedkope interventie is waarbij er op relatief korte tijd positieve resultaten bekomen worden (Liu et al., 2018; Röhner et al., 2018).

Er is nog weinig duidelijkheid omtrent de stimulatiegebieden en stimulatieparameters die zorgen voor een optimale verbetering van de werkgeheugencapaciteit. De resultaten van onderzoeken die tot nu toe werden uitgevoerd tonen uiteenlopende effecten.

2 Doel onderzoek

2.1 Onderzoeksvragen

In welke mate zorgt synchronisatie van het frontopariëtale netwerk met thèta-tACS voor een positief effect op het visuospatieel werkgeheugen bij gezonde volwassenen?

2.2 Hypothesen

Synchronisatie met thèta-tACS zorgt voor een significante verbeteringen op het visuospatieel werkgeheugen ten opzichte van *sham*.

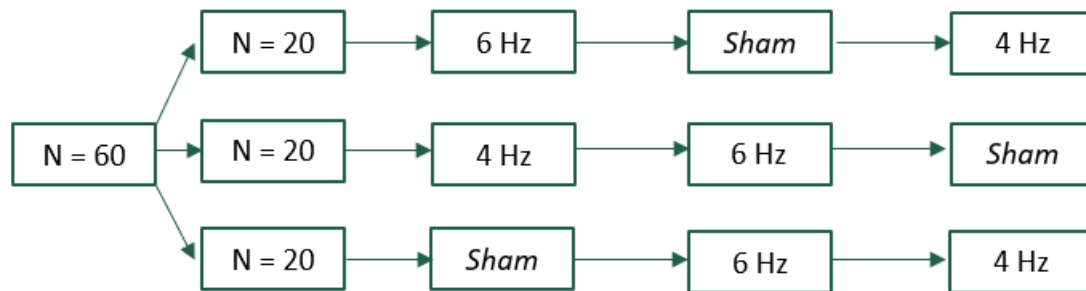
Synchronisatie met 6 Hz zorgt voor een significante verbetering ten opzichte van 4 Hz en *sham*.

Synchronisatie met 4 Hz zorgt voor een significante verbetering ten opzichte van *sham*.

3 Methode

3.1 Onderzoeksdesign

Gerandomiseerde placebo-gecontroleerde dubbelblinde studie met een *cross-over* design. 60 participanten worden gerandomiseerd toegewezen aan 3 groepen. Elke groep overloopt drie *counterbalanced* sessies met minimum zeven dagen tussen de opeenvolgende sessies.



Figuur 1: voorstelling counterbalanced cross-over studiedesign

3.2 Participanten

3.2.1 Inclusiecriteria

- (i) Gezonde volwassenen tussen 19 en 55 jaar oud
- (ii) Volwassenen met normale of gecorrigeerde visus (vb. bril)

3.2.2 Exclusiecriteria

- (iii) Neurologische, psychiatrische of cognitieve aandoeningen
- (iv) Historiek van hersenschade of schedelbreuk
- (v) Metalen implantaten in hoofd of nek
- (i) Epilepsie
- (ii) Medicatie die een werking heeft op het centrale zenuwstelsel
- (iii) Alcohol- of drugsverslaving
- (iv) Zwangerschap

3.2.3 Rekrutering

De proefpersonen worden gerekruteerd aan de hand van het uitdelen en ophangen van flyers op de universitaire campus in Hasselt en Diepenbeek. Verder werd er ook via sociale media een oproep gedaan. Onderzoekers kunnen daarnaast vrienden, familie en kennissen aansporen om mee te doen aan het onderzoek.

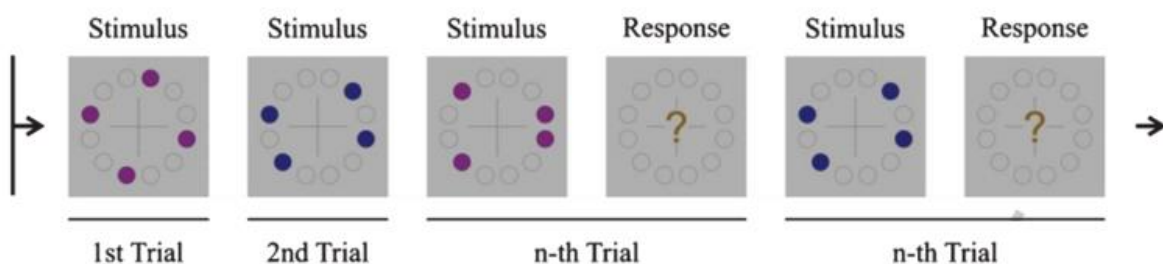
3.3 Medische ethiek

Het protocol moet goedgekeurd worden door het Comité voor Medische Ethiek UHasselt. Proefpersonen dienen een *informed consent* te ondertekenen alvorens aan het onderzoek deel te nemen. Waarin het verloop van de experimenten en de risico's die hier aan verbonden zijn worden beschreven. De proefpersonen mogen op elk gegeven moment hun deelname aan het onderzoek stoppen.

3.4 Interventie

Transcranial alternating current stimulation (tACS) wordt toegediend met behulp van TEN20 geleidingspasta en twee rubberen elektrodes (5cm x 5 cm; Neuroconn Stimulator). De elektrodeplaatsing is volgens het 10-20 EEG-systeem, de eerste elektrode wordt geplaatst op F4 en de tweede op P4. Volgens de resultaten die bekomen werden uit het literatuuronderzoek van Meeuwissen en Vos (2020) wordt er gestimuleerd met een thèta-frequentie van 4 Hz, 6 Hz of *sham*. De impedantie wordt onder 10 kΩ gehouden. Een fade-in/fade-out periode van 15 seconden wordt toegepast een het begin en einde van elke sessie, volgens de *sham*-procedure. De intensiteit werd vastgelegd op 1 mA (*peak-to-peak*) en de totale duur van de stimulatie was gelijk aan de totale duur van de werkgeheugentaak, 15 minuten.

Het protocol voor de *visuo-spatial 2-back task* werd overgenomen uit Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017). De proefpersonen voeren elke sessie 3 blokken uit van 5 minuten met 1 minuut pauze tussen de blokken. Per *trail* is er een stimulus en responsperiode, elke stimulus bestaat uit 4 stippen verspreid over het scherm. De kleuren van de stippen veranderen in elke trail. De proefpersonen moeten in de responsperiode op de 'ja' knop drukken, wanneer de stimuluslocaties overeen komen met die van twee *trails* eerder. Er wordt op de 'nee' knop gedrukt wanneer de stimulus niet overeen komt.



Figuur 2: voorstelling *visuo-spatial 2-back task* overgenomen van Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017).

3.5 Uitkomstmaten

3.5.1 Primaire uitkomstmaten

Als primaire uitkomstmaat wordt *d prime* (d') gemeten, hiermee wordt het vermogen onderzocht van een persoon om te *discrimineren* tussen twee verschillende stimuli en hoe accuraat dit gebeurt. Deze uitkomstmaat is afgeleid van de *change detection theory*. Men kan op twee manieren een juiste respons geven: je hebt de correcte 'ja' responsen bij een *match*, de *hits*, en de 'nee' responsen bij een *non-match*, de *correct rejections*. Daarnaast kan een persoon op twee verschillende manieren fouten maken tijdens de taak. Hij of zij kan een *match* mislopen en deze foutief aanzien voor een *non-match*, ook wel de *miss* genoemd. Of men beschouwt een *non-match* als een *match*, dan spreken we van *false alarm*. Er wordt dan 'ja' als respons gegeven terwijl er geen *match* is tussen de stimulus die getoond wordt en de stimulus die één, twee of drie trials eerder verscheen. Hiervan worden twee getallen afgeleid. Enerzijds de *hit rate* (H), de proportie *matches* waarop de proefpersoon 'ja' antwoordde, en anderzijds de *false alarm rate* (F) om de proportie *non-matches* aan te duiden waarop de proefpersoon foutief 'ja' antwoordde (Macmillan & Creelman, 2005).

Een functie van deze *hit rate* en *false alarm* die probeert om het vermogen tot discrimineren te weerspiegelen, wordt een *sensitiviteitsmeting* of *-index* genoemd. De meest gebruikte meting hiervoor is *d prime* (d') en wordt gedefinieerd in termen van z :

$$d' = z(H) - z(F)$$

De z -transformatie zet de *hit rate* en *false alarm rate* om in een z -score volgens de standaardnormale verdeling. Hierdoor treedt er geen response bias op als er sprake is van een ongelijk aantal *match* en *non-match*. Hoe hoger *d prime*, hoe beter de proefpersoon presteert en dus hoe hoger de sensitiviteit (Macmillan & Creelman, 2005).

3.5.2 Secundaire uitkomstmaten

Als tweede uitkomst wordt de reactietijd gemeten voor het bepalen van de werkgeheugenprestatie.

3.6 Data-analyse

Een *mixel model* zal gebruikt worden om de statistische analyse uit te voeren. De afhankelijke variabelen *d prime* en reactietijd dienen als *between-subject factors*. De stimulatiecondities

sham, 4 Hz en 6 Hz tACS zijn de categorische, onafhankelijke variabelen. Dit zijn de *within-subject factors*. Er wordt gestreefd naar een onderscheidingsvermogen van 80% het significantieniveau om te verwerpen is 0,05.

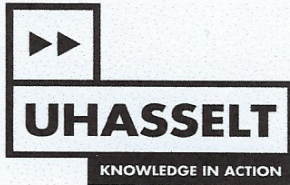
4 Time planning

Het experiment zal lopen van november 2020 tot april 2021.

5 Referentielijst

- Alekseichuk, I., Pabel, S. C., Antal, A., & Paulus, W. (2017). Intrahemispheric theta rhythm desynchronization impairs working memory. *Restor Neurol Neurosci*, 35(2), 147-158. doi:10.3233/rnn-160714
- Bahar-Fuchs, A., Martyr, A., Goh, A. M., Sabates, J., & Clare, L. (2019). Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD013069. doi: 10.1002/14651858.CD013069.pub2 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013069.pub2>
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(2), 87–96. doi:10.1038/nrn1323
- Kollndorfer, K., Krajnik, J., Woitek, R., Freiherr, J., Prayer, D., & Schöpf, V. (2013). Altered likelihood of brain activation in attention and working memory networks in patients with multiple sclerosis: An ALE meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2699–2708. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.09.005
- Liu, A., Vöröslakos, M., Kronberg, G., Henin, S., Krause, M. R., Huang, Y., ... Buzsáki, G. (2018). Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nature Communications*, 9(1), 5092. doi:10.1038/s41467-018-07233-7
- Macmillan, N. & Creelman, C. (2005). *Detection theory: A users's guide* (2nd ed.). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Nissim N. R., O'Shea A. M., Bryant V., Porges E. C., Cohen R., Woods A. J. (2017). Frontal structural neural correlates of working memory performance in older adults. *Front. Aging Neurosci.* 8:328. doi:10.3389/fnagi.2016.00328
- Rieck, J. R., Rodrigue, K. M., Boylan, M. A., & Kennedy, K. M. (2017). Age-related reduction of BOLD modulation to cognitive difficulty predicts poorer task accuracy and poorer fluid reasoning ability. *NeuroImage*, 147, 262–271. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.12.022
- Rohner, F., Breitling, C., Rufener, K. S., Heinze, H. J., Hinrichs, H., Krauel, K., & Sweeney-Reed, C. M. (2018). Modulation of working memory using transcranial electrical stimulation: A direct comparison between tACS and tDCS. *Front Neurosci*, 12, 761. doi:10.3389/fnins.2018.00761

7 Bijlagen onderzoeksprotocol



Inschrijvingsformulier verdediging masterproef academiejaar 2019-2020,
Registration form jury Master's thesis academic year 2019-2020,

GEGEVENS STUDENT - INFORMATION STUDENT

Faculteit/School: **Faculteit Revalidatiewetenschappen**
Faculty/School: **Rehabilitation Sciences**

Stamnummer + naam: **1540118 Vos Hannelore**
Student number + name

Opleiding/Programme: **1 ma revalid. wet. & kine**

INSTRUCTIES - INSTRUCTIONS

Neem onderstaande informatie grondig door.

Print dit document en vul het aan met DRUKLETTERS.

In tijden van van online onderwijs door COVID-19 verstuur je het document (scan of leesbare foto) ingevuld via mail naar je promotor. Je promotor bezorgt het aan de juiste dienst voor verdere afhandeling.

Vul luik A aan. Bezorg het formulier aan je promotoren voor de aanvullingen in luik B. Zorg dat het formulier ondertekend en gedateerd wordt door jezelf en je promotoren in luik D en dien het in bij de juiste dienst volgens de afspraken in jouw opleiding.

Zonder dit inschrijvingsformulier krijg je geen toegang tot upload/verdediging van je masterproef.

Please read the information below carefully.

Print this document and complete it by hand writing, using CAPITAL LETTERS.

In times of COVID-19 and during the online courses you send the document (scan or readable photo) by email to your supervisor. Your supervisor delivers the document to the appropriate department.

Fill out part A. Send the form to your supervisors for the additions in part B. Make sure that the form is signed and dated by yourself and your supervisors in part D and submit it to the appropriate department in accordance with the agreements in your study programme.

Without this registration form, you will not have access to the upload/defense of your master's thesis.

LUIK A - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE STUDENT

PART A - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT

Titel van Masterproef/Title of Master's thesis: **HET EFFECT VAN ONLINE LACS OP HET WERK-
GEHEUGEN BIJ GEZONDE VOLWASSENEN: EEN
SYSTEMATISCHE REVIEW**

behouden - keep

wijzigen - change to:

/:

behouden - *keep*

wijzigen - *change to:*

In geval van samenwerking tussen studenten, naam van de medestudent(en)/*In case of group work, name of fellow student(s):*

behouden - *keep* NEEUWISSEN KATRIJN

wijzigen - *change to:*

LUIK B - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE PROMOTOR(EN)
PART B - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE SUPERVISOR(S)

Wijziging gegevens masterproef in luik A/*Change information Master's thesis in part A:*

goedgekeurd - *approved*

goedgekeurd mits wijziging van - *approved if modification of:*

Scriptie/*Thesis:*

openbaar (beschikbaar in de document server van de universiteit)- *public (available in document server of university)*

vertrouwelijk (niet beschikbaar in de document server van de universiteit) - *confidential (not available in document server of university)*

Juryverdediging/*Jury Defense:*

De promotor(en) geeft (geven) de student(en) het niet-bindend advies om de bovenvermelde masterproef in de bovenvermelde periode/*The supervisor(s) give(s) the student(s) the non-binding advice:*

te verdedigen/*to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time*

de verdediging is openbaar/*in public*

de verdediging is niet openbaar/*not in public*

niet te verdedigen/*not to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time*

LUIK C - OPTIONEEL - IN TE VULLEN DOOR STUDENT, alleen als hij luik B wil overrulen
PART C - OPTIONAL - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT, only if he wants to overrule part B

In tegenstelling tot het niet-bindend advies van de promotor(en) wenst de student de bovenvermelde masterproef in de bovenvermelde periode/*In contrast to the non-binding advice put forward by the supervisor(s), the student wishes:*

niet te verdedigen/*not to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time*

te verdedigen/*to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time*

LUIK D - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE STUDENT EN DE PROMOTOR(EN)
PART D - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT AND THE SUPERVISOR(S)

Datum en handtekening student(en)
Date and signature student(s)

15/08/20



Datum en handtekening promotor(en)
Date and signature supervisor(s)

↶ Beantwoorden ↷ Allen beantwoorden → Doorsturen 📁 Archiveren ⋮

Re: MP



Raf MEESEN <raf.meesen@uhasselt.be>

10:03



Aan: Katrijn Meeuwissen; Vicky VANHILLE; Hannelore Vos

VOOR AKKOORD

Op vr 14 aug. 2020 om 16:38 schreef <katrijn.meeuwissen@student.uhasselt.be>:

Beste meneer Meesen,

In bijlage vindt u het inschrijvingsformulier voor de verdediging van masterproef van mij en van mijn medestudent Hannelore Vos.

Verder hebben we ook het voortgangsformulier toegevoegd en het zelfevaluatieformulier.

Met vriendelijke groeten,

Meeuwissen Katrijn

www.uhasselt.be

Campus Hasselt | Martelarenlaan 42 | BE-3500 Hasselt
Campus Diepenbeek | Agoralaan gebouw D | BE-3590 Diepenbeek
T + 32(0)11 26 81 11 | E-mail: info@uhasselt.be



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

VOORTGANGSFOMULIER WETENSCHAPPELIJKE STAGE DEEL 1

DATUM	INHOUD OVERLEG	HANDTEKENINGEN
17/05/2020	Meeting met team Pitch over onderzoeksvraag, onderzoeksstrategie en kwaliteitsbeoordeling	Promotor: Copromotor/begeleider: Student(e): Student(e):
20/04/2020	Mail Vragen over het al dan niet includeren van bepaalde studies	Promotor: Copromotor/begeleider: Student(e): Student(e):
08/05/2020	Videocall Besluit om MP 1 in 2 ^e zitting in te dienen	Promotor: Copromotor/begeleider: Student(e): Student(e):
13/07/2020	Meeting Overlopen van data-extractie en overleg over aanpassingen hieraan	Promotor: Copromotor/begeleider: Student(e): Student(e):
20/07/2020	Mail Vragen over de oppuntstelling van de kwaliteitsbeoordeling en over het vergelijken van studies	Promotor: Copromotor/begeleider: Student(e): Student(e):
29/07/2020	Videocall Overlopen van eerste draft: methodesectie en resultaten van de kwaliteitsbeoordeling	Promotor: Copromotor/begeleider: Student(e): Student(e):
11/08/2020	Mail Feedback op tweede draft: situering, inleiding en resultaten van de data-extractie	Promotor: Copromotor/begeleider: Student(e): Student(e):
12/08/2020	Videocall Tweede draft overlopen en tips voor het schrijven van discussie en protocol	Promotor: Copromotor/begeleider: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor/begeleider: Student(e): Student(e):
	Niet-bindend advies: De promotor verleent hierbij het advies om de masterproef WEL/NIET te verdedigen.	Promotor: Copromotor/begeleider: Student(e): Student(e):

BEOORDELING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE STAGE-DEEL 1

Wetenschappelijke stage deel 1 (Masterproef deel 1- MP1) van de Master of Science in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie bestaat uit **twee delen**:

- 1) De literatuurstudie volgens een welomschreven methodiek.
- 2) Het opstellen van het onderzoeksprotocol ter voorbereiding van masterproef deel 2.

Omschrijving van de **evaluatie**:

- 1) 80% van het eindcijfer wordt door de promotor in samenspraak met de copromotor gegeven op grond het product en van het proces dat de student doorliep om de MP1 te realiseren, met name het zelfstandig uitvoeren van de literatuurstudie en het zelfstandig opstellen van het onderzoeksprotocol, alsook de kwaliteit van academisch schrijven.
- 2) 20% van het eindcijfer wordt door de interne jury gegeven op grond van het ingeleverde product en de mondelinge presentatie waarin de student zijn/haar proces toelicht.

In de beoordeling dient onderscheid gemaakt te worden tussen studenten die, in samenspraak met de promotor, een nieuw onderzoek uitwerkten en studenten die instapten in een lopend onderzoek of zich baseren op voorgaande masterproeven of onderzoeksprojecten. Van deze laatste worden bijkomende inspanningen verwacht zoals bv. het bijsturen van de eerder geformuleerde onderzoeksvraag, de kritische reflectie over het onderzoeksdesign, het uitvoeren van een pilotexperiment.

Beoordelingskader:

Beoordelingskader: criteria op 20	
18-20	Excellente modelmasterproef
16-17	Zeer goede masterproef
14-15	Goede masterproef
12-13	Voldoende masterproef
10-11	Zwakke masterproef
≤ 9	Onvoldoende masterproef die niet aan de minimumnormen voldoet

ZELFEVALUATIERAPPORT

Onderstaand zelfevaluatie rapport is een hulpmiddel om je wetenschappelijke stage - deel 1 zelfstandig te organiseren. Bepaal zelf je deadlines, evalueer en reflecteer over je werkwijze en over de diepgang van je werk. Check de deadlines regelmatig. Toets ze eventueel af bij je (co)promotor. Succes!

ZELFEVALUATIERAPPORT

WETENSCHAPPELIJKE STAGE - DEEL 1

RWK

LITERATUURSTUDIE	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
De belangrijkste concepten en conceptuele kaders van het onderzoeksdomein uitdiepen en verwerken	17/07/2020	05/08/2020	Veel info om te verwerken, moeilijk kiezen wat we juist wilden vertellen
De belangrijkste informatie opzoeken als inleiding op de onderzoeksvraag van de literatuurstudie	27/07/2020	05/08/2020	Zeer lastig onderdeel
De opzoekbare onderzoeksvraag identificeren en helder formuleren in functie van de literatuurstudie	17/02/2020	16/02/2020	Lang moeten zoeken naar een OZ-vraag waar voldoende literatuur rond te vinden was
De zoekstrategie op systematische wijze uitvoeren in relevante databanken	17/02/2020	16/02/2020	Goed verlopen, pitch gehaald!
De kwaliteitsbeoordeling van de artikels diepgaand uitvoeren	30/04/2020	01/08/2020	Begin mei: besluit om in 2^e zit in te dienen wegens tijd tekort
De data-extractie grondig uitvoeren	13/08/2020	27/08/2020	Na feedback 13/08 nog verder uitgewerkt en verfijnd
De bevindingen integreren tot een synthese	15/08/2020	17/08/2020	

ONDERZOEKSPROTOCOL	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
De onderzoeksvraag in functie van het onderzoeksprotocol identificeren	12/08/2020	17/08/2020	
Het onderzoeksdesign bepalen en/of kritisch reflecteren over bestaande onderzoeksdesign	12/08/2020	17/08/2020	
De methodesectie (participanten, interventie, uitkomstmaten, data-analyse) uitwerken	12/08/2020	17/08/2020	

ACADEMISCHE SCHRIJVEN	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
Het abstract to the point schrijven	15/08/2020	17/08/2020	
De inleiding van de literatuurstudie logisch opbouwen	10/08/2020	17/08/2020	
De methodesectie van de literatuurstudie transparant weergegeven	27/07/2020	27/07/2020	Goed kunnen samenwerken en overleggen!
De resultatensectie afstemmen op de onderzoeksvragen	03/08/2020	07/08/2020	Veel meer werk dan verwacht
In de discussiesectie de bekomen resultaten in een wetenschappelijke tekst integreren en synthetiseren	12/08/2020	17/08/2020	Moeilijkste deel
Het onderzoeksprotocol deskundig technisch uitschrijven	12/08/2020	17/08/2020	
Referenties correct en volledig weergegeven	14/08/2020	17/08/2020	Easy peasy lemon squeezy!

ZELFSTUREND EN WETENSCHAPPELIJK DENKEN EN HANDELEN	Aanvangsfase	Tussentijdse fase	Eindfase
Een realistische planning opmaken, deadlines stellen en opvolgen	Moeizaam	Moeizaam	Goed, deadlines makkelijker behaald
Initiatief en verantwoordelijkheid opnemen ten aanzien van de realisatie van de wetenschappelijke stage	Goed	Goed	Zeer goed
Kritisch wetenschappelijk denken	Moeizaam door beperkte kennis over onderwerp	Voldoende	Goed
De contacten met de promotor voorbereiden en efficiënt benutten	Goed	Goed	Zeer goed, gerichte vragen kunnen stellen
De richtlijnen van de wetenschappelijke stage autonoom opvolgen en toepassen	Goed	Goed	Goed
De communicatie met de medestudent helder en transparant voeren	Zeer goed	Zeer goed	Zeer goed
De communicatie met de promotor/copromotor helder en transparant voeren	Goed	Zeer goed	Zeer goed
Andere verdiensten:			

Verklaring op Eer

Ondergetekende, student aan de Universiteit Hasselt (UHasselt), faculteit Revalidatie Wetenschappen aanvaardt de volgende voorwaarden en bepalingen van deze verklaring:

1. Ik ben ingeschreven als student aan de UHasselt in de opleiding Revalidatie wetenschappen en kinesitherapie], waarbij ik de kans krijg om in het kader van mijn opleiding mee te werken aan onderzoek van de faculteit Revalidatie Wetenschappen aan de UHasselt. Dit onderzoek wordt beleid door Prof. Dr. Meesen en kadert binnen opleidingsonderdeel Wetenschappelijke Stage/Masterproef Deel 1. Ik zal in het kader van dit onderzoek creaties, schetsen, ontwerpen, prototypes en/of onderzoeksresultaten tot stand brengen in het domein van sensorimotorische controle (hierna: "De Onderzoeksresultaten").
2. Bij de creatie van De Onderzoeksresultaten doe ik beroep op de achtergrondkennis, vertrouwelijke informatie¹, universitaire middelen en faciliteiten van UHasselt (hierna: de "Expertise").
3. Ik zal de Expertise, met inbegrip van vertrouwelijke informatie, uitsluitend aanwenden voor het uitvoeren van hogergenoemd onderzoek binnen UHasselt. Ik zal hierbij steeds de toepasselijke regelgeving, in het bijzonder de Algemene Verordening Gegevensbescherming (EU 2016-679), in acht nemen.
4. Ik zal de Expertise (i) voor geen enkele andere doelstelling gebruiken, en (ii) niet zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van UHasselt op directe of indirecte wijze publiek maken.
5. Aangezien ik in het kader van mijn onderzoek beroep doe op de Expertise van de UHasselt, draag ik hierbij alle bestaande en toekomstige intellectuele eigendomsrechten op De Onderzoeksresultaten over aan de UHasselt. Deze overdracht omvat alle vormen van intellectuele eigendomsrechten, zoals onder meer – zonder daartoe beperkt te zijn – het auteursrecht, octrooirecht, merkenrecht, modellenrecht en knowhow. De overdracht geschiedt in de meest volledige omvang, voor de gehele wereld en voor de gehele beschermingsduur van de betrokken rechten.
6. In zoverre De Onderzoeksresultaten auteursrechtelijk beschermd zijn, omvat bovenstaande overdracht onder meer de volgende exploitatiewijzen, en dit steeds voor de hele beschermingsduur, voor de gehele wereld en zonder vergoeding:
 - het recht om De Onderzoeksresultaten vast te (laten) leggen door alle technieken en op alle dragers;
 - het recht om De Onderzoeksresultaten geheel of gedeeltelijk te (laten) reproduceren, openbaar te (laten) maken, uit te (laten) geven, te (laten) exploiteren en te (laten) verspreiden in eender welke vorm, in een onbeperkt aantal exemplaren;

¹ Vertrouwelijke informatie betekent alle informatie en data door de UHasselt meegedeeld aan de student voor de uitvoering van deze overeenkomst, inclusief alle persoonsgegevens in de zin van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (EU 2016/679), met uitzondering van de informatie die (a) reeds algemeen bekend is; (b) reeds in het bezit was van de student voor de mededeling ervan door de UHasselt; (c) de student verkregen heeft van een derde zonder enige geheimhoudingsplicht; (d) de student onafhankelijk heeft ontwikkeld zonder gebruik te maken van de vertrouwelijke informatie van de UHasselt; (e) wettelijk of als gevolg van een rechterlijke beslissing moet worden bekendgemaakt, op voorwaarde dat de student de UHasselt hiervan schriftelijk en zo snel mogelijk op de hoogte brengt.

- het recht om De Onderzoeksresultaten te (laten) verspreiden en mee te (laten) delen aan het publiek door alle technieken met inbegrip van de kabel, de satelliet, het internet en alle vormen van computernetwerken;
- het recht De Onderzoeksresultaten geheel of gedeeltelijk te (laten) bewerken of te (laten) vertalen en het (laten) reproduceren van die bewerkingen of vertalingen;
- het recht De Onderzoeksresultaten te (laten) bewerken of (laten) wijzigen, onder meer door het reproduceren van bepaalde elementen door alle technieken en/of door het wijzigen van bepaalde parameters (zoals de kleuren en de afmetingen).

De overdracht van rechten voor deze exploitatiewijzen heeft ook betrekking op toekomstige onderzoeksresultaten tot stand gekomen tijdens het onderzoek aan UHassel, eveneens voor de hele beschermingsduur, voor de gehele wereld en zonder vergoeding.

Ik behoud daarbij steeds het recht op naamvermelding als (mede)auteur van de betreffende Onderzoeksresultaten.

7. Ik zal alle onderzoeksdata, ideeën en uitvoeringen neerschrijven in een "laboratory notebook" en deze gegevens niet vrijgeven, tenzij met uitdrukkelijke toestemming van mijn UHasselbegeleider Prof. Dr. Meesen
8. Na de eindevaluatie van mijn onderzoek aan de UHassel zal ik alle verkregen vertrouwelijke informatie, materialen, en kopieën daarvan, die nog in mijn bezit zouden zijn, aan UHassel terugbezorgen.

Gelezen voor akkoord en goedgekeurd,

Naam: Vos Hannelore

Adres: Schaffensesteenweg 95, 3583 Paal

Geboortedatum en -plaats : 12/06/1997 te Heusden-zolder

Datum:18/11/2019

Handtekening:

