



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

Masterthesis

Optimalisatie van tDCS parameters voor motorisch leren bij gezonde ouderen

Anne Bocken
Stef Vandevenne

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie, afstudeerrichting revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij kinderen

PROMOTOR :
dr. Kim VAN DUN

COPROMOTOR :
Prof. dr. Raf MEESEN



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

www.uhasselt.be
Universiteit Hasselt
Campus Hasselt:
Martelarenlaan 42 | 3500 Hasselt
Campus Diepenbeek:
Agoralaan Gebouw D | 3590 Diepenbeek

2020
2021



Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de
kinesitherapie

Masterthesis

Optimalisatie van tDCS parameters voor motorisch leren bij gezonde ouderen

Anne Bocken

Stef Vandevenne

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie,
afstudeerrichting revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij kinderen

PROMOTOR :

dr. Kim VAN DUN

COPROMOTOR :

Prof. dr. Raf MEESEN

Woord vooraf

Gedurende de afgelopen twee jaren hebben wij ons verdiept in een onderzoek dat kadert in de “neurologische revalidatie”. We zijn meer bepaald op zoek gegaan naar een antwoord op volgende onderzoeksvragen: “In welke mate heeft deze anodale tDCS over de linker M1 een invloed op het impliciet sequentieel leren bij ouderen?” en “Welke intensiteit van tDCS over de linker M1 geeft de beste vooruitgang in het impliciet sequentieel leren bij de oudere populatie?”.

De interesse voor neurologische revalidatie heeft ertoe geleid dat we dit onderwerp hebben gekozen. Deze interesse heeft er dan ook voor gezorgd dat dit onderzoek ons van begin tot einde heeft geboeid.

Bij het uitwerken van masterproef deel 1 en deel 2 hebben we onze wetenschappelijke skills verder kunnen ontwikkelen om zo tot dit eindresultaat te kunnen komen.

De afgelopen twee jaren hebben we steun gekregen van diverse personen en wij willen hen hier ook uitdrukkelijk voor bedanken.

In de eerste plaats onze promotor, Dr. Kim Van Dun. Zij heeft ons vanaf het begin geholpen om tot dit eindresultaat te kunnen komen. Ze heeft ons begeleid in de opbouw en correctie van deze masterproef, dit aan de hand van snelle en vlotte communicatie. Daarnaast heeft ze het onderzoek in goede banen geleid en gezorgd voor een goed verloop van het onderzoek. Ook onze co-promotor Prof. Dr. Raf Meesen verdient een “dank u wel”, ook zijn ondersteuning heeft ons enorm geholpen.

Wij willen ook de proefpersonen uitdrukkelijk bedanken voor hun deelname en inzet.

Ondanks de vele sessies hebben ze toch de moeite genomen om er elke week weer te staan. Tenslotte willen wij ook onze familie – ouders, broers, zussen – bedanken voor de steun die zij ons gaven tijdens onze opleiding en in het bijzonder tijdens het schrijven van deze masterproef.

Wij wensen u veel leesplezier toe.

Tongeren, 6 juni 2021

A.B.

Genk, 6 juni 2021

S.V.

Situering

Deze masterproef kadert in het vak “neurologische revalidatie” van de faculteit “revalidatiewetenschappen en kinesitherapie” en betreft onderzoek naar de effecten van transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) op de hersenen. Ook kan het onderzoek gekaderd worden binnen de “geriatrie revalidatie” door de gekozen onderzoekspopulatie. De studie met als titel “Optimalisatie van tDCS parameters voor motorisch leren bij gezonde ouderen” werd uitgevoerd door twee masterstudenten aan de universiteit Hasselt (Anne Bocken en Stef Vandevenne). Deze masterproef heeft twee jaar geduurd. Vorig jaar werd er een literatuurstudie uitgevoerd, dit jaar werd de verworven informatie in praktijk omgezet in de vorm van een wetenschappelijk onderzoek. De literatuurstudie werd uitgevoerd in het academiejaar 2019-2020, het wetenschappelijke onderzoek in het academiejaar 2020-2021. Dit allemaal onder begeleiding van Dr. Kim van Dun en Prof. Dr. Raf Meesen.

Er werd voor dit onderzoeksonderwerp gekozen omdat het een heel relevant aspect is binnen de revalidatie. Door de vergrijzing van de maatschappij is er heel wat nood aan nieuwe revalidatietechnieken om ervoor te zorgen dat de ouderen zo lang mogelijk een actief leven kunnen lijden. Binnen het algemeen dagelijks functioneren is het van belang om steeds nieuwe dingen te leren. In de literatuurstudie van vorig jaar werd al duidelijk dat tDCS een invloed kan hebben op de processen die belangrijk zijn in het motorisch leren. Hierbij is tDCS een niet-invasieve techniek voor hersenstimulatie, waarbij een continue zwakke elektrische stroom door de hersenen wordt gestuurd.

In dit onderzoek gaan we dan ook specifiek op zoek naar de ideale intensiteit van tDCS om de beste vooruitgang op vlak van motorisch leren te bekomen. Aangezien het gebruik van deze stimulatietechniek aan een opmars bezig is, is elk bijkomend onderzoek meer dan welkom. Voor het studiedesign van deze masterproef werd er in samenspraak met de promotoren gekozen voor het gebruik van een centrale format. Het onderzoek is een deel van een joint PhD tussen de Universiteit Hasselt en de Universiteit van Dortmund. Het onderzoek vond plaats in Wetenschapspark 5 (REVAL) van de universiteit Hasselt. Dit is gelegen op de universitaire campus in Diepenbeek. Het gaat om de studie met als titel: “Optimalisatie van tDCS parameters voor motorisch leren bij gezonde jongeren en ouderen.”. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in opdracht van Universiteit Hasselt en is goedgekeurd door CME UHasselt.

Optimalisatie van tDCS parameters voor motorisch leren bij gezonde ouderen

– Welke intensiteit van tDCS geeft het beste resultaat om het sequentieel motorisch leren van de gezonde oudere populatie te stimuleren? –

Belangrijke bevindingen onderzoek

- Geen significante verschillen gevonden tussen stimulatiecondities
 - Kwalitatief onderzoek gaf de vergelijkbaarheid van sequenties voort
 - Verder onderzoek met een groter aantal proefpersonen is aangeraden
-

Inhoud

1. Abstract	7
2. Introductie.....	9
3. Methode.....	13
3.1. Doel onderzoek.....	13
3.1.1. Onderzoeksvraag.....	13
3.1.2. Hypothesen	13
3.2. Onderzoeksdesign	13
3.3. Participanten	14
3.3.1. Rekrutering.....	14
3.3.2. Inclusie en exclusie criteria	14
3.3.3. Beschrijving participanten.....	15
3.4. Procedure	16
3.4.1. Serial Reaction Time Task (SRTT)	16
3.4.2. tDCS	16
3.4.3. Verloop van de studie	17
3.5. Data-analyse	20
3.5.1. Primaire uitkomstmaten	20
3.5.2. Statistiek.....	21
3.5.3. Kwalitatieve analyse.....	22
3.6. Medische ethiek	23
4. Resultaten	25
4.1. Kwantitatieve resultaten	25
4.1.1. Missing data	25
4.1.2. AMV.....	25
4.1.3. SSL.....	27

4.2. Kwalitatieve resultaten.....	28
5. Discussie	31
6. Conclusie	35
7. Referenties	37
8. Bijlage	2
8.1. Bijlage 1: MoCA.....	2
8.2. Bijlage 2: TES.....	3
8.3. Bijlage 3.....	4
8.4. Bijlage 4: inventarisatie	5

Abstract

Achtergrond: Transcraniale Direct Current Stimulation (tDCS) is een niet-invasieve vorm van elektrostimulatie waarbij er een constante focale stroom door de elektrodes naar de hersenen wordt gestuurd. Deze neuromodulatie techniek wordt steeds vaker gebruikt in de neurologische revalidatie. Het is dan ook belangrijk om dit op een goede manier te kunnen doen. Er is nog weinig informatie gekend over de optimale stimulatiecondities van deze vorm van elektrostimulatie, en hoe de juiste parameters een effect kunnen hebben op het motorisch leren.

Doelstellingen: Het doel van dit onderzoek is om de optimale intensiteit instellingen van tDCS bij ouderen te achterhalen zodat het motorisch leren het best gestimuleerd wordt. Bovendien worden de algemene effecten van de stimulatie ook bekeken.

Participanten: In dit onderzoek werden drie gezonde, rechtshandige proefpersonen geïnccludeerd met een leeftijd van 65 tot en met 88 jaar.

Metingen: De proefpersonen werden gevraagd om acht metingen te ondergaan (vier weken met twee metingen per week op twee volgende dagen). Elke week werden de proefpersonen gestimuleerd met een andere intensiteit en werd er gebruik gemaakt van een andere sequentie. Uit de data die er werd geëxtraheerd werd de performance index (PI) berekend aan de hand van de gemiddelde duur van een sequentie en het aantal juiste sequenties dat werd ingevoerd per blok. Met deze PI werden de algemene motorische vaardigheden (AMV) en het sequentie specifiek leren (SSL) berekend.

Resultaten: Er werden voor zowel AMV als SSL geen significante verschillen gevonden tussen de verschillende intensiteiten noch bij de verschillende tijdstippen. De kwalitatieve analyse gaf wel weer dat de sequenties vergelijkbaar zijn in moeilijkheid.

Conclusie: In dit onderzoek konden geen significante resultaten gevonden worden er. Meer onderzoek is nodig om de optimale parameters te kunnen vinden.

Kernwoorden: transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), motorisch leren, niet-invasieve hersenstimulatie, ouderen, gezonde veroudering, parameters, intensiteit

Afkortingen gebruikt in dit onderzoek

Afkortingen	Betekenis
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
M1	Primaire Motorische Cortex
SRTT	Serial Reaction Time Task
SSL	Sequentie Specifiek Lerem
AMV	Algemene Motorische Vaardigheden
PI	Performance Index
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
TES	Transcranial Electrostimulation Screening Questionnaire
TR	Targeted Respons
ER	Effectieve Respons

1. Introductie

In het dagelijkse leven wordt men elke dag geconfronteerd met nieuwe situaties. Het is dan ook belangrijk dat men kan rekenen op een goede capaciteit tot motorisch leren om hier goed mee om te gaan. Naarmate men ouder wordt gaat het motorisch leren achteruitgaan ten opzichte van jongeren, dit kan tot functionele problemen leiden in het dagelijkse leven (Swinnen et al., 1998). Het activatiepatroon van hersengebieden alsook de intensiteit van activatie gaat veranderen naarmate men ouder wordt (Wolk et al., 2009). Volgens Bennett et al. (2011) gaat er bij een verouderd brein sprake zijn van degeneratie van witte en grijze stof. Deze degeneratie kan een van de oorzaken zijn voor de verandering in activatiepatroon bij ouderen ten opzichte van jongeren. Verder gaat deze degeneratie ook een negatieve invloed hebben op het motorisch leren (Bennett et al., 2011).

Het proces van motorisch leren bestaat uit verschillende fasen: een vroege snelle leerfase en een latere trage leerfase. De snelle fase wordt gekenmerkt door een vroeg leereffect binnen de eerste trainingssessie, terwijl de trage fase wordt gekenmerkt door kleinere verbeteringen in prestatie over opeenvolgende trainingssessies heen (vb. over verschillende dagen, weken, ...) (Karni et al., 1998). Tussen deze fasen bevindt zich de consolidatiefase. In deze fase wordt het motorisch leren verder ontwikkeld ondanks de afwezigheid van training. De consolidatie gebeurt steeds tussen en na de trainingssessies (Ryan et al., 2019).

Een motorische vaardigheid kan impliciet en expliciet worden aangeleerd. Hierbij is impliciet leren het vermogen om onbewust een taak te leren. In tegenstelling tot impliciet leren gaat bij expliciet leren de persoon die de taak uitvoert zich wel bewust zijn van het doel, de regels en het verwachte resultaat van de taak (Destrebecqz & Cleeremans, 2001; Nissen & Bullemer, 1987).

Volgens Fitts en Posner (1967) zijn er 3 fasen die worden doorlopen tijdens het leren van een motorische taak. Eerst is er de cognitieve fase waarbij men de taak probeert te begrijpen en strategieën probeert te ontwikkelen. In de tweede fase wordt getracht de strategieën beter te ontwikkelen om dan in de laatste fase minder cognitief te gaan werken, de taak zal dan meer een automatisme worden. Bij impliciet leren zal er geen cognitieve fase zijn terwijl bij expliciet leren de cognitieve fase juist een belangrijke rol speelt in het leerproces (Steenbergen et al., 2010).

Sequentieel leren is een specifieke vorm van leren waarbij er een sequentie (bepaalde volgorde) geleerd wordt. Zo gaan de proefpersonen bij impliciet sequentieel leren zich niet

bewust zijn dat ze een sequentie aan het leren zijn. (Keele, Ivry, Mayr, Hazeltine, & Heuer, 2003). In onderzoeken over impliciet sequentieel leren wordt er veel gebruik gemaakt van een *serial reaction time task* (SRTT), een specifieke taak die ontwikkeld is om sequenties aan te leren (Gheysen & Fias, 2012; Meulemans et al., 1998.).

Om motorisch leren te beïnvloeden is er de laatste jaren veel onderzoek gedaan naar hersenstimulatietechnieken zoals transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). Dit is een niet-invasieve hersenstimulatietechniek waarbij er een constante stroom door de schedel in de hersenen wordt gestuurd. Afhankelijk van de polariteit van de stimulatie zal er een excitatie of juist een inhibitie ontstaan van de hersenactiviteit onder de elektrode (Lang et al., 2004; M. A. Nitsche & Paulus, 2000). Bij anodale stimulatie zal er een verhoogde exciteerbaarheid van de neuronen ontstaan in het specifieke hersengebied onder de anode. Deze stimulatie kan op zijn beurt zorgen voor verbetering van de functies waarvoor dit hersengebied verantwoordelijk is (Lang et al., 2004; M. A. Nitsche & Paulus, 2000). Bij kathodale stimulatie zal er juist een inhibitie zijn in de exciteerbaarheid van de neuronen gelegen onder de elektrode (Nitsche et al., 2003). Verder heeft deze stimulatie ook een invloed op de plasticiteit van de hersenen. Dit is de capaciteit van de hersenen om zich te reorganiseren of verbindingen te versterken tijdens het leren. Hierdoor wordt het uitvoeren van een nieuwe taak steeds beter als we deze vaardigheid trainen. Plasticiteit is dus een heel belangrijk aspect in het motorisch leerproces (Stagg et al., 2018). Door de verhoogde exciteerbaarheid van neuronen bij anodale stimulatie gaan de verbindingen tussen de neuronen makkelijker worden versterkt. Hierdoor heeft anodale stimulatie een positief effect op de plasticiteit (Summers et al., 2016).

Afhankelijk van het doel van de stimulatie kunnen verschillende hersengebieden gestimuleerd worden. Zo ga je om het motorisch leren te beïnvloeden best de primaire motorische cortex (M1), het cerebellum of de prefrontale cortex stimuleren. Dit zijn drie hersengebieden die een belangrijke rol spelen bij het motorisch leren (Dumel et al., 2018; Samaei et al., 2017; Krakauer & Mazzoni, 2011). Uit voorgaande onderzoeken is al gebleken dat het stimuleren van deze hersengebieden het motorisch leren kan verbeteren (Galea et al., 2009; Mulquiney et al., 2011; M. A. Nitsche & Paulus, 2001). Uit onderzoek met gezonde (jong)volwassenen blijkt dat anodale tDCS op de motorische cortex (M1) of het cerebellum het motorisch leren van (jong)volwassenen op korte en op lange termijn kan verbeteren (Halakoo et al., 2020; Kumari et al., 2019). Hiernaast is er de laatste jaren ook een stijging in

het onderzoek naar de effecten van tDCS op het motorisch leren bij gezonde ouderen. Ook bij deze studies bleek anodale stimulatie over M1 een positief effect te hebben op het motorisch leren (Dumel et al., 2018; Fujiyama et al., 2017; Rumpf et al., 2017; Zimmerman et al., 2013).

Hoewel er al verschillende onderzoeken zijn gebeurd naar de invloed van tDCS op het motorisch leren, is er meer nood aan kwaliteitsvol onderzoek specifiek gericht op de ideale stimulatieparameters. Er is op dit moment namelijk een grote variabiliteit in de gebruikte parameters tussen eerdere studies die het effect van tDCS op motorisch leren hebben onderzocht. In deze masterproef gaat er dan ook specifiek onderzoek gedaan worden naar de ideale intensiteit van anodale tDCS over de primaire motorische cortex (M1) om het impliciet sequentieel leren van gezonde ouderen te beïnvloeden.

2. Methode

2.1. Doel onderzoek

2.1.1. *Onderzoeksvraag*

Het doel van dit onderzoek is om de optimale intensiteitinstellingen van tDCS bij ouderen te achterhalen zodat het motorisch leren het best gestimuleerd wordt. Daarbovenop worden de algemene effecten van de stimulatie ook bekeken. De onderzoeksvragen zijn: “Welke intensiteit van tDCS over de linker M1 geeft de beste vooruitgang in het impliciet sequentieel leren bij de oudere populatie?” en “In welke mate heeft deze anodale tDCS over de linker M1 een invloed op het impliciet sequentieel leren bij ouderen?”

2.1.2. *Hypothesen*

Bij het onderzoeken van de ideale parameters wordt er verwacht dat een stimulatie met een densiteit van $0,03 \text{ mA/cm}^2$ het beste resultaat zal geven en dit met een anodale online stimulatie over de primaire motorische cortex van de contralaterale zijde (Michael A. Nitsche et al., 2008). Uitgaande van deze hypothese zou het dus mogelijk moeten zijn om het motorisch leren te verbeteren bij ouderen wanneer tDCS aan deze intensiteit wordt gebruikt.

2.2. Onderzoeksdesign

Als design voor dit onderzoek werd er gekozen voor een pilotstudie met dubbele blindering in een cross-over design. Er werd gekozen voor een pseudorandomisatie via een Excel-file om ervoor te zorgen dat er verschillende stimulatievogordes gebruikt werden.

De dubbele blindering houdt in dat de parameterinstellingen van de gegeven stimulatie ongekend zijn voor zowel de onderzoekers als de proefpersonen. De parameters werden gecodeerd ingesteld zodat deze blindering kon worden gehandhaafd. Dit werd gedaan door derden die niet instonden voor het afnemen van de meting. De blindering van de proefpersonen werd gegarandeerd door het gebruik van sham stimulatiecondities waarbij de intensiteit gedurende 30 seconden werd opgevoerd naar 1 mA, vervolgens werd de intensiteit terug verlaagd over een periode van 30 seconden. Boven op deze sham instellingen werd de blindering ook geoptimaliseerd door het gebruik van verdovende gel ter hoogte van de elektrodes. Dit zorgde voor een verzachting van de sensatie die gevoeld kon worden bij het stimuleren.

2.3. Participanten

2.3.1. *Rekrutering*

Het rekruteren van proefpersonen gebeurde enkel bij familie en nabije kennissen. De rekrutering was gepland om te doen met het gehele team, dit wil zeggen alle studenten die masterproef deel I en II uitvoeren in de academiejaren 2019 -2020 en 2020-2021 onder leiding van Dr. Prof. Raf Meesen. Maar door de Covid-19 pandemie kon dit niet doorgaan. Hierbij zouden verschillende rekruteringsmogelijkheden worden gehanteerd om zoveel mogelijk potentiële proefpersonen te bereiken. Als eerste zouden afscheurstrookjes gebruikt worden. Deze zouden worden opgehangen in gebouw D van de universitaire campus in Diepenbeek, dit omwille van de seniorenuniversiteit die hier doorgaat, en op plaatsen waar veel senioren bij elkaar komen. Ten tweede zou er gebruik gemaakt worden van flyers bij het spontaan aanspreken van ouderen. Ook zouden er proefpersonen gerekruteerd worden door het Duitse onderzoeksteam waarmee samengewerkt werd, maar ook hier is de rekrutering niet doorgegaan omwille van de Covid-19 maatregelen.

2.3.2. *Inclusie- en exclusiecriteria*

Om na te gaan of de geïnteresseerden voldeden aan alle criteria om deel te mogen nemen, werd er een screening vragenlijst opgesteld. Ook werd de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) afgenomen om cognitieve stoornissen na te gaan (bijlage 1). Vervolgens werd de Transcranial electrostimulation screening questionnaire (TES) afgenomen om mogelijke contra-indicaties voor niet-invasieve hersenstimulatie na te gaan (bijlage 2). In tabel 1 wordt er een overzicht gegeven welke in- en exclusiecriteria er gehanteerd werden.

Tabel 1

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Ouder dan 65 jaar	Problemen met zicht
Rechtshandig	Kleurenblindheid
Voldoende begrip van de Nederlandse taal	Gehoorproblemen
Gezond	Verleden van hersenschade of schedelbreuk
	Pacemaker of geïmplanteerde elektrodes
	Metalen implantaten in hoofd of nek
	Epilepsie
	Zwanger
	Neurologische of psychiatrische aandoening
	Cognitieve stoornissen gemeten aan de hand van de MoCa
	Nemen van medicatie die een effect heeft op het centraal zenuwstelsel of interageert met lidocaïne
	Allergie voor lidocaïne of prilocaïne of macroglycerohydroxystearaat
	Contra-indicaties voor elektrostimulatie (ES) (TES)

Inclusie- en exclusiecriteria

2.3.3. Beschrijving participanten

Acht ouderen vulden de screeningsvragenlijst in. Vier van hen waren nog geïnteresseerd bij het contacteren. Vervolgens werd één van de proefpersonen nog geëxcludeerd wegens zijn medicatie gebruik. Hierdoor bleven er nog 3 proefpersonen over die voldeden aan de inclusiecriteria (1 man en 2 vrouwen). De leeftijd van de onderzoeksgroep varieerde tussen 67 en 88 met een gemiddelde van 78.6 jaar.

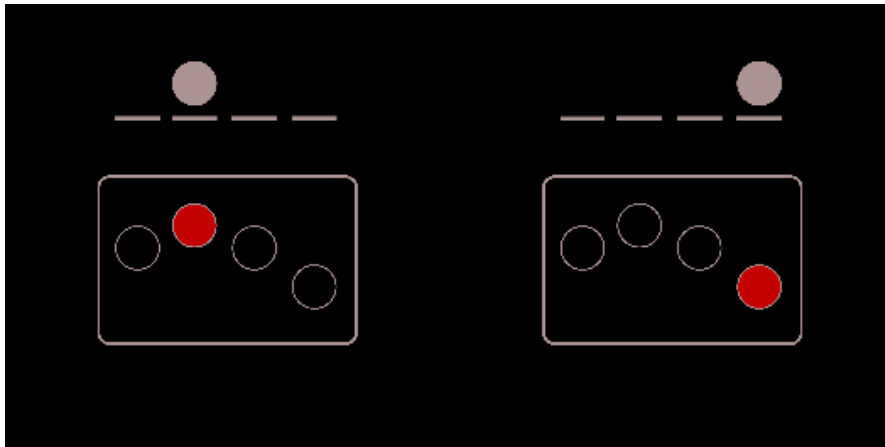
2.4. Procedure

2.4.1. *Serial Reaction Time Task (SRTT)*

De SRTT werd uitgevoerd op een computer. Op het scherm werden vier cirkels getoond die overeenstemden met een toets op het toetsenbord (figuur 1). Dit zijn de targeted responses (TR). De gebruikte toetsen waren de f, g, h en j voor een reactie van respectievelijk de wijsvinger, middelvinger, ringvinger en pink van de rechterhand.

Er werd gevraagd van de proefpersonen dat ze elke keer wanneer er een bolletje in een cirkel kwam, zo snel mogelijk de overeenkomstige toets indrukten (effectieve responses (ER)). Er werd elke keer maar één bolletje tegelijk weergegeven en het volgende verscheen pas 500 milliseconden nadat de vorige toets werd ingedrukt.

Figuur 1



Proefopzet

2.4.2. *tDCS*

Voor het toedienen van de tDCS werd er gebruik gemaakt van de “*neuroConn DC stimulator Plus*” (neuroConn GmbH Albert-Einstein-Str. 3, 98693 Ilmenau, Germany). Hieraan werden 2 sponselektrodes gekoppeld met elk een grote van 5cm x 7cm (oppervlakte van 35cm²).

Deze werden in een zoutoplossing gedompeld alvorens op de schedel te worden geplaatst.

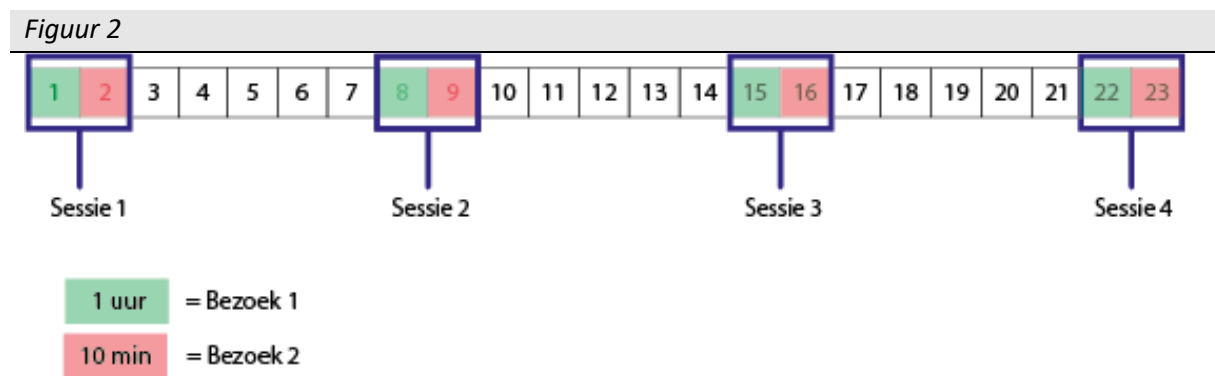
De anode werd op de linker primaire motorische cortex (M1) geplaatst, de kathode op de rechter supraorbitale-regio. Dit werd gedaan volgens het “international 10-20 electroencephalography system” waarbij C3 een estimatie is van de rechterhand regio M1 en Fp2 van de supraorbitale regio.

Voor de intensiteit van de stimulatie waren er 4 mogelijkheden die elke proefpersoon zou

moeten doorlopen. Elke sessie werd er een andere intensiteit ingesteld, dit werd in een willekeurige volgorde gedaan. Gedurende de hele sessie werd dezelfde intensiteit behouden. De mogelijke intensiteiten waren: 1 mA (0.03 mA/cm²), 2 mA (0.06 mA/cm²), 3 mA (0.09 mA/cm²) of sham stimulatie. De stimulatie duurde zolang de patiënt nodig had om alle trials te doorlopen.

2.4.3. Verloop van de studie

Elke proefpersoon diende vier sessies te doorlopen met een tussenperiode van minimum zeven en maximaal veertien dagen. Deze sessies hadden elk twee bezoeken die ongeveer 24u van elkaar gescheiden werden. Het eerste bezoekenmoment duurde telkens één uur, het tweede ongeveer 10 minuten. In figuur 2 kan er een voorbeeld gevonden worden van een mogelijk studieverloop.



Visueel voorbeeld studie verloop

Elk eerste bezoek van alle vier sessies werd gestart met een oefenblok, deze bestond uit 20 test trials.

De volledige SRTT met stimulatie telde acht blokken die elk bestonden uit 10 sequenties van 12 trials. Dit maakte dus acht blokken van 120 trials. Blok 2, 3, 5, 7 en 8 waren sequentieblokken. Daarentegen waren blok 1 en 6 random blokken. Deze blokken bestonden niet uit sequenties en hadden dus een willekeurige opeenvolging van trials. Als laatste was er nog de verkorte SRTT zonder stimulatie die uitgevoerd werd tijdens het tweede bezoek van elke sessie. De verkorte versie van deze SRTT bestond uit 3 blokken van elk 120 trials (10 sequenties van 12 trials). Hier was blok 1 random, blok 2 en 3 waren sequentieblokken.

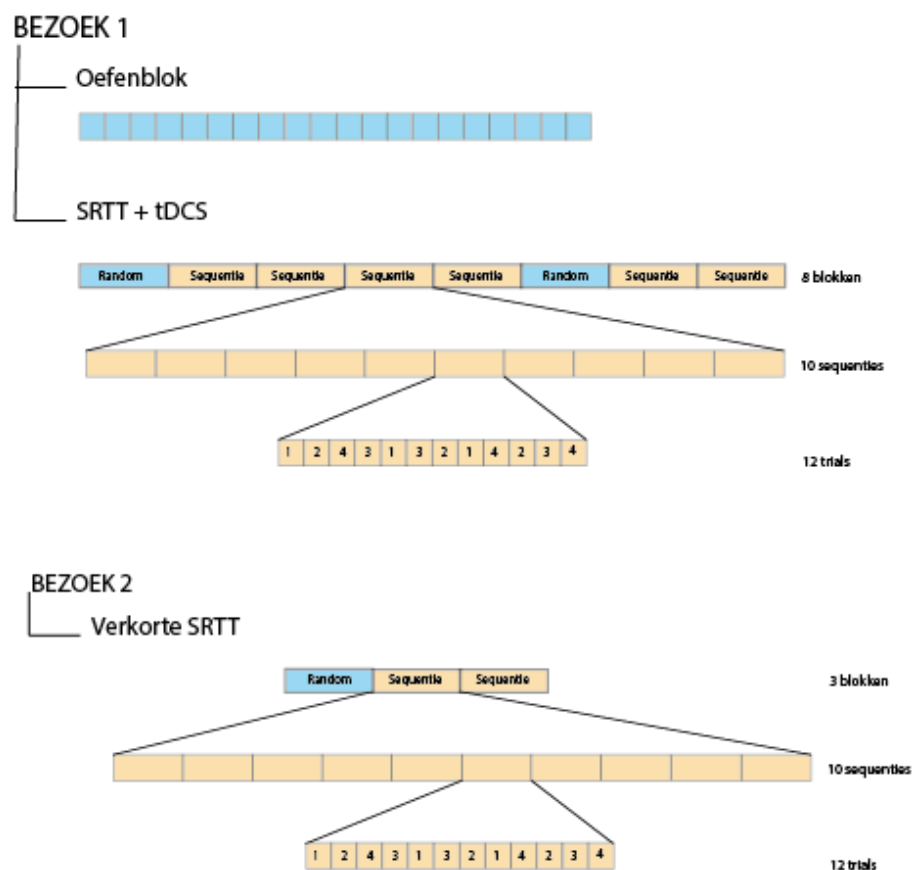
De vier sessies bestonden dus elk uit een oefenblok, de SRTT-meting tijdens de stimulatie, en een post meting (verkorte SRTT tijdens bezoek 2).

Elke sessie werd er gebruik gemaakt van een andere sequentie, dit om het leren over de sessies heen te minimaliseren. Ook werd het impliciet leerproces hierdoor gegarandeerd. De sequenties die gebruikt werden binnen deze studie waren: S_1 : 124313214234, S_2 : 343213142412, S_3 : 134212314324, S_4 : 241431234213.

Elke proefpersoon had zijn eigen volgorde op vlak van intensiteit van tDCS en ook de sequenties werden elk in een andere volgorde toegepast.

Een schematisch voorbeeld van een sessie kan worden teruggevonden in figuur 3.

Figuur 3



Visuele weergave studieopzet

Verloop bezoek 1

Bij de aanvang van bezoek 1 werd er een anaesthetische zalf aangebracht op de stimulatie plaats. Dit proces werd gevolgd door een oefenblok van de SRTT-taak om de proefpersonen gewoon te laten worden aan de proefopzet. Na de uitvoering van deze oefenblok werden de sponselektrodes op het hoofd geplaatst en werden de parameters ingesteld voor de tDCS. Hierna kon de stimulatie van start gaan, tezamen met het uitvoeren van de SRTT. Wanneer alle acht blokken (twee random en zes sequentie) ten einde waren gebracht werd de stimulatie gestopt en de sponsen verwijderd. Tenslotte werd er van de proefpersoon gevraagd om een vragenlijst in te vullen over de ervaring van de stimulatie en de taak op zich.

Verloop bezoek 2

Tijdens bezoek 2 werd de focus gelegd op de uitvoering van de SRTT zonder stimulatie. De SRTT werd in de verkorte vorm uitgevoerd (drie blokken, twee sequentie en een random). Dit tweede bezoek had als doel de lange termijneffecten van tDCS te bekijken op het impliciet motorisch leren en hierbij ook het consolidatie-effect.

2.5. Data-analyse

2.5.1. *Primaire uitkomstmaten*

Binnen motorische taken is er vaak een *trade-off* tussen twee aspecten van de taak: snelheid en accuraatheid. Wanneer iemand iets sneller gaat uitvoeren gaat de accuraatheid achteruit. Willen we een optimale accuraatheid dan gaat de taak trager worden uitgevoerd.

Om rekening te houden met deze *trade-off* werd er in dit onderzoek gebruik gemaakt van de performance index (PI) per blok (King et al., 2016). Volgende formule werd gebruikt om de PI te berekenen:

$$PI_x = \exp_x^{-(SeqD)} * \exp_x^{-(F/10)} * 100$$

x = bloknummer

SeqD = gemiddelde duur sequentie binnen blok x in seconden

F = aantal foute sequenties

Een hogere PI score gaf een betere uitvoering van de taak weer. Wanneer de taak trager uitgevoerd werd ging de PI dus kleiner worden, dit gold ook voor een uitvoering met meer fouten.

Om het impliciet motorisch sequentieel leren te meten werd er een opdeling gemaakt in algemene motorische vaardigheid (AMV) en sequentie specifiek leren (SSL). De eerstgenoemde gaat over het sneller uitvoeren van een beweging, wat voortkomt uit het oefenen in het algemeen. SSL gaat ook over het sneller uitvoeren van de beweging maar dit doordat sequentie (onbewust) gekend is (Meier & Cock, 2014; Song et al., 2007). De formules die gebruikt werden voor de berekening van AMV en SSL kunnen gevonden worden in tabel 2.

Er werd ook een onderscheid gemaakt tussen het impliciet leerproces dat gelijktijdig met de stimulatie optrad (online leerproces) en het leerproces dat nadien nog verder doorloopt (offline leerproces). Dit laatste wordt ook wel consolidatie genoemd (Savic & Meier, 2016). Uit deze berekeningen volgen volgende conclusies: indien de online AMV berekening een positieve uitkomst had, was er spraken van algemeen motorisch leren tijdens de stimulatie. Was de consolidatie AMV uitkomst positief dan was er een consolidatie effect op vlak van het algemene motorisch leren. Bij de SSL metingen was het principe hetzelfde enkel was er sprake van sequentieel leren in plaats van algemeen motorisch leren.

Tabel 2		
AMV	Online	$PI_{\text{blok6 stimulatie}} - PI_{\text{blok1 stimulatie}}$
	Consolidatie	$PI_{\text{blok1 post}} - PI_{\text{blok6 stimulatie}}$
SSL	Online	$\frac{(PI_{\text{blok7 stimulatie}} + PI_{\text{blok5 stimulatie}})}{2} - PI_{\text{blok6 stimulatie}}$
	Consolidatie	$\frac{((PI_{\text{blok2 post}} + PI_{\text{blok3 post}}) - PI_{\text{blok1 post}})}{2} - \frac{((PI_{\text{blok7 stimulatie}} + PI_{\text{blok5 stimulatie}}) - PI_{\text{blok6 stimulatie}})}{2}$

Berekening AMV en SSL

2.5.2. Statistiek

Voordat men de data begon te analyseren werd alle data verzameld in een overzichtelijk Excel-bestand. In het finale Excel-bestand werden de AMV en SSL automatisch berekend en geordend per proefpersoon. Voor de statistische analyse van de bekomen data werd er gebruik gemaakt van de “SAS JMP Pro Software” (versie 15.2).

Aangezien het hier ging over een cross-over design, zijn de data afhankelijk (herhaalde metingen). Dit zorgde ervoor dat er gebruik gemaakt diende te worden van *mixed models*.

De respons die werd bekeken met dit model is de AMV en de SSL. Verder waren de “*Fixed effects*” de stimulatieparameters en tijdstip en de “*Random effects*” de proefpersonen. De modelassumpties van *mixed models* die werden nagegaan zijn de normaliteit en de homoscedasticiteit. De normaliteit werd bekeken aan de hand van de Shapiro-Wilk test en de homoscedasticiteit werd bekeken aan de hand van de *conditional residuals by predicted plot*. Hierna werd er nagegaan of er een significant effect was bij een van de fixed effects.

Verder werd de data van AMV grafisch vergeleken tussen de verschillende stimulatiecondities. Dit werd gedaan in het algemeen (gemiddelde AMV-waarde van alle proefpersonen samen) en voor elke proefpersoon apart. Ook werd er een onderscheid gemaakt in tijdstip om het verschil tussen online en consolidatie te kunnen zien. Op dezelfde manier werd ook de data van SSL grafisch bekeken.

2.5.3. Kwalitatieve analyse

Binnen de kwalitatieve analyse werd er nagegaan welke fouten er opvallend meer voorkwamen dan anderen. Er werd een vergelijking gemaakt tussen het aantal fouten binnen de target responses (TR). Dit zijn de fouten die er gemaakt werden per oplichtend bolletje op het scherm. Een voorbeeld hiervan is wanneer het eerste bolletje oplichtte werd dit TR-1 genoemd. Daarnaast werd er een analyse gedaan van de fouten per effectieve respons (ER). Dit komt overeen met het aantal keer dat een toets foutief werd ingedrukt. Deze werden ook gecombineerd om het exacte aantal per mogelijke fout te berekenen. Een lijst van alle mogelijke combinaties kan worden teruggevonden in *tabel 3*. Kwalitatief werd er ook gekeken of er een bepaalde sequentie eventueel ook beduidend vaker fout werd ingevoerd.

<i>Tabel 3</i>					
Target respons		Bedoelde vinger	Effectieve respons	Gebruikte vinger	
TR-1	●○○○	Wijsvinger	ER-F	■□□□	Wijsvinger
TR-1	●○○○	Wijsvinger	ER-G	□■□□	Middelvinger
TR-1	●○○○	Wijsvinger	ER-H	□□■□	Ringvinger
TR-1	●○○○	Wijsvinger	ER-J	□□□■	Pink
TR-2	○●○○	Middelvinger	ER-F	■□□□	Wijsvinger
TR-2	○●○○	Middelvinger	ER-G	□■□□	Middelvinger
TR-2	○●○○	Middelvinger	ER-H	□□■□	Ringvinger
TR-2	○●○○	Middelvinger	ER-J	□□□■	Pink
TR-3	○○●○	Ringvinger	ER-F	■□□□	Wijsvinger
TR-3	○○●○	Ringvinger	ER-G	□■□□	Middelvinger
TR-3	○○●○	Ringvinger	ER-H	□□■□	Ringvinger
TR-3	○○●○	Ringvinger	ER-J	□□□■	Pink
TR-4	○○○●	Pink	ER-F	■□□□	Wijsvinger
TR-4	○○○●	Pink	ER-G	□■□□	Middelvinger
TR-4	○○○●	Pink	ER-H	□□■□	Ringvinger
TR-4	○○○●	Pink	ER-J	□□□■	Pink

Combinatie mogelijkheden

2.6. Medische ethiek

Aan alle geïnccludeerde proefpersonen werd een *informed consent* gegeven die ze, indien ze akkoord waren met de inhoud, mochten tekenen. Op deze manier werden de participanten op de hoogte gebracht van de werking van deze studie. Deze studie werd reeds voorgelegd aan en goedgekeurd door het onafhankelijk Comité voor Medische Ethiek UHasselt. Het *ethisch Comité* waakt over de ernst van de experimentele praktijken en verdedigt de rechten van patiënten en participanten die betrokken worden in het onderzoek. De goedkeuring van dit Comité is nodig om een studie binnen de universiteit te mogen uitvoeren.

3. Resultaten

3.1. Kwantitatieve resultaten

3.1.1. *Missing data*

Bij een van de proefpersonen was er sprake van *missing data*. De data van het tweede bezoek van de sessie met de 2 mA stimulatie werd overschreven door een andere data set. Hierdoor is deze verloren gegaan bij de data-extractie. Bij dezelfde proefpersoon werd er bij de stimulatie aan 3 mA een andere sequentie gebruikt bij bezoek 2 ten opzichte van bezoek 1. Hierdoor kon er niet gekeken worden of er nog een leereffect aanwezig was. Dit maakt dat zowel de consolidatie data van de 2 mA als die van 3 mA sessie van deze proefpersoon niet geïnccludeerd konden worden in de data analyse.

3.1.2. *AMV*

Eerst werden de modelassumpties bekeken. Bij AMV was er een normale verdeling van de *conditional residuals* ($P=0.3764$). Daarnaast was ook de homoscedasticiteit goed aangezien de data gelijk verspreid was rond de nul-as, dit werd bekeken aan de hand van *de conditional residuals by predicted plot* (bijlage 3). De modelassumpties zijn voldaan, daarom werd er gekozen verder te gaan met *mixed models*.

Bij de *fixed effecten* werden er geen significante verschillen gevonden. Zo werden er voor de stimulatie geen significante verschillen gevonden ($P = 0.3233$), alsook bij het tijdstip van meting (online/ consolidatie) werd er geen significant verschil gevonden in AMV-waarde ($P = 0.6200$) (tabel 4).

Tabel 4

Shapiro-Wilk	$P = 0.3764$
Stimulatie	$P = 0.3233$
Tijdstip	$P = 0.6200$

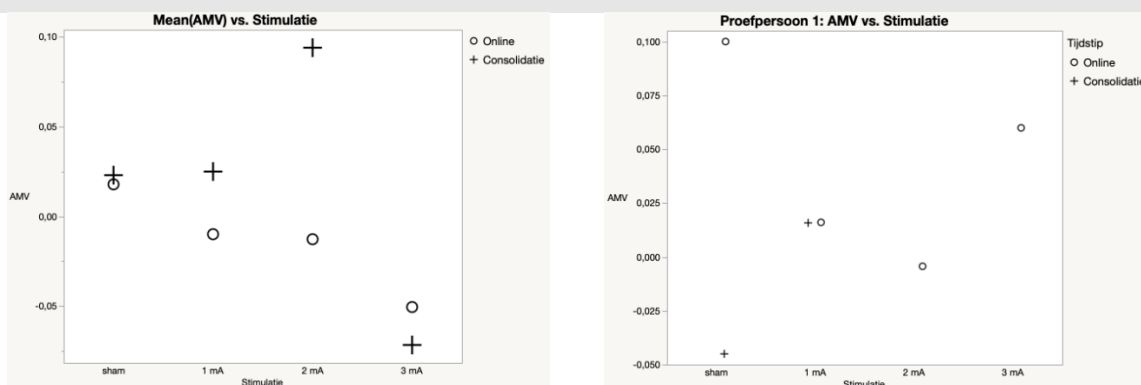
AMV resultaten

Over het algemeen (gemiddelde AMV-waardes) gaf sham de beste resultaten en 3 mA de minst goede resultaten bij online metingen (figuur 4). Dit wil zeggen dat er bij de sham stimulatie sprake is van het grootste leereffect over de acht blokken heen. Bij consolidatie van 2 mA was er een uitschieter met veel hogere AMV-waardes. Dit wil dan weer zeggen dat

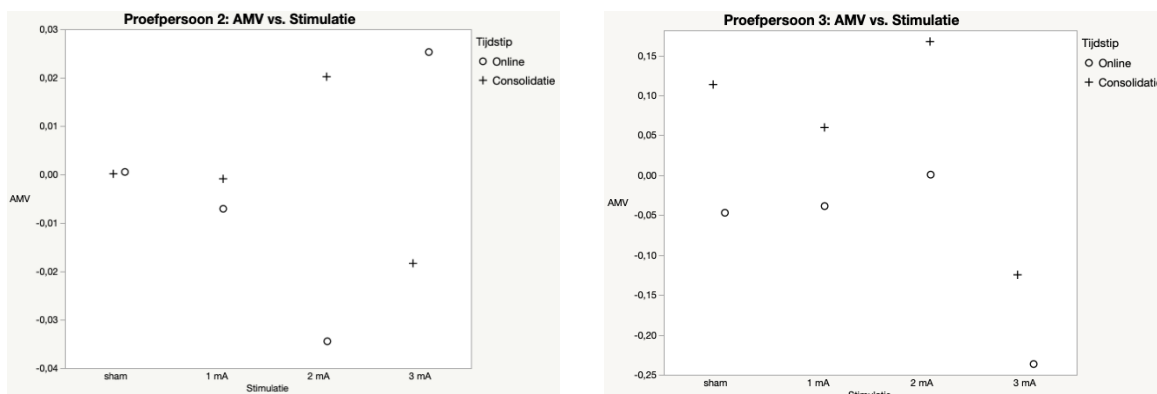
er over de twee dagen heen (consolidatie) een beduidend groter leereffect is bij de stimulatie met 2 mA ten opzichte van de rest. 3 mA was dan weer de enige stimulatieconditie waarbij de reactietijden van *sessie 2* trager waren dan deze van *sessie 1*. Echter bleek al uit de mixed models dat deze verschillen in stimulatie ($P = 0.3233$) en tijdstip ($P = 0.6200$) niet significant zijn.

Als men de data voor elke proefpersoon individueel bekijkt ziet men dat voor *proefpersoon 1* de sham stimulatie voor het grootste motorisch leereffect zorgt over de acht blokken heen. Bij *proefpersoon 2 en 3* zorgde dan weer respectievelijk 3 mA en 2 mA voor het grootste motorisch leereffect. Bij de vooruitgang over de twee dagen heen komt bij *proefpersoon 2 en 3* de stimulatie met 2 mA uit als beste stimulatie om het motorisch leren te verbeteren. Bij *proefpersoon 1* was 1 mA de beste stimulatieconditie maar bij deze resultaten moet je echter rekening houden met het feit dat er missing data is voor consolidatie van 2 mA en 3 mA van *proefpersoon 1*.

Figuur 4



*missing data: consolidatie 2 mA en 3 mA



AMV vs. Stimulatie

3.1.3. SSL

Ook voor de data van SSL werden eerst de modelassumpties nagegaan. Bij SSL was er geen normale verdeling van de *conditional residuals* ($P = 0.0480$). Wel was de data gelijk verdeeld rond de nul-as waardoor er een goede homoscedasticiteit was, dit werd bekeken aan de hand van de *conditional residuals by predicted plot* (bijlage 3). Ondanks de niet normaal verdeelde data werd er toch gekozen om verder te gaan met *mixed models* omdat deze statistiek vrij robuust is voor schending van normaliteitsvoorwaarden.

Bij de *fixed effects* werd er geen significant verschil gevonden tussen de verschillende intensiteiten van stimulatie ($P = 0.6525$). Verder waren er ook geen significant betere SSL-waardes van online stimulatie ten opzichte van consolidatie ($P = 0.1102$) (tabel 5).

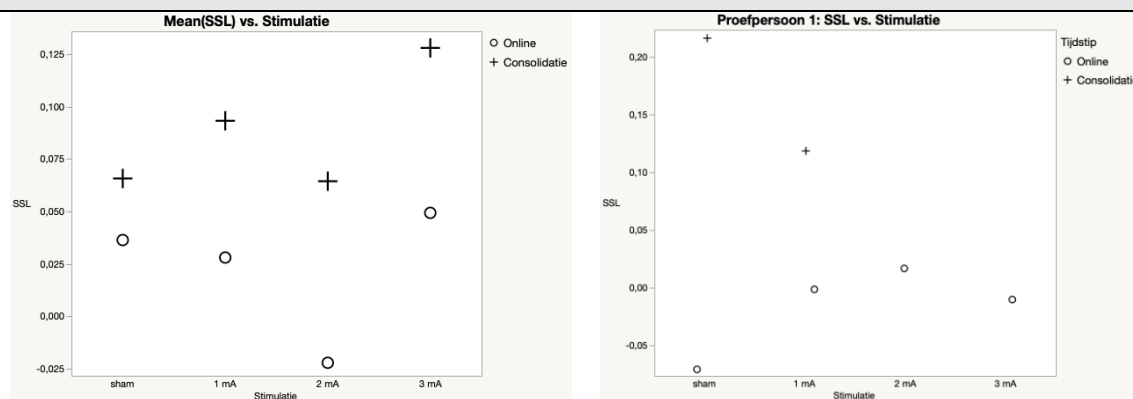
Tabel 5

Shapiro-Wilk	$P = 0.0480^*$
Stimulatie	$P = 0.6525$
Tijdstip	$P = 0.1102$

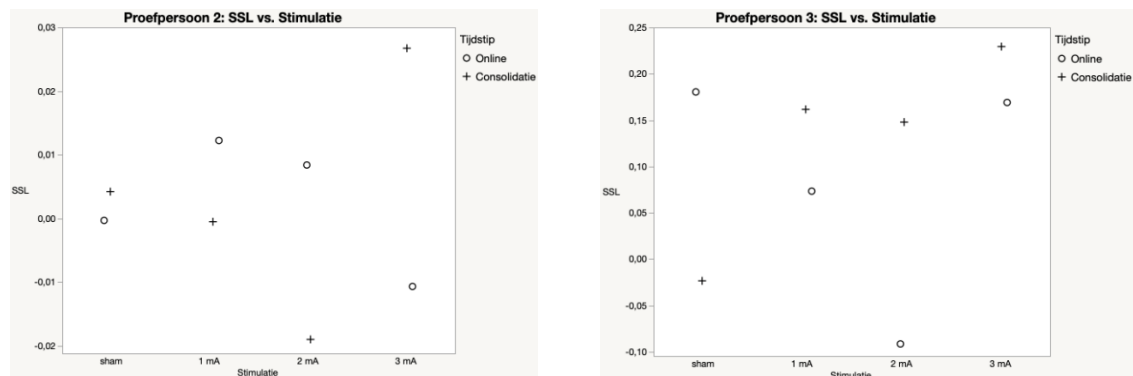
SSL resultaten

Over het algemeen (gemiddelde SSL-waardes) gaf 3 mA de beste resultaten en 2 mA de minst goede resultaten. Dit wil zeggen dat er bij stimulatie met 3 mA sprake is van het meeste sequentieel leren over de acht blokken heen. Verder was de SSL-waarde van consolidatie in elke stimulatieconditie hoger dan deze van online (figuur 5). Dit wil zeggen dat het sequentieel leren voor elke stimulatie-conditie over de twee dagen heen vooruit is gegaan. Echter bleek al uit de mixed models dat deze verschillen in stimulatie ($P = 0.6525$) en tijdstip ($P = 0.1102$) niet significant zijn. Als men de data voor elke proefpersoon individueel bekijkt, blijkt er veel variabiliteit te zitten tussen de resultaten. Zo zorgt bij *proefpersoon 1* de stimulatie aan 2 mA voor de meeste vooruitgang in sequentieel leren over de acht blokken heen. Terwijl dit voor *proefpersoon 2 en 3* respectievelijk 1 mA en sham zijn. Bij de vooruitgang over de twee dagen heen komt de stimulatie met 3 mA uit als beste stimulatie om het sequentieel leren te verbeteren, dit voor *proefpersonen 2 en 3*. Bij *proefpersoon 1* is de sham stimulatie het beste om sequentieel leren te verbeteren. Ook hier dient weer rekening gehouden te worden met de *missing dat*.

Figuur 5



*missing data: consolidatie 2 mA en 3 mA

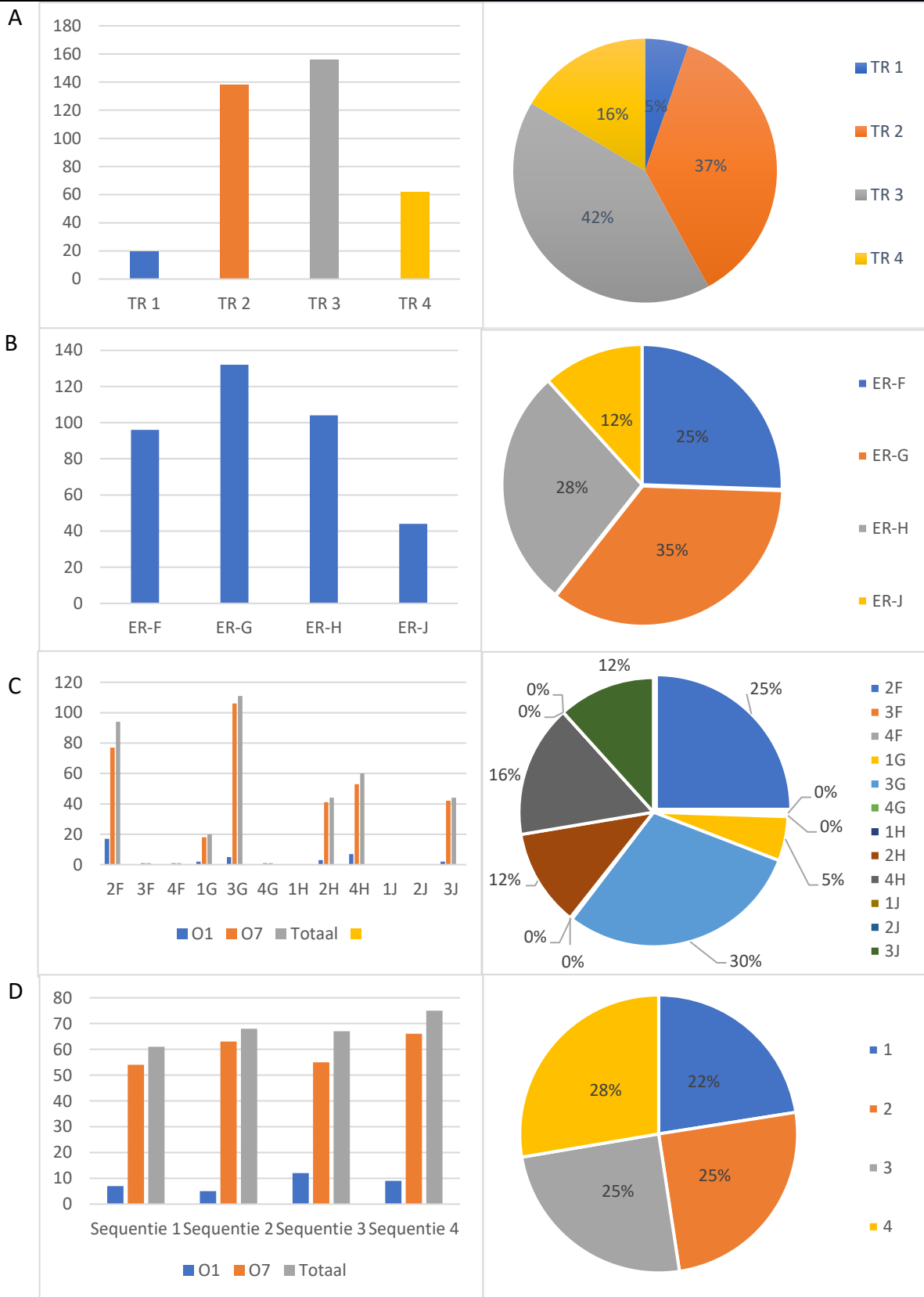


SSL vs. Stimulatie

3.2. Kwalitatieve resultaten

Voor de kwalitatieve analyse werd *proefpersoon 2* geëxcludeerd door de grote hoeveelheid fouten. De analyse van de twee andere proefpersonen gaf een beduidend verschil tussen het aantal fouten dat per TR gemaakt werd. TR-2 en TR-3 kwamen beduidend vaak voor met respectievelijk 37% en 42% van de fouten. TR-4 kwam daarentegen maar 16% van de keren voor en TR-1 amper 5% (figuur 6A). Bij het grondig bekijken van de fouten per ER, viel er op dat er opvallend minder fouten waren bij ER-J (12%) in vergelijking met de andere waarden, met als hoogste ER-G met 35% (figuur 6B). Dit wilt zeggen dat de pink het minste ingedrukt werd op het foute moment en de middelvinger het vaakst. Uit de combinatie van deze data kwam naar voren dat het fouten 2F (= TR-2 + ER-F), 1G, 3G, 2H, 4H en 3J zijn die vooral voorkwamen in dit onderzoek. De andere mogelijke combinaties werden amper of nooit foutief ingevoerd (figuur 6C). De analyse van de sequenties gaf geen beduidende verschillen in hoe vaak ze verkeerd werden ingevoerd. (figuur 6D). Dit maakt dat alle sequenties vergelijkbaar zijn in moeilijkheidsgraad .

Figuur 6



Resultaten kwalitatieve analyse

A. Fouten per target respons; B. Fouten per effectieve respons; C. Fouten per mogelijke combinatie; D. Totaal aantal fout ingevoerde sequenties

4. Discussie

In dit onderzoek werd er op zoek gegaan naar de ideale intensiteit van tDCS om het impliciet motorisch leren te verbeteren.

In de data analyse werden er geen significante verschillen gevonden binnen en tussen de belangrijke uitkomstmaten. Hoewel er uit masterproef deel 1 juist kon worden vastgesteld dat tDCS wel degelijk een positief effect kan hebben op (impliciet) motorisch leren. Mogelijks heeft de keuze van uitkomstmaten ervoor gezorgd dat de significante effecten gevonden in masterproef 1 niet konden worden bevestigd. In masterproef deel 1 werd er geen onderscheid gemaakt tussen deze twee uitkomstmaten, aangezien dit nog niet gebruikt werd bij het onderzoek bij ouderen. Er werd in deze onderzoeken dus meer gekeken naar de algemene verbeteringen van de ouderen en niet naar de opsplitsing in AMV en SSL. In dit onderzoek werd dit wel gedaan. Er kon dan ook in de grafische weergaven wel een aanzienlijk consolidatie-effect gezien worden voor algemeen motorisch leren bij een stimulatie aan 2 mA, ook al was deze niet significant verschillend. Dit stemt overeen met de eerder gevonden resultaten in masterproef deel 1. Voor het sequentieel leren daarentegen werden er in dit onderzoek geen significante verschillen gevonden tussen de verschillende intensiteiten, hoewel er uit eerder onderzoek bleek dat 2 mA de best mogelijke intensiteit is om (impliciet) sequentieel leren te verbeteren (Furubayashi et al., 2008). Er moet dus meer onderzoek gedaan worden of de verbeteringen die gevonden werden in het verleden door het gebruik van tDCS te wijten zijn aan het sequentieel leren of eerder aan het algemeen motorisch leren. Mogelijk is er ook een wisselwerking tussen de twee uitkomstmaten AMV en SSL. Zo gaat er bij een lage AMV-waarde en dus weinig motorisch leren meer ruimte zijn om het sequentieel leren te verbeteren. Terwijl proefpersonen met een hoge AMV-waarde al dicht bij de limiet zitten en dus minder vooruitgang gaan kunnen maken met het sequentieel leren.

Verder moet er bij deze resultaten van consolidatie rekening gehouden worden met de missing data van een proefpersoon bij onder andere de stimulatie aan 2 mA.

Ook werd er een grote variabiliteit tussen de drie proefpersonen gevonden, voor iedereen was er een andere intensiteit de beste. Deze verschillen doen vermoeden dat de ideale intensiteit individueel afhankelijk zou kunnen zijn. In verder onderzoek kan er dan ook best worden gekeken of de ideale intensiteit niet individueel bepaald moet worden om een optimale werking te hebben bij elk individu.

In het kwalitatieve onderzoek werd er geen verschil gevonden in aantal fouten tussen de verschillende gebruikte sequenties. Hieruit kunnen we concluderen dat het koppelen van een andere sequentie aan elke stimulatie conditie geen verschil heeft gemaakt in moeilijkheidsgraad. Dit is een belangrijke bevinding die een meerwaarde kan betekenen in toekomstig onderzoek dat gebruik zal maken van testen met sequenties zoals de SRT-taak. Dit zou verklaard kunnen worden door de sequentie keuze. Deze werden opgesteld volgens de regels van Reber et al. (1998). Binnen elke sequentie dienden alle vier de mogelijke toetsen drie maal aan bod te komen. Ook moesten alle 12 overgangen (12, 13, 14, 21, 23...) één keer aan bod komen. Wanneer deze regels gevolgd werden konden de proefpersonen niet voorspellen welke TR de volgende zou zijn door te leren hoe vaak een overgang voorkwam of door de locatie tussen twee getallen te leren. Om deze voorspelling te maken dienden de proefpersonen de twee voorgaande TR's te onthouden om de volgende te weten.

Een ander opvallend aspect binnen de kwalitatieve analyse betreft het soort gemaakte fouten. Wanneer er gekeken werd naar de fouten die het meeste voorkwamen, viel op dat het meestal ging over 2 fouten per TR. Het ging hier om de twee ER's die gelegen waren rond de TR. Een voorbeeld hiervan is wanneer er TR-2 zou moeten worden ingedrukt, werden toets ER-F of ER-H ingedrukt ipv ER-G. Dit kan liggen aan gebrek aan selectiviteit in de vingers. Lang en Schieber (2004) toonden in hun onderzoek aan dat er een gelijktijdige beweging werd gezien in de omliggende vingers wanneer er een actieve flexie werd gevraagd van de index-, middel- of ringvinger afzonderlijk. Bij een actieve flexie van de pink was er ook een beweging van de ringvinger maar in mindere mate. Ook Van Beek et al. (2019) toonde aan dat er een verminderde capaciteit was bij ouderen tot het individueel bewegen van de vingers.

Deze bevindingen komen overeen met de analyse die er gemaakt werd binnen ons onderzoek. Het gebrek aan zelfstandig bewegen kan vooral mechanisch verklaard worden en niet zo zeer neuromusculair (Lang & Schieber, 2004). De structuren die hier vooral verantwoordelijk zijn volgens Leijnse et al. (1997) zijn de intertendineuze deeltjes tussen de pezen van de flexor digitorum profundus. De precieze wijze van deze gelijktijdige aanspanning is ingewikkeld en hangt samen met een heel aantal variabelen (Leijnse et al., 1997). Een andere anatomische structuur die een deeltje van deze gelijktijdige aanspanning zou kunnen verklaren is de spierbuik van de flexor digitorum profundus (FDP). Door het

trekken van een van de pezen op de spierbuik van de FDP kan dit zorgen voor een ontlasting van een andere pees. Deze ontlasting kan in combinatie met de antagonistische spanning zorgen voor een beweging van de vinger die hier niet toe geïnstrueerd werd.

Het feit dat TR-1 en TR-4 minder vaak fout werden ingevoerd ten opzichte van TR-2 en TR-3 zou verklaard kunnen worden door het feit dat deze beide minder aangrenzende vingers hebben die geactiveerd konden worden binnen dit onderzoek. TR-1 zou een activatie van de indexvinger moeten vragen, TR-4 van de pink. Beiden hebben bij deze testopzet dus maar één aangrenzende actieve vinger in tegenstelling tot de twee aangrenzende vingers bij de middel- en ringvinger.

4.1. Limitaties studie

Deze studie had echter ook een aantal limitaties die aangehaald dienen te worden.

Zo was de data die verzameld werd tijdens de data extractie niet normaal verdeeld. Voor de data analyse werd er gebruik gemaakt van *mixed models* omdat dit een vrij robuuste test is (Field & Wilcox, 2017). Bijgevolg wordt deze niet zwaar beïnvloed door niet normaal verdeelde data. Toch blijft het belangrijk dat de modelassumpties worden behaald om een goede kwaliteit van het onderzoek te garanderen.

Maar de grootste limitatie van deze studie was dat er maar drie proefpersonen deelgenomen hebben. Door deze kleine *sample size* waren de resultaten weinig betrouwbaar of generaliseerbaar. In de toekomst zal er dan ook onderzoek moeten gebeuren met meer proefpersonen om betrouwbare resultaten over dit onderwerp te bekomen. Een oorzaak van deze kleine *sample size* is de Covid-19 pandemie. Hierdoor konden een groot aantal van de geplande rekruteringen niet doorgaan, vb. de rekrutering op de seniorenuniversiteit of evenementen voor senioren. Dit maakt dat alleen de naaste familie en kennissen gecontacteerd werden en deelnamen aan dit onderzoek. Een andere oorzaak van deze beperkte groep proefpersonen is de hoge frequentie van meetmomenten (4weken, 2x/week). Hierdoor waren mensen vaak minder geïnteresseerd in een deelname aan dit onderzoek. Deze kleine *sample size* zou ook voor een deel de niet-normaal verdeelde data kunnen verklaren. Ook de niet-significante resultaten zouden een gevolg kunnen zijn van deze kleine steekproef. De kleine steekproef zorgde er ook voor dat het effect van de stimulatie volgorde niet onderzocht kon worden. Er werd dus niet gekeken of de volgorde van de intensiteiten een invloed heeft op het motorisch leren. Hierdoor wordt het risico op

confounding variable groter. In toekomstig onderzoek zou hier meer aandacht aan besteed moeten worden.

De selectie van de proefpersonen is niet alleen heel beperkt maar er kan ook gesproken worden van een risico op *selection bias*. Doordat enkel familie en dichte kennissen deelnamen aan het onderzoek gingen zij extra gemotiveerd zijn om de taak zo goed mogelijk uit te voeren. Dit zou bij onbekenden minder het geval kunnen zijn. Ook de grote frequentie verhoogde het risico op deze *selection bias*. Vooral mensen die zich zelfstandig kunnen verplaatsen met de auto gingen geneigd zijn deel te nemen aan dit onderzoek.

Bovenop het feit dat er maar drie proefpersonen werden geïnccludeerd was er ook nog sprake van *missing data* bij één van hen. De data van het tweede bezoek bij de stimulatie aan 2 mA van deze persoon is verloren gegaan bij de data-extractie. Bij dezelfde proefpersoon werd er bij de stimulatie aan 3 mA een verschillende sequentie gebruikt bij bezoek 2 dan bij bezoek 1. Hierdoor kon er niet gekeken worden of er nog een leereffect aanwezig was. Dit maakt dat zowel de consolidatie data van 2 mA als die van 3 mA van deze proefpersoon niet geïnccludeerd konden worden in de data analyse. De resultaten zouden hierdoor minder betrouwbaar kunnen zijn.

Bij het onderzoek van de kwalitatieve analyse werd *proefpersoon 2* geëxcludeerd wegens het grote aantal fouten die werden gemaakt. Deze proefpersoon bleek osteoartrose te hebben. Bij deze aandoening is er sprake van pijnlijke vingers en verminderde beweeglijkheid van de gewrichten (Bellamy, 2002). Deze verminderde beweeglijkheid in combinatie met de voorheen aangehaalde selectiviteitsbeperking bij het ouder worden, zou het vergrote aantal fouten kunnen verklaren. In toekomstig onderzoek moet er dus nagedacht worden of osteoartrose een invloed kan hebben op de uitvoering van de SRT taak.

Een laatste limitatie van dit onderzoek is dat er geen gebruik gemaakt werd van de secundaire informatie die we voorhanden hadden. Zo werd er een specifieke vragenlijst afgenomen over de stimulatie waarbij vb. de sensatie van tDCS werden besproken. Deze werd echter niet bekeken binnen de analyse, hoewel dit een meerwaarde zou kunnen bieden om een beeld te krijgen over het comfort van de patiënt en of er al dan niet een verschil werd gevoeld tussen de stimulatiecondities. In de studie van Poreisz et al. (2007) kon 17% van de proefpersonen een verschil aangeven in gevoel tussen de sham en de stimulatieconditie. Dit is iets waar in het huidige onderzoek geen data van aanwezig is.

5. Conclusie

In dit onderzoek werd er geen significant effect van anodale tDCS over de M1 cortex gevonden op het motorische en sequentieel leren van ouderen. Wel werd er in dit onderzoek gezien dat de sequenties die gebruikt werden een vergelijkbare foutenmarge hadden. Verder onderzoek is dus zeker nodig om de optimale intensiteit te kunnen bepalen zodat tDCS hierna op een zo efficiënt mogelijke manier kan worden toegepast in de neurorevalidatie.

6. Referenties

- Bellamy, N. (2002). Rhythmic variations in pain, stiffness, and manual dexterity in hand osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *61*(12), 1075–1080. <https://doi.org/10.1136/ard.61.12.1075>
- Bennett, I. J., Madden, D. J., Vaidya, C. J., Howard, J. H., & Howard, D. V. (2011). White matter integrity correlates of implicit sequence learning in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, *32*(12), 2317.e1-2317.e12. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.017>
- Destrebecqz, A., & Cleeremans, A. (2001). Can sequence learning be implicit? New evidence with the process dissociation procedure. *Psychonomic Bulletin & Review*, *8*(2), 343–350. <https://doi.org/10.3758/BF03196171>
- Dumel, G., Bourassa, M.-E., Charlebois-Plante, C., Desjardins, M., Doyon, J., Saint-Amour, D., & De Beaumont, L. (2018). Motor Learning Improvement Remains 3 Months After a Multisession Anodal tDCS Intervention in an Aging Population. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*, 335. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00335>
- Field, A. P., & Wilcox, R. R. (2017). Robust statistical methods: A primer for clinical psychology and experimental psychopathology researchers. *Behaviour Research and Therapy*, *98*, 19–38. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.05.013>
- Fitts, P. M., & Poster, M. I. (1967). *Human performance*. Belmont, Calif. : Brooks/Cole Pub. Co.
- Fujiyama, H., Hinder, M. R., Barzideh, A., Van de Vijver, C., Badache, A. C., Manrique-C, M. N., Reissig, P., Zhang, X., Levin, O., Summers, J. J., & Swinnen, S. P. (2017). Preconditioning tDCS facilitates subsequent tDCS effect on skill acquisition in older adults. *Neurobiology of Aging*, *51*, 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.012>
- Furubayashi, T., Terao, Y., Arai, N., Okabe, S., Mochizuki, H., Hanajima, R., Hamada, M., Yugeta, A., Inomata-Terada, S., & Ugawa, Y. (2008). Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area. *Experimental Brain Research*, *185*(2), 279–286. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1149-z>

- Galea, J. M., Jayaram, G., Ajagbe, L., & Celnik, P. (2009). Modulation of Cerebellar Excitability by Polarity-Specific Noninvasive Direct Current Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 29(28), 9115–9122. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2184-09.2009>
- Gheysen, F., & Fias, W. (2012). Dissociable neural systems of sequence learning. *Advances in Cognitive Psychology*, 8(2), 73–82. <https://doi.org/10.5709/acp-0105-1>
- Halakoo, S., Ehsani, F., Hosnian, M., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2020). The comparative effects of unilateral and bilateral transcranial direct current stimulation on motor learning and motor performance: A systematic review of literature and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 72, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.12.022>
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(3), 861–868. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.861>
- Keele, S. W., Ivry, R., Mayr, U., Hazeltine, E., & Heuer, H. (2003). The cognitive and neural architecture of sequence representation. *Psychological Review*, 110(2), 316–339. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.110.2.316>
- King, B. R., Saucier, P., Albouy, G., Fogel, S. M., Rumpf, J.-J., Klann, J., Buccino, G., Binkofski, F., Classen, J., Karni, A., & Doyon, J. (2016). Cerebral Activation During Initial Motor Learning Forecasts Subsequent Sleep-Facilitated Memory Consolidation in Older Adults. *Cerebral Cortex*, bhv347. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv347>
- Krakauer, J. W., & Mazzoni, P. (2011). Human sensorimotor learning: Adaptation, skill, and beyond. *Current Opinion in Neurobiology*, 21(4), 636–644. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.06.012>
- Kumari, N., Taylor, D., & Signal, N. (2019). The Effect of Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation on Motor Learning: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 328. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00328>

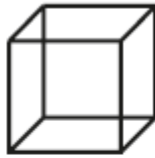
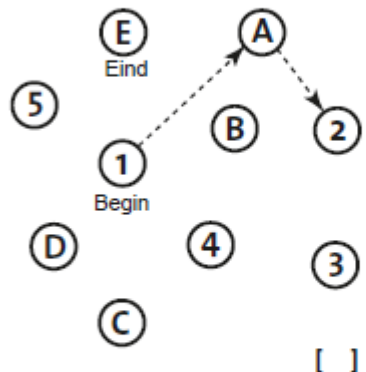

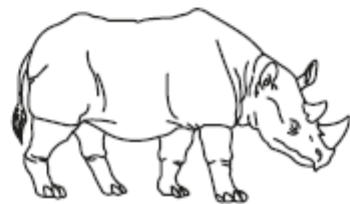

- Lang, C. E., & Schieber, M. H. (2004). Human Finger Independence: Limitations due to Passive Mechanical Coupling Versus Active Neuromuscular Control. *Journal of Neurophysiology*, *92*(5), 2802–2810. <https://doi.org/10.1152/jn.00480.2004>
- Lang, N., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C., & Lemon, R. N. (2004). Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Experimental Brain Research*, *156*(4), 439–443. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1800-2>
- Leijnse, J. N. A. L., Walbeehm, E. T., Sonneveld, G. J., Hovius, S. E. R., & Kauer, J. M. G. (1997). Connections between the Tendons of the Musculus flexor digitorum profundus Involving the Synovial Sheaths in the Carpal Tunnel. *Cells Tissues Organs*, *160*(2), 112–122. <https://doi.org/10.1159/000148003>
- Meier, B., & Cock, J. (2014). Offline consolidation in implicit sequence learning. *Cortex*, *57*, 156–166. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.03.009>
- Meulemans, T., Van der Linden, M., & Perruchet, P. (1998). Implicit Sequence Learning in Children. *Journal of Experimental Child Psychology*, *69*(3), 199–221. <https://doi.org/10.1006/jecp.1998.2442>
- Mulquiney, P. G., Hoy, K. E., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011). Improving working memory: Exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clinical Neurophysiology*, *122*(12), 2384–2389. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.05.009>
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, *19*(1), 1–32. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(87\)90002-8](https://doi.org/10.1016/0010-0285(87)90002-8)
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>

- Nitsche, Michael A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation, 1*(3), 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, Michael 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. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00412-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00412-1)
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin, 72*(4–6), 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>
- Rumpf, J.-J., Wegscheider, M., Hinselmann, K., Fricke, C., King, B. R., Weise, D., Klann, J., Binkofski, F., Buccino, G., Karni, A., Doyon, J., & Classen, J. (2017). Enhancement of motor consolidation by post-training transcranial direct current stimulation in older people. *Neurobiology of Aging, 49*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.003>
- Ryan, K., Schranz, A. L., Duggal, N., & Bartha, R. (2019). Differential effects of transcranial direct current stimulation on antiphase and inphase motor tasks: A pilot study. *Behavioural Brain Research, 366*, 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.014>
- Samaei, A., Ehsani, F., Zoghi, M., Hafez Yosephi, M., & Jaberzadeh, S. (2017). Online and offline effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on motor learning in healthy older adults: A randomized double-blind sham-controlled study. *European Journal of Neuroscience, 45*(9), 1177–1185. <https://doi.org/10.1111/ejn.13559>
- Savic, B., & Meier, B. (2016). How Transcranial Direct Current Stimulation Can Modulate Implicit Motor Sequence Learning and Consolidation: A Brief Review. *Frontiers in Human Neuroscience, 10*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00026>
- Song, S., Howard, J. H., & Howard, D. V. (2007). Implicit probabilistic sequence learning is independent of explicit awareness. *Learning & Memory, 14*(3), 167–176. <https://doi.org/10.1101/lm.437407>

- Stagg, C. J., Antal, A., & Nitsche, M. A. (2018). Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of ECT*, 34(3), 144–152. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000510>
- Steenbergen, B., van der Kamp, J., Verneau, M., Jongbloed-Pereboom, M., & Masters, R. S. W. (2010). Implicit and explicit learning: Applications from basic research to sports for individuals with impaired movement dynamics. *Disability and Rehabilitation*, 32(18), 1509–1516. <https://doi.org/10.3109/09638288.2010.497035>
- Summers, J. J., Kang, N., & Cauraugh, J. H. (2016). Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A systematic review and meta- analysis. *Ageing Research Reviews*, 25, 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.11.004>
- Swinnen, S. P. (1998). AGE-RELATED DEFICITS IN MOTOR LEARNING AND DIFFERENCES IN FEEDBACK PROCESSING DURING THE PRODUCTION OF A BIMANUAL COORDINATION PATTERN. *Cognitive Neuropsychology*, 15(5), 439–466. <https://doi.org/10.1080/026432998381104>
- Van Beek, N., Stegeman, D. F., Jonkers, I., de Korte, C. L., Veeger, D., & Maas, H. (2019). Single finger movements in the aging hand: Changes in finger independence, muscle activation patterns and tendon displacement in older adults. *Experimental Brain Research*, 237(5), 1141–1154. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05487-1>
- Wolk, D. A., Sen, N. M., Chong, H., Riis, J. L., McGinnis, S. M., Holcomb, P. J., & Daffner, K. R. (2009). ERP correlates of item recognition memory: Effects of age and performance. *Brain Research*, 1250, 218–231. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.11.014>
- Zimmerman, M., Nitsch, M., Giraux, P., Gerloff, C., Cohen, L. G., & Hummel, F. C. (2013). Neuroenhancement of the aging brain: Restoring skill acquisition in old subjects. *Annals of Neurology*, 73(1), 10–15. <https://doi.org/10.1002/ana.23761>

7. Bijlage

7.1. Bijlage 1: MoCA

Nederlandse versie		Geboortedatum:		Naam:				
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)		Jaren opleiding:		Datum:				
		Geslacht:						
VISUOSPATIEEL/EXECUTIEF		 Kopieer de kubus		Teken een klok (tien over elf) (3 punten)				
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/> Omtrek		<input type="checkbox"/> Cijfers				
		<input type="checkbox"/> Wijzers		<input type="checkbox"/> /5				
BENOEMEN		 <input type="checkbox"/>		 <input type="checkbox"/>				
		 <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> /3				
GEHEUGEN	Lees de woorden op, proefpersoon moet ze nazeggen. Neem 2 maal af. Laat ze na 5 min. opnieuw opnoemen.		GEZICHT	FLUWEEL	KERK	MADIELIEF	ROOD	Geen punten
		1e afname						
		2e afname						
AANDACHT	Lees de rij cijfers op (1 cijfer/sec). Proefpersoon moet ze in dezelfde volgorde nazeggen [] 2 1 8 5 4 Proefpersoon moet ze in omgekeerde volgorde nazeggen [] 7 4 2							___/2
	Lees de rij letters op. De proefpersoon moet bij iedere letter A met zijn hand op de tafel tikken Geen punten bij ≥ 2 ft							___/1
	[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B							
	Serieel 7 aftrekken, beginnend bij 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65							___/3
	4 of 5 goed: 3 pt 2 of 3 goed: 2 pt 1 goed: 1 pt 0 goed: 0 pt							
TAAL	Zeg na: Ik weet alleen dat Jan vandaag geholpen zou worden. [] De kat verstopte zich altijd onder de bank als er honden in de kamer waren. []							___/2
	Fluency: Noem binnen één minuut zo veel mogelijk woorden die beginnen met de letter D [] (N ≥ 11 woorden)							___/1
ABSTRACTIE	Overeenkomst tussen bijv. banaan en sinaasappel = fruit [] trein-fiets [] horloge-liniaal							___/2
UITGESTELDE RECALL	Woorden moeten herinnerd worden zonder cue	GEZICHT	FLUWEEL	KERK	MADIELIEF	ROOD	Punten alleen voor recall zonder cue	___/5
		[]	[]	[]	[]	[]		
Optioneel	Categoriecue							
	Meerkeuzecue							
ORIËNTATIE	[] Datum [] Maand [] Jaar [] Dag [] Locatie [] Plaats							___/6
© Z.Nasreddine MD 2004, translated to Dutch by P.L.J. Dautzenberg and J.F.M. de Jonghe		Normaal ≥ 26 / 30		TOTAAL				___/30
www.mocatest.org								Tel er 1 pt bij op indien ≤ 12 jr opleiding

TES Screening questionnaire

	JA	NEEN
Heeft u metalen (uitgezonderd titanium) of elektronische implantaten in de hersenen/schedel (bv. splinters, fragmenten, clips, cochleair implantaat, diepe hersenstimulatie, etc.)? Indien ja, specificeer het type metaal en de locatie:		
Heeft u metalen of elektronische implantaten in een ander deel van uw lichaam (pacemaker, metalen fragmenten, etc.)? Indien ja, specificeer het apparaat en de locatie:		
Heeft u ooit chirurgische ingrepen gehad aan het hoofd of aan de ruggengraat? Indien ja, specificeer de locatie:		
Heeft u ooit een hoofdtrauma gehad waarna je het bewustzijn bent verloren?		
Heeft u huidproblemen zoals dermatitis, psoriasis, of eczeem? Indien ja, specificeer de locatie:		
Heeft u epilepsie of heeft u al stuiprekkingen of een epileptisch insult gehad?		
Heeft u last van appelflauwtes of syncopes?		
Bent u zwanger of bestaat de kans dat u zwanger bent?		
Neemt u medicatie? Indien ja, specificeer:		
Bent u allergisch? Indien ja, specificeer:		
Heeft u in het verleden al eens transcraniële magnetische of elektrische neurostimulatie gehad? Indien ja, had u toen ergens last van? Specificeer:		

Een bevestigend antwoord op bovenstaande vragen is geen absolute contra-indicatie voor transcraniële neurostimulatie maar een herevaluatie van de risico's kan nodig zijn. Bij twijfel wordt er contact opgenomen met de arts-onderzoeker.

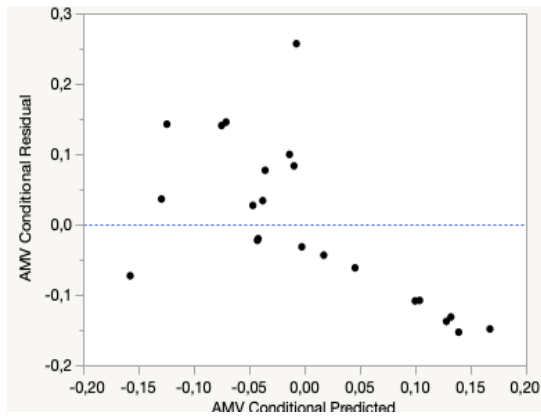
Code kandidaat (in te vullen door de onderzoeker):

Handtekening en datum:

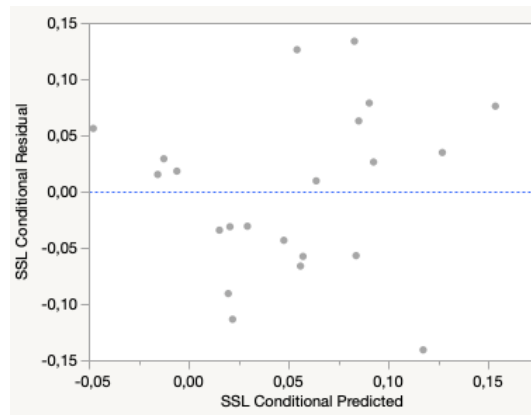
7.3. Bijlage 3

Tabel

AMV



SSL



Homoscedasticiteit AMV en SSL (ConditionalResidual by Predicted plots)

In te vullen door de promotor(en) en eventuele copromotor aan het einde van MP2:

Naam Student(e): Anne Bocken en Stef Vandevenne

Datum: 4/6/21

Titel Masterproef:

- 1) Geef aan in hoeverre de student(e) onderstaande competenties zelfstandig uitvoerde:
- NVT: De student(e) leverde hierin geen bijdrage, aangezien hij/zij in een reeds lopende studie meewerkte.
 - 1: De student(e) was niet zelfstandig en sterk afhankelijk van medestudent(e) of promotor en teamleden bij de uitwerking en uitvoering.
 - 2: De student(e) had veel hulp en ondersteuning nodig bij de uitwerking en uitvoering.
 - 3: De student(e) was redelijk zelfstandig bij de uitwerking en uitvoering.
 - 4: De student(e) had weinig tot geringe hulp nodig bij de uitwerking en uitvoering.
 - 5: De student(e) werkte zeer zelfstandig en had slechts zeer sporadisch hulp en bijsturing nodig van de promotor of zijn team bij de uitwerking en uitvoering.

Competenties	NVT	1	2	3	4	5
Opstelling onderzoeksvraag	0	0	0	0	x	0
Methodologische uitwerking	x	0	0	0	0	0
Data acquisitie	x	0	0	0	0	0
Data management	x	0	0	0	0	0
Dataverwerking/Statistiek	0	0	0	0	x	0
Rapportage	0	0	0	0	x	0

- 2) Niet-bindend advies: Student(e) krijgt toelating/~~geen toelating~~ (schrappen wat niet past) om bovenvermelde Wetenschappelijke stage/masterproef deel 2 te verdedigen in bovenvermelde periode. Deze eventuele toelating houdt geen garantie in dat de student geslaagd is voor dit opleidingsonderdeel.
- 3) Deze wetenschappelijke stage/masterproef deel 2 mag wel/~~niet~~ (schrappen wat niet past) openbaar verdedigd worden.
- 4) Deze wetenschappelijke stage/masterproef deel 2 mag wel/~~niet~~ (schrappen wat niet past) opgenomen worden in de bibliotheek en docserver van de UHasselt.

Datum en handtekening
Student(e)



Datum en handtekening
promotor(en)



4/6/21

Datum en handtekening
Co-promotor(en)