



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

Masterthesis

Het frontopariëtale netwerk in een stroomversnelling: een onderzoek naar het causaal verband tussen thèta-synchronisatie en de visuospatiële werkgeheugenprestatie

Katrijn Meeuwissen

Hannelore Vos

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

PROMOTOR :

Prof. dr. Raf MEESEN

BEGELEIDER :

Mevrouw Stefanie VERSTRAELEN

De heer Sybren VAN HOORNWEDER



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 kinesietherapie

Masterthesis

Het frontopariëtale netwerk in een stroomversnelling: een onderzoek naar het causaal verband tussen thèta-synchronisatie en de visuospatiële werkgeheugenprestatie

Katrijn Meeuwissen

Hannelore Vos

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesietherapie, afstudeerrichting revalidatiewetenschappen en kinesietherapie bij neurologische aandoeningen

PROMOTOR :

Prof. dr. Raf MEESEN

BEGELEIDER :

Mevrouw Stefanie VERSTRAELEN

De heer Sybren VAN HOORNWEDER

WOORD VOORAF

Deze masterscriptie behandelt een interessant maar zeer complex onderwerp: de effecten van zwakke wisselstroom op de werking van de hersenen, meer bepaald het visuospatiële werkgeheugen. Twee jaar lang maakten we deel uit van de onderzoeksgroep Neurologische revalidatie, die zich bezighoudt met neurologisch, en meer specifiek, neurofysiologisch onderzoek. Voor het behalen van onze graad van master in de revalidatiewetenschappen en kinesitherapie, verdiepten we ons twee jaar lang in de wereld van transcraniële elektrostimulatie. Na twee jaar hechte samenwerking, met moeilijke maar ook hilarische momenten, komt het einde in zicht. We zijn trots op het resultaat én op elkaar.

Uiteraard hadden we onze masterproef nooit zonder hulp tot een goed einde kunnen brengen. Daarom willen we graag enkele mensen speciaal bedanken. Allereerst bedanken we onze promotor prof. dr. Raf Meesen. Hij keek steeds vanaf de zijlijn mee en gaf graag uitleg bij de moeilijke concepten en begrippen uit zijn vakgebied. Daarnaast willen we onze begeleiders dra. Stefanie Verstraelen en drs. Sybren Van Hoornweder bedanken. Zij hebben het afgelopen jaar elke versie van onze masterproef verbeterd en ons steeds in de juiste richting geleid. Als laatste willen we onze ouders bedanken, die ons altijd gesteund hebben tijdens onze opleiding aan de Universiteit Hasselt.

Arendonk, 7 juni 2021

M.K.

Beringen, 7 juni 2021

V.H.

1 Situering

De vergrijzing van de populatie, niet enkel in België maar wereldwijd, neemt alsmaar toe. Dit zorgt voor nieuwe sociale, economische en politieke uitdagingen. Een van deze uitdagingen is de stijgende prevalentie van niet-overdraagbare chronische ziektes (United Nations, 2013). Veroudering gaat gepaard met fysieke en cognitieve achteruitgang. Aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer, cerebrovasculair accident (CVA) en fragiliteit treden typisch pas op latere leeftijd op. Onderzoek naar deze aandoeningen en de revalidatie ervan, staat nooit stil. Naast de klassieke oefentherapie, die al jaren een vaste plaats heeft binnen de multidisciplinaire behandeling van onder andere multiple sclerose en CVA, duiken steeds nieuwere therapeutische technieken op. Het gebruik van virtual reality bijvoorbeeld, wordt momenteel frequent onderzocht bij CVA-patiënten (o.a. Kim et al., 2020; Lee, Park & Park, 2019) en personen met multiple sclerose (o.a. Massetti et al., 2016).

Het Studiecentrum voor Revalidatieonderzoek (REVAL) aan de Universiteit Hasselt streeft naar gezond ouder worden met een optimale kwaliteit van leven. Binnen het onderzoeksgebied van de neurologische en geriatrische revalidatie worden o.a. klinische studies uitgevoerd naar evaluatie en behandeling van neurologische aandoeningen en fragiliteit.

Naast klinisch onderzoek wordt er ook sterk ingezet op neurofysiologisch onderzoek. Met niet-invasieve technieken worden onderliggende mechanismen van o.a. motorisch leren en neuroplasticiteit in kaart gebracht. Deze centrale mechanismen probeert men vervolgens te beïnvloeden door non-invasieve hersenstimulatie. Door gezonde veroudering te onderzoeken kunnen nieuwe revalidatietechnieken ontwikkeld worden. Zo kan men mogelijks gebruik maken van de neuroplasticiteit van de hersenen om cognitieve achteruitgang af te remmen (Burke & Barnes, 2006; Cespón, Miniussi, & Pellicciari, 2018).

Aftakeling van de cognitie wordt geassocieerd met problemen in de uitvoering van algemene dagelijks levensverrichtingen (ADL) en instrumentale activiteiten in het dagelijkse leven (IADL) (o.a. Agüero-Torres et al., 1998; Dodge et al., 2005; Moritz, Kasl, & Berkman, 1995). Zelfs een minimale cognitieve stoornis is gelinkt aan een verhoogd risico op het verlies van ADL en IADL-mogelijkheden (Dodge et al., 2005). Het afremmen van deze cognitieve aftakeling kan ouderen langer onafhankelijk houden in hun ADL-activiteiten en zo hun kwaliteit van leven bevorderen.

Deze masterthesis beschrijft een studie die deel uitmaakt van de doctoraatsstudie van Van Hoornweder Sybren, getiteld “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”. In een onderdeel hiervan wordt gekeken of eventuele stimulatie-geïnduceerde veranderingen in bimanuele coördinatie kunnen verklaard worden door stimulatie-geïnduceerde veranderingen in het spatiële werkgeheugen. Het onderzoek werd uitgevoerd in het Wetenschapspark 5 te Diepenbeek. Door de COVID-19 maatregelen en de bijhorende beperkingen werd het oorspronkelijke studieprotocol noodgedwongen aangepast. Zo werden de contactmomenten beperkt tot één moment per proefpersoon. Hierdoor is de uiteindelijke studie veel beknopter qua methodiek dan oorspronkelijk gepland was.

De studenten hadden geen aandeel in de bepaling van het onderzoeksdesign en de methode van het lopende onderzoeksproject. Het ruwe protocol werd door de studenten in artikelvorm uitgeschreven. De studenten hielpen mee met de rekrutering van de proefpersonen door zoveel mogelijk contacten aan te spreken. De rekrutering gebeurde niet uitsluitend voor dit onderzoek, maar in het algemeen voor alle lopende studies binnen de onderzoeksgroep. Beide studenten presteerden 40 meet-uren bij de data-acquisitie binnen de lopende studies van de onderzoeksgroep. Hierbij hielpen zij de doctoraatsstudenten bij het afnemen van de testen en taken, en het schoonmaken van de gebruikte materialen. De data werd na afronding van het onderzoek ter beschikking gesteld door de begeleiders. De data-analyse werd uitgevoerd door de studenten. Het academisch schrijfproces werd grotendeels uitgevoerd door de studenten. Uiteraard werd er regelmatig feedback gegeven door de begeleiders. Er was een goed evenwicht tussen zelfstandig werken enerzijds en gepaste begeleiding anderzijds.

2 Referentielijst

- Agüero-Torres, H., Fratiglioni, L., Guo, Z., Viitanen, M., von Strauss, E., & Winblad, B. (1998). Dementia is the major cause of functional dependence in the elderly: 3-year follow-up data from a population-based study. *Am J Public Health, 88*(10), 1452-1456. doi:10.2105/ajph.88.10.1452
- Burke, S.N., & Barnes, C.A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience, 7*(1), 30-40. doi:10.1038/nrn1809
- Cespón, J., Miniussi, C., & Pellicciari, M.C. (2018). Interventional programmes to improve cognition during healthy and pathological ageing: Cortical modulations and evidence for brain plasticity. *Ageing Research Reviews, 43*, 81-98. doi:10.1016/j.arr.2018.03.001
- Dodge, H.H., Kadowaki, T., Hayakawa, T., Yamakawa, M., Sekikawa, A., & Ueshima, H. (2005). Cognitive impairment as a strong predictor of incident disability in specific ADL-IADL tasks among community-dwelling elders: The Azuchi study. *The Gerontologist, 45*(2), 222-230. doi:10.1093/geront/45.2.222
- Kim, W., Cho, S., Ku, J., Kim, Y., Lee, K., Hwang, H., & Paik, N. (2020). Clinical application of virtual reality for upper limb motor rehabilitation in stroke: Review of technologies and clinical evidence. *J Clin Med, 9*(10), 3369. doi:10.3390/jcm9103369
- Lee, H.S., Park, Y.J., & Park, S.W. (2019). The effect of virtual reality training on function in chronic stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int, 2019*. doi:10.1155/2019/7595639
- Massetti, T., Trevizan, I.L., Arab, C., Favero, F.M., Ribeiro-Papa, D.C., & de Mello Monteiro, C.B. (2016). Virtual reality in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord, 8*, 107-112. doi:10.1016/j.msard.2016.05.014
- Moritz, D.J., Kasl, S.V., & Berkman, L.F. (1995). Cognitive functioning and the incidence of limitations in activities of daily living in an elderly community sample. *American Journal of Epidemiology, 141*(1), 41-49. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117344
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. (2013). *World population ageing 2013*. Geraadpleegd via <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>

1 Abstract

ACHTERGROND: De connectiviteit tussen de frontale en pariëtale cortex wordt gelinkt aan het visuospatiële werkgeheugen. Eerder onderzoek suggereerde een correlatie tussen het frontopariëtale netwerk en de neurale oscillaties in het thèta-frequentiebereik. Door het moduleren van dit netwerk aan de hand van *transcranial alternating current stimulation* (tACS), wil men een causaal verband aantonen. Er werd verondersteld dat synchronisatie van de natuurlijke thèta-oscillaties, door middel van stimulatie, de werkgeheugenprestatie zou verbeteren.

DOELSTELLINGEN: Het onderzoeken van een causaal verband tussen thèta-fasekoppeling in het frontopariëtale netwerk en de visuospatiële werkgeheugenprestatie. In een pseudo-randomiseerd, enkelblind experiment werden de thèta-oscillaties tussen de rechter prefrontale en pariëtale cortex gemoduleerd met 6 Hz *in-phase*, *anti-phase* of *sham* tACS.

PARTICIPANTEN: 26 gezonde jongvolwassenen tussen 18 en 26 jaar ($M = 22.23$, $SD = 2.35$) werden pseudorandomiseerd toegewezen aan een *in-phase* ($n = 9$), *anti-phase* ($n = 10$) of *sham* ($n = 7$) groep. Tijdens één sessie tACS voerden zij een *visuospatial match-to-sample test* uit.

METINGEN: Als primaire uitkomstmaat werd de sensitiviteitsindex *d prime* gebruikt. De secundaire uitkomstmaat was de gemiddelde reactietijd van de correcte *matched trials*.

RESULTATEN: Exogeen geïnduceerde synchronisatie of desynchronisatie van het rechter frontopariëtale netwerk zorgde niet voor significante verschillen ten opzichte van *sham*. Zowel voor *d prime* ($H(2) = 0.94$, $p = 0.63$) als voor reactietijd ($F(2,23) = 0.56$, $p = 0.58$) werden geen significante verbeteringen of verslechtingen gevonden.

CONCLUSIE: Er kon geen causaal verband aangetoond worden tussen thèta-fasekoppeling in het frontopariëtale netwerk en de visuospatiële werkgeheugenprestatie na één sessie met *in-phase* of *anti-phase* tACS. De beperkte studie-opzet heeft hierin mogelijk een rol gespeeld. Verder onderzoek is nodig om de inconsistente resultaten in vergelijking met voorgaande onderzoeken te verklaren en de werking van dit complex hersennetwerk in kaart te brengen.

SLEUTELWOORDEN: *transcranial alternating current stimulation, working memory, frontoparietal network*

2 Inleiding

Het werkgeheugen kan zowel informatie opslaan als manipuleren om doelgericht complexe cognitieve taken te volbrengen. Deze cognitieve vaardigheid wordt bij de meeste dagdagelijkse activiteiten gebruikt: een telefoonnummer onthouden alvorens het op te schrijven, inbeelden waar de kast staat om er in het donker niet tegenaan te lopen of bedenken welke route men best neemt in de supermarkt voor de nodige boodschappen. Zowel bij gezonde ouderen als bij een aantal psychiatrische en neurologische aandoeningen zijn er problemen met dit systeem waargenomen (Iodice, Manganelli, & Dubbioso, 2017; Schulz, Gerloff, & Hummel, 2013; Xu et al., 2019), met een negatieve invloed op de kwaliteit van leven tot gevolg (Alptekin et al., 2005; Fujino et al., 2017). Baddeley en Hitch introduceerden in 1974 het *Multicomponent Model* voor het werkgeheugen, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen het kortetermijngeheugen, dat enkel instaat voor het tijdelijk vasthouden van informatie over een korte periode (minuten, uren, dagen), en het werkgeheugen. Volgens dit model bestaat het werkgeheugen uit drie subsystemen: de *phonological loop*, de *visuospatial sketchpad* en het *central executive* systeem, die de nodige aandacht tussen de subsystemen reguleert. Later is er nog een vierde systeem toegevoegd, de *episodic buffer*, die interactie mogelijk maakt tussen de andere subsystemen en het langetermijngeheugen (Baddeley, Allen, & Hitch, 2011; Baddeley & Hitch, 1974).

De onderliggende cognitieve processen van de visuospatial sketchpad bevinden zich in de laterale premotor cortex (PC), superior frontale sulcus (SFS), dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) en de posterior pariëtale cortex (PPC) van de rechter hemisfeer (D'Esposito et al., 1998; Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005; Smith & Jonides, 1997). De rechter DLPFC en de SFS, staan in voor de executieve functies en het manipuleren van informatie. De rechter PPC zorgt voor de opslag van spatiële informatie en de bilaterale PC staat in voor het behouden van de visuospatiële aandacht die vereist is bij de taak (Alekseichuk, Pabel, Antal, & Paulus, 2017; Does et al., 2015; Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005; Rottschy et al., 2012; Wage & Smith, 2003). Hieruit wordt geconcludeerd dat spatiële cognitieve prestaties tot stand komen door activatie in de frontopariëtale cortex (Bressler & Silver, 2010). Dit gebied is de *priority map of space*, met andere woorden: de neurale activiteit is gecorreleerd met de hoeveelheid aandacht die gekoppeld wordt aan de belangrijke locaties of voorwerpen in het visueel veld (Bisley & Goldberg, 2010). Dit hiërarchisch activatiepatroon wordt gezien bij het

behouden van: (i) representaties in het spatiële werkgeheugen (Srimal & Curtis, 2008), (ii) motorische intenties en (iii) spatiële aandacht tijdens een taak (Ikkai & Curtis, 2007, 2011).

Aan de hand van elektro-encefalografie (EEG) en magneto-encefalografie (MEG) studies, werd een verband gevonden tussen het werkgeheugen en de neurale thèta-oscillaties (4-8 Hz). De thèta-band lijkt in de frontale lob voornamelijk verantwoordelijk voor de coördinatie van de verschillende executieve processen die nodig is voor de taak (Dai et al., 2017; Jensen, Spaak, & Zumer, 2019; Klimesch, 1999). Hoe moeilijker de taak, hoe meer thèta-band activiteit er geregistreerd wordt, wat wijst op een efficiëntere functionele connectiviteit in de frontale lob. Verder is er ook thèta-synchronisatie waargenomen, hetgeen een maat is voor interactie tussen verschillende hersenregio's. In dit geval ging het om de connectiviteit tussen de frontale lob en andere hersengebieden (Jensen & Tesche, 2002; Roux & Uhlhaas, 2014).

Sinds 2008 wordt transcranial alternating current stimulation (tACS) gebruikt om de hersenactiviteit door middel van exogene oscillaties te manipuleren (Antal et al., 2008). Deze vorm van niet-invasieve stimulatie, waarbij er een zwakke sinusoidale wisselstroom wordt toegediend, interfereert met de natuurlijke hersenoscillaties op een fase-specifieke en frequentie-specifieke wijze (Antal & Paulus, 2013; Kuo & Nitsche, 2012). *Dual-site tACS* stimuleert twee corticale hersengebieden aan eenzelfde frequentie. Hierbij verloopt de wisselstroom ofwel synchroon (*in-phase*) tussen beide elektroden (0° faseverschil), ofwel *anti-phase* met een faseverschil van 180° tussen beide elektroden (Saturnino, Madsen, Siebner, & Thielscher, 2017). Door het gebruik van tACS kan er een causaal verband aangetoond worden, waar er voorheen enkel correlationele verbanden werden bestudeerd met behulp van beeldvormingstechnieken. Door de exogene interferentie kunnen gedragsmatige veranderingen, die uitgelokt worden bij de geassocieerde cognitieve functie, geobserveerd worden (Herrmann, Rach, Neuling, & Strüber, 2013).

Uit de systematische review van Meeuwissen en Vos (2020) werd duidelijk dat er nog geen eenduidig antwoord gegeven kan worden op de vraag waar en hoe we precies moeten stimuleren om het visuospatiële werkgeheugen positief te beïnvloeden. Er was wel een tendens zichtbaar die wees in de richting van rechter frontopariëtale synchronisatie in het thèta-frequentiebereik, met name 6 Hz. Om deze hypothese te bevestigen wordt in dit onderzoek het rechter frontopariëtale netwerk gestimuleerd met 6 Hz dual-site tACS. We verwachten dat synchronisatie van dit netwerk een betere werkgeheugenprestatie teweegbrengt dan *sham* stimulatie, terwijl desynchronisatie net het omgekeerde zal doen.

3 Methode

3.1 Selectie en omschrijving van de deelnemers

Zesentwintig jongvolwassen proefpersonen met een leeftijd tussen 18 en 26 jaar ($M = 22.23$, $SD = 2.35$). Na pseudorandomisatie werden de proefpersonen, waarvan negen mannelijke, toegewezen aan de in-phase ($N = 9$), anti-phase ($N = 10$) of sham ($N = 7$) groep. De gemiddelde leeftijd ($\pm SD$) per groep was respectievelijk 21.89 jaar (± 2.67), 22.30 jaar (± 2.06) en 22.57 jaar (± 2.64). Alle proefpersonen waren rechtshandig.

De gehanteerde inclusiecriteria waren: (i) leeftijdsrange 18-30 jaar en 65-77 jaar, (ii) rechtshandigheid, gemeten met de *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971) (zie Appendix A); (iii) normale of gecorrigeerd-normale visus; en (iv) normaal cognitief functioneren, gemeten met de *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) (zie Appendix B). De gehanteerde exclusiecriteria waren: (i) gerapporteerde neurologische of psychiatrische aandoeningen; (ii) contra-indicaties voor transcraniële elektrostimulatie aan de hand van een gestandaardiseerde screeningsvragenlijst (Antal et al., 2017) (zie Appendix C); (iii) een fysieke beperking die het uitvoeren van de bimanuele taak bemoeilijkt; (iv) alcohol- of drugsverslaving; (v) rokers; (vi) zwangerschap, (vii) huidig medicatiegebruik met een invloed op het centrale zenuwstelsel en (viii) een huidallergie voor lotions en cosmetica.

De rekrutering van de proefpersonen verliep via verschillende kanalen: (i) oproepen op sociale media (Facebook); (ii) flyers in het universiteitsgebouw van de Universiteit Hasselt; (iii) en mondelinge rekrutering door de studenten die deel uitmaakten van de onderzoeksgroep.

3.2 Ethische verklaring

Voor de start van het onderzoek werd met elke deelnemer de geïnformeerde toestemming (zie Appendix D) overlopen. Deelname was vrijwillig en proefpersonen konden op ieder moment tijdens het experiment hun deelname stopzetten. De studie werd goedgekeurd door het lokale Comité voor Medische Ethiek aan de UHasselt (B9115201940316).

3.3 Experimentele design

Er werd een enkelblind, pseudogerandomiseerd, sham-gecontroleerd *between-subject* design toegepast. De proefpersonen waren niet op de hoogte van het stimulatietype dat werd toegediend. Deelnemers ondergingen allemaal één sessie, waarbij ze ad random één van de drie stimulatietypes toegediend kregen (in-phase, anti-phase of sham). Er werd geprobeerd om in elke stimulatiegroep evenveel proefpersonen te hebben. Tijdens de stimulatie voerden zij een werkgeheugentaak en een bimanuele taak uit.

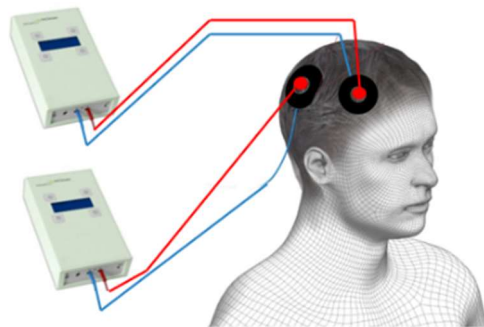
Omdat het onderzoek niet enkel door deze auteurs gebeurde, maar ook door andere studenten in de onderzoeksgroep, worden in dit artikel niet alle resultaten weergegeven. De resultaten van de oudere groep en de bevindingen met betrekking tot de bimanuele motorische taak werden verwerkt in andere masterproeven. De focus in dit onderzoek ligt dus op het werkgeheugen van gezonde, jonge volwassenen. Ter informatie en ter volledigheid wordt de motorische taak wel verder toegelicht in de methodesectie.

3.4 Transcranial alternating current stimulation (tACS)

Saturnino et al. (2017) toonden met simulaties aan dat bij dual-site tACS, het gebruik van twee ronde center-elektrodes, elk omringd door een ringelektrode, het meest geschikt is voor een focale en effectieve stimulatie van de gewenste hersenregio's. Hierbij kan specifiek de temporele relatie tussen de oscillaties in twee hersengebieden worden gemanipuleerd, door ofwel in-phase tACS toe te passen, ofwel anti-phase tACS. Deze elektrode montage levert een meer focale stimulatie op dan het gebruik van rechthoekige elektroden, waarbij vaak een te groot gebied gestimuleerd wordt en niet enkel het doelgebied.

Voor de echte stimulatie (in-phase of anti-phase), bestonden de twee center-ringmontages elk uit een centrale elektrode met een diameter van 20 mm en een ringelektrode met een binnendiameter van 40 mm en een buitendiameter van 60 mm. Door gebruik te maken van *TEN-20 paste* elektrodengel (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Duitsland), werd het contact tussen de elektroden en de hoofdhuid geoptimaliseerd. Elke center-ringmontage werd geconnecteerd aan een DC Stimulator Plus (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Duitsland) toestel (zie Figuur 1). Voor de sham stimulatie werd de centrale elektrode vervangen door een haptisch motortje (Crowtail, Elecrow, China) met dezelfde afmetingen, om de cutane sensaties van de echte stimulatievormen te imiteren zonder echte stimulatie toe te dienen.

De elektrodeplaatsing gebeurde volgens het Internationale 10-20 EEG Systeem (Jasper, 1958). Een center-ringmontage werd geplaatst op de rechter dorsolaterale prefrontale cortex, in het midden tussen AF4 en F4. De andere center-ringmontage werd geplaatst op de rechter posterieure pariëtale cortex, op P4. De wisselstroom werd toegediend met een frequentie van 6 Hz en een intensiteit van 2 mA *peak-to-peak*. Dit met een stimulatie duur van 10 minuten tijdens de werkgeheugentaak en 20 minuten tijdens de bimanuele taak. Hierbij werd de impedantie continu onder 10 kOhm gehouden. Er was telkens een *ramp up* en een *ramp down* periode van twee seconden aan het begin en het einde van de stimulatie.

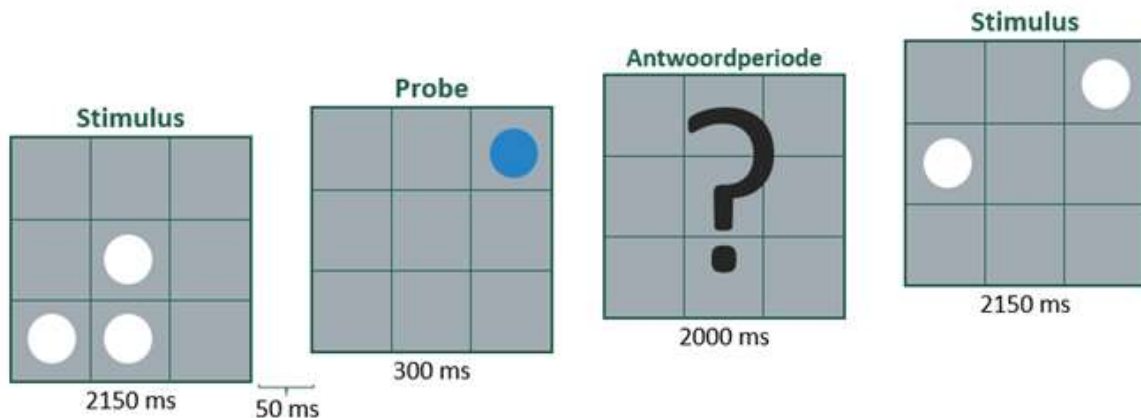


Figuur 1. Elektrodeplaatsing tijdens het experiment

3.5 Visuospatiële werkgeheugentaak

Om de capaciteit van het visuospatiële werkgeheugen te meten, werd gebruikgemaakt van een *visuospatial match-to-sample test* (zie Figuur 2, aangepaste versie van de taak die gebruikt werd in Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal en Paulus (2016)). Een *trial* bestond uit drie gebeurtenissen: een stimulus, een probe en een antwoordperiode. Er werd gedurende 2150 ms een stimulus getoond (1) op het computerscherm. Hierna volgde een tijdsinterval van 50 ms. Vervolgens werd gedurende 300 ms het testbeeld of *probe* (2) getoond. Als laatste volgde een antwoordperiode (3), waarin de proefpersoon binnen de twee seconden moest aangeven of het testbeeld overeenstemde met de stimulus.

In deze versie van de taak bestond de stimulus op het computerscherm uit twee of drie witte bollen in een 3x3 raster. Na het tijdsinterval verscheen er vervolgens één blauwe bol op het scherm als testbeeld. Tijdens de antwoordperiode moest de proefpersoon aangeven of de positie van de probe overeenkwam met de locatie van één van de witte bollen in de trial ervoor (*2-back* conditie). Dit gebeurde door middel van een knop. Indien het antwoord 'ja' was, werd de knop ingedrukt. Indien de positie niet overeenkwam, werd er niets gedaan.



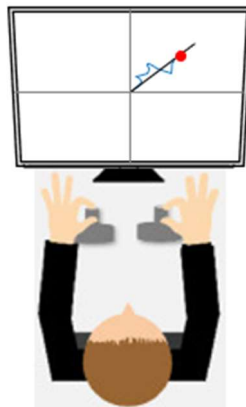
Figuur 2. Aangepaste versie van de visuospatiaal match-to-sample test uit Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, Antal en Paulus (2016).

De primaire uitkomstmaat voor de werkgeheugentaak was de sensitiviteitsindex d' of d' . Deze parameter is afgeleid van de *signal detection theory* (Macmillan & Creelman, 2005). Het gaat hierbij om het meten van iemands prestatie tijdens een beslissingsproces. Bij de gebruikte visuospatiaal match-to-sample test gaat het om het vinden van een *match* of *non-match* tussen de stimulus en het daaropvolgende testbeeld. Met de detection theory wordt niet alleen de accuraatheid van de prestatie gemeten, maar ook de fouten worden in rekening gebracht. Hiervoor worden de *hit rate* en de *false alarm rate* gebruikt. De hit rate (H) representeert de proportie matches waarbij de deelnemer op de 'ja' knop duwde. De false alarm rate (F) geeft de proportie non-matches weer waarbij de proefpersoon foutief 'ja' antwoordde in plaats van 'nee'. De hit rate en false alarm rate vormen samen de sensitiviteitsindex in de formule: $d' = z(H) - z(F)$. Door de z-transformatie worden H en F omgezet in z-scores volgens de standaardnormale verdeling, wat maakt dat er geen *response bias* optreedt bij een ongelijk aantal matches en non-matches. Hoe hoger d' , hoe beter een persoon kan discrimineren tussen verschillende stimuli, en dus hoe beter de prestatie (Macmillan & Creelman, 2005).

De secundaire uitkomstmaat is de gemiddelde reactietijd. Het gaat hier om de reactietijd van de correcte matched trials.

3.6 Bimanuele tracking taak

De *bimanual tracking task* werd gebruikt om de kwaliteit van de bimanuele coördinatie te meten (Gooijers et al., 2013; Sisti et al., 2011; Sisti et al., 2012). Deelnemers moesten met hun beide wijsvingers een wieletje besturen. Hierbij zat de proefpersoon op een stoel voor een computerscherm en rustten beide voorarmen op tafel. Ze werden gevraagd om, door middel van de wieltjes, een bolletje te volgen dat zich voortbewoog op een rechte lijn op het scherm (zie Figuur 3). Door met beide handen gelijktijdig aan de wieltjes te draaien werd een tweede bolletje bestuurd. De rechterhand bestuurde de tweede bol volgens de X-as en de linkerhand volgens de Y-as. Tussen de verschillende trials varieerden vier condities: 1:3 isodirectioneel rechts, 3:1 isodirectioneel links, 3:1 uitwaarts (niet-isodirectioneel) en als laatste 3:1 inwaarts (niet-isodirectioneel). De te volgen lijn kon dus in één van de vier kwadranten op het scherm verschijnen. Elke trial diende zich aan met een doellijn die verscheen op het computerscherm. Na twee seconden hoorden de participanten een piepsignaal. Vanaf dat moment bewoog het bolletje over de lijn en moesten zij dit zo accuraat mogelijk volgen. Er werd direct visuele feedback gegeven, waarbij het afgelegde traject van de computermuis werd getekend als een blauwe lijn.



Figuur 3. Opstelling voor de *Bimanual Tracking Task*

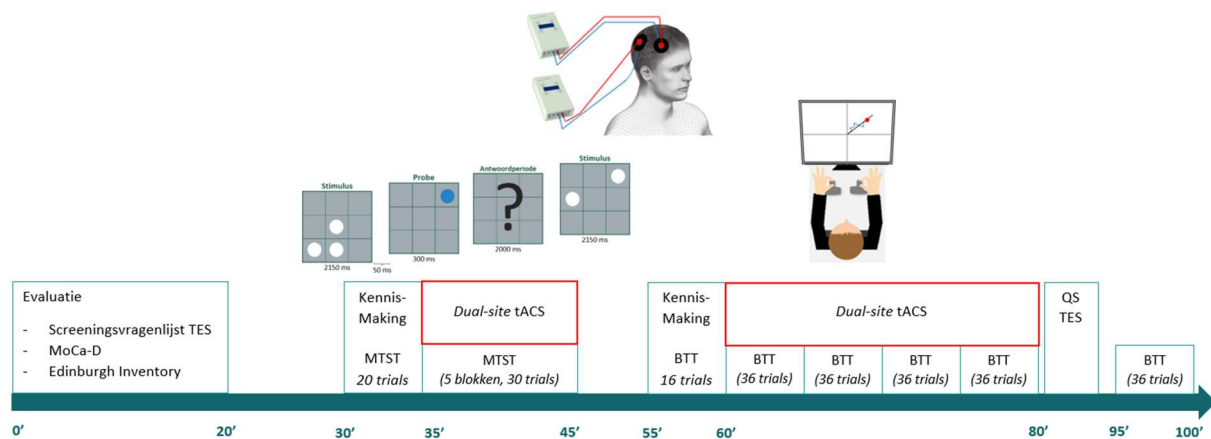
3.7 Experimenteel protocol

Aan het begin van de sessie werd de geïnformeerde toestemming overlopen en ondertekend en werden enkele vragenlijsten afgenomen. Allereerst werd er gevraagd naar mogelijke contra-indicaties, met behulp van de screeningsvragenlijst voor TES uit de richtlijnen van Antal et al. (2017). De *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971), een vragenlijst om de mate van links- of rechtshandigheid te bepalen, werd ingevuld. Hieruit werd het lateraliteitsquotiënt berekend, waarbij een positieve score wijst op rechtshandigheid. De *Montreal Cognitive Assessment* of MoCA (Nasreddine et al., 2005) is een screeningstest voor milde cognitieve stoornissen. Deze test werd afgenomen om te evalueren of er sprake was van normaal cognitief functioneren. Hiervoor werd de Nederlandse versie (MoCA-D) gebruikt, gevalideerd door Thissen, van Bergen, de Jonghe, Kessels en Dautzenberg (2010). De meta-analyse van Carson, Leach en Murphy (2017) toonde aan dat een *cut-off* score van 23 een hogere specificiteit geeft (0.88 t.o.v. 0.66). Ook de diagnostische accuraatheid is bij deze score hoger (0.86 t.o.v. 0.78). De originele cut-off score van 26 (Nasreddine et al., 2005) wordt hierdoor als minder geschikt beschouwd om te differentiëren tussen normale cognitieve veroudering en milde cognitieve stoornis.

Na het invullen van de vragenlijsten werden de stimulatie-elektroden geplaatst. Hierna volgde het familiarisatieblok van de visuospatial match-to-sample test (20 trials) en vervolgens de eigenlijke testfase van deze taak (150 trials). Wanneer deze beëindigd werd, volgde een pauze van 5 minuten met de uitleg van de motorische taak. Hierna werd wederom eerst een familiarisatieblok uitgevoerd als oefening (16 trials), om vervolgens de echte bimanual tracking task met stimulatie (144 trials) uit te voeren. Op het einde van de stimulatie vulden de proefpersonen een laatste vragenlijst in (Antal et al., 2017) (zie Appendix E). Hierin werden mogelijke subjectieve gewaarwordingen tijdens de stimulatie bevraagd en moesten proefpersonen aangeven welk type stimulatie (verum/placebo/geen idee) zij dachten dat er werd toegediend.

Een volledige set van de visuospatial match-to-sample test bestond uit 150 trials met stimulatie. De set werd ad random gekozen uit drie mogelijke sets (A, B of C). De sessie werd georganiseerd in vijf blokken van elk 30 trials, met telkens één minuut rust tussen de verschillende blokken. De stimulus bestond in 50% van de trials uit twee witte bollen en in 50% uit drie witte bollen. De eerste trial van elk blok werd niet meegerekend, omdat het ging om een 2-back conditie. Uiteindelijk werden er 145 trials meegenomen in de analyse, hiervan was 40% (58 trials) matched trials.

Voor de bimanual tracking task werd de sessie opgedeeld in vier blokken met stimulatie. Ook hier werd ad random een set geselecteerd (M, N of O). Elk blok bestond uit 36 trials met één minuut rust tussen de verschillende blokken. Iedere taakconditie werd negen keer herhaald tijdens een blok. Na het doorlopen van de vier blokken met stimulatie volgde een rustperiode van 15 minuten, waarna er nog een retentieblok plaatsvond van 36 trials zonder stimulatie. Het tijdsverloop van een volledige sessie staat weergegeven in Figuur 4.



Figuur 4. Schematische voorstelling verloop sessie. TES: Transcraniële Elektrische Stimulatie; MoCa-D: Montreal Cognitive Assessment; MTST: Match-to-Sample Task; BTT: Bimanual Tracking Task; tACS: Transcranial Alternating Current Stimulation; QS-TES: Questionnaire of Sensations related to Transcranial Electrical Stimulation

3.8 Data-analyse

Voor de dataverwerking van deze studie werd gebruikgemaakt van JMP® Pro, Versie 15.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989-2020). Het geslacht en de leeftijd van de proefpersonen werden geanalyseerd om na te gaan of de pseudogerandomiseerde groepen vergelijkbaar waren qua populatie. Voor leeftijd werd de normaliteit van de residuen en de homoscedasticiteit voor de verschillende groepen eerst gecontroleerd. Afhankelijk van het resultaat werd gekozen voor een *one-way* ANOVA (Fisher, 1918, 1921), Welch ANOVA (Welch, 1947, 1951) of de Kruskal-Wallis toets (Kruskal & Wallis, 1952) om de populatiegemiddelden te vergelijken. De verdeling van het geslacht werd gecontroleerd aan de hand van de Fisher's Exact toets (Fisher, 1922) of de Pearson Chi-kwadraat toets (Pearson, 1900), naargelang de verwachte waarden al dan niet lager waren dan vijf.

Het effect van het stimulatietype (in-phase, anti-phase of sham) op d prime en reactietijd werd vergeleken aan de hand van een *one-way* ANOVA (Fisher, 1918, 1921), Welch ANOVA (Welch, 1947, 1951) of Kruskal-Wallis toets (Kruskal & Wallis, 1952). Hiervoor werden allereerst de normaliteit en homoscedasticiteit van de residuen gecontroleerd, met respectievelijk de Shapiro-Wilk toets (Shapiro & Wilk, 1965) en de Brown-Forsythe toets (Brown & Forsythe, 1974). Indien de F-toets significant was, werd vervolgens met paarsgewijze vergelijkingen, aan de hand van de Tukey-Kramer HSD toets (Tukey, 1949), gekeken tussen welke stimulatietypes een significant effect zichtbaar was. De Tukey-Kramer HSD toets corrigeert voor het maken van meerdere vergelijkingen. Indien men deze correctie niet toepast, wordt de kans op het maken van type I fouten groter dan het significantieniveau α (Portney & Watkins, 2014, pp. 493-494). De nulhypothese werd telkens verworpen op het 5% significantieniveau.

4 Resultaten

4.1 Participanten

Bij de analyse van het geslacht waren de voorwaarden voor one-way ANOVA voldaan. De groepen waren onafhankelijk, de varianties van de gegevens waren homoscedastisch ($F(2,23) = 0.20, p = 0.82$) en de residuen waren normaal verdeeld ($W = 0.97, p = 0.75$). One-way ANOVA wees uit dat de groepen niet significant verschilden in leeftijd ($F(2,23) = 0.16, p = 0.85$). Na analyse met de Fisher's Exact toets bleken de groepen ook qua geslacht niet significant te verschillen ($p = 0.26$). De demografische gegevens van de proefpersonen staan weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1
Karakteristieken van de proefpersonen per groep

Karakteristiek ¹	In-phase tACS ($n = 9$)	Anti-phase tACS ($n = 10$)	Sham tACS ($n = 7$)	Toets	p -waarde
Leeftijd (jaren)	21.89 (± 2.67)	22.30 (± 2.06)	22.57 (± 2.64)	$F(2,23)$ $= 0,16$	0.85
Geslacht, vrouwelijk	4 (44.4)	8 (80.00)	5 (71.43)	Fisher's Exact (tweezijdig)	0.26

¹Waardes zijn uitgedrukt als gemiddeldes ($\pm SD$) of n (%)

4.2 Uitkomstmaten

Om onze hypothese te testen, werd een analyse uitgevoerd van de gemiddelde d prime over de 145 trials heen. Aan de voorwaarden van onafhankelijkheid en homoscedasticiteit ($F(2,23) = 0.68, p = 0.52$) was voldaan, maar de residuen waren niet normaal verdeeld ($W = 0.82, p = 0.004$). De Kruskal-Wallis toets toonde aan dat er geen significante verschillen waren tussen de stimulatiegroepen voor d prime ($H(2) = 0.94, p = 0.63$). De gemiddelde waarde ($\pm SD$) voor d prime per groep was $3.37 (\pm 1.70)$, $2.71 (\pm 0.63)$ en $3.41 (\pm 1.49)$ voor respectievelijk de in-phase, anti-phase en sham groep. Hoewel d prime bij de desynchronisatieconditie dus gemiddeld lager lag, was dit niet significant verschillend ten opzichte van de andere stimulatiegroepen.

Ook de gemiddelde reactietijd van de correcte matches werd geanalyseerd. Hierbij waren alle voorwaarden voor een one-way ANOVA voldaan: de residuen waren normaal verdeeld ($W = 0.97$, $p = 0.57$), de variantie was gelijk over de verschillende groepen ($F(2,23) = 0.34$, $p = 0.86$) en de groepen waren onafhankelijk. De gemiddelde reactietijd ($\pm SD$) per groep was 568.08 ms (± 115.42) in de in-phase groep, 598.46 ms (± 87.91) in de anti-phase groep en 545.59 ms (± 107.99) in de sham groep. Deze reactietijden waren niet significant verschillend tussen de verschillende stimulatiecondities ($F(2,23) = 0.56$, $p = 0.58$). Tabel 2 bevat een overzicht van beide analyses.

Tabel 2

Analyse van de score (d prime) en reactietijd (ms) op de visuospatial match-to sample test

Uitkomstmaat ¹	In-phase tACS (n = 9)	Anti-phase tACS (n = 10)	Sham tACS (n = 7)	Toets	p-waarde
d prime	3.37 (± 1.70)	2.71 (± 0.63)	3.41 (± 1.49)	$H(2) = 0.94$	0.63
Reactietijd (ms)	568.08 (± 115.42)	598.46 (± 87.91)	545.59 (± 107.99)	$F(2,23) = 0.56$	0.58

¹Waardes zijn uitgedrukt als gemiddeldes ($\pm SD$)

5 Discussie

Transcraniële elektrische stimulatie (tES) is de laatste jaren een groeiend onderzoeksdomein voor het moduleren van de cognitieve functies. De resultaten van de beperkte hoeveelheid onderzoeken die tot nu toe werden uitgevoerd rond tACS en werkgeheugen, toonden uiteenlopende effecten op de werkgeheugenprestatie (Meeuwissen & Vos, 2020). Synchronisatie met in-phase tACS zorgde in dit experiment niet voor een betere prestatie op de visuospatiële werkgeheugentaak ten opzichte van sham stimulatie. Tevens zorgde desynchronisatie met anti-phase tACS niet voor een verminderde werkgeheugen-prestatie tegenover sham. De nulhypothese bleef dus behouden en onze alternatieve hypothese werd verworpen.

Vergelijkbare resultaten werden gevonden door Jones, Arciniega en Berryhill (2019). Zij vonden geen significante effecten op een *spatial 3-back task*, na stimulatie met 7 Hz in-phase tACS over de rechter frontopariëtale cortex. Stimulatie met 4.5 Hz zorgde echter wel voor een significant effect, namelijk een afname van *d prime* ten opzichte van sham. Op de reactietijd had de stimulatie dan weer geen invloed. Kleinert, Szymanski en Muller (2017) lieten 18 proefpersonen een *delayed visuospatial match-to-sample task* uitvoeren tijdens drie *counterbalanced* sessies. De stimulatie gebeurde ook hier over de rechter frontopariëtale cortex, met 5 Hz in-phase, anti-phase of sham tACS. Zowel voor reactietijd als accuraatheid werden geen significante verschillen gevonden tussen de stimulatiesessies.

In het experiment van Alekseichuk, Pabel, Antal en Paulus (2017) werd een significante afname van de *working memory performance score* (hit rate - false alarm rate) en een significante toename in reactietijd gevonden ten opzichte van sham, na frontopariëtale desynchronisatie tijdens het uitvoeren van een *2-back visuospatial working memory task*. Deze studie verschilde van de eerder benoemde studies omdat men hier gebruik maakte van bilaterale of intrahemisferische stimulatie. Zowel links als rechts werd prefrontaal en posterior pariëtaal een elektrode geplaatst. Bij de desynchronisatieconditie stimuleerden deze elektroden anti-phase in de anterior-posterior richting. Frontopariëtale synchronisatie verschilde dan weer niet significant van sham.

Een verklaring voor de beperkte effecten van θ -tACS ligt mogelijk in het gebruik van slechts één frequentieband. Roux en Uhlhaas stelden in 2014 een *framework* voor waarin elk frequentiebereik in relatie staat met een specifieke functionele rol in het werkgeheugenproces. Zij suggereren dat gamma-band (30-200 Hz) oscillaties een algemeen mechanisme weerspiegelen voor het actief vasthouden van informatie voor het werkgeheugen. θ -frequenties (4-7 Hz) zouden een rol hebben in de temporele organisatie van werkgeheugen items, terwijl de alfa-band (8-13 Hz) eerder zou instaan voor het inhiberen van irrelevante informatie. Het werkgeheugen lijkt dus gebaseerd op verschillende netwerken van neurale oscillaties, die door *cross-frequency coupling* (CFC) gegroepeerd worden tot werkgeheugencodes en zo diverse vormen van informatie verwerken (Roux & Uhlhaas, 2014). Cross-frequency coupling beschrijft de interactie tussen verschillende frequentiebanden. De fase-amplitude CFC is hiervan de meest gekende. Hierbij hangt de amplitude van de hoge frequentieband samen met de fase van de lage frequentieband (Canolty & Knight, 2010). De θ -gamma cross-frequency coupling in het bijzonder, was het onderwerp van verschillende studies.

Alekseichuk et al. (2016) onderzochten de rol van synchronisatie tussen de θ -fase en de gamma-amplitude, door deze te beïnvloeden met tACS. Proefpersonen voerden een *visuospatial delayed match-to-sample task* (DMST) uit tijdens stimulatie van de linker prefrontale cortex. Continue θ -tACS (6 Hz) had significant betere effecten op *d prime* dan sham. Er werd echter een significant hogere toename van *d prime* gemeten, wanneer men *gamma-bursts* (80 Hz) op de pieken van de θ -golven toediende. Gebeurden de *bursts* op de dalen van de θ -golven, dan was er geen verschil ten opzichte van sham. In de studie van Goodman et al. (2018) werd het verband onderzocht tussen θ -gammakoppeling en werkgeheugenproblemen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer of een milde cognitieve stoornis. De patiënten met de ziekte van Alzheimer scoorden het minst goed op een 2-back task. Zij vertoonden daarbij ook de minste θ -gammakoppeling, gemeten aan de hand van EEG. De gezonde controlegroep vertoonde de sterkste koppeling. Uit deze studies kunnen we afleiden dat de focus misschien eerder gelegd moet worden op multi-frequentiebanden, en niet op de stimulatie van slechts één band.

Reinhart en Nguyen (2019) behaalden positieve resultaten op de werkgeheugenprestatie bij jongvolwassenen en ouderen na stimulatie met *high definition-tACS* (HD-tACS). De stimulatie werd afgestemd op de natuurlijke, endogene θ -piek van elke deelnemer. Deze individuele θ -piek werd bepaald aan de hand van EEG-metingen tijdens het uitvoeren van een *change-detection task*. De frequentie met de maximale gemiddelde *phase locking value* die vertoond werd tijdens het vasthouden van de informatie (500-3000 ms nadat de stimulus getoond werd), werd gebruikt als stimulatiefrequentie. De *phase locking value* is een kwantificatie voor de mate van fase-synchronisatie tussen twee neuroelektrische signalen (Lachaux, Rodriguez, Martinerie, & Varela, 1999). De effecten van HD-tACS werden echter niet bekomen wanneer er gewerkt werd met een en dezelfde θ -frequentie voor alle deelnemers. Verder werd er ook een significante relatie gevonden tussen de θ -gamma CFC en de accuraatheid op de werkgeheugentaak. Jongvolwassenen met een sterkere CFC behaalden een hogere mate van accuraatheid in vergelijking met jongvolwassenen met een zwakkere CFC. Bij oudere individuen werd er geen significante relatie gevonden tussen de CFC en accuraatheid. Dit leeftijdsverschil in accuraatheid verbeterde significant na stimulatie met HD-tACS zowel online als offline. Ook de reactiesnelheid nam hierdoor toe. Stimuleren met tACS aan een vaste frequentie van 6 Hz, zou dus ook een mogelijke verklaring kunnen zijn voor het ontbreken van effecten op het werkgeheugen in onze studie.

In de studie van Reinhart en Nguyen (2019) werd ook een ont koppeling gevonden van de θ -gammakoppeling bij gezonde ouderen in vergelijking met jongvolwassenen. Het ontbreken van deze fase-amplitudekoppeling was gerelateerd aan een slechtere prestatie op de *change-detection task*. Hetzelfde fenomeen werd gevonden in de studie van Goodman et al. (2018), waar een θ -gammaontkoppeling werd gevonden bij personen met de ziekte van Alzheimer of een milde cognitieve stoornis. Beide studies gaven ook aan dat er na stimulatie met CF-tACS, een verbetering was van de θ -gammakoppeling en daarmee gepaard, een betere prestatie op de werkgeheugentaak. Hieruit werd gesuggereerd dat tACS als een potentiële interventie kan dienen ter behandeling van cognitieve stoornissen (Reinhart & Nguyen, 2019).

Voorlopig zijn er nog geen onderzoeken gedaan naar de langetermijneffecten van een tACS-interventie. De toekomst zal uitwijzen of dit kan uitgroeien tot een potentiële revalidatietechniek. De nood aan nieuwe interventies is in ieder geval aanwezig, want de cognitieve training zoals ze vandaag gebruikt wordt, geeft vaak maar weinig tot beperkte positieve effecten op het werkgeheugen (Bahar-Fuchs, Martyr, Goh, Sabates, & Clare, 2019).

5.1 Sterktes en limitaties

Een eerste limitatie van dit onderzoek is de kleine steekproef (N = 26). Dit leidt tot een laag onderscheidingsvermogen en hierdoor zijn significante effecten moeilijker te detecteren. Daarnaast heeft een kleine steekproefgrootte als nadeel dat de resultaten beperkt generaliseerbaar zijn (Scholten, Offringa, & Assendelt, 2014). Een mogelijke oplossing voor deze nadelen is het gebruik van een *cross-over* design. De proefpersoon dient dan als zijn eigen controle. De variabiliteit is meestal lager binnen deelnemers dan tussen deelnemers, wat als voordeel heeft dat er met minder proefpersonen al een significant effect kan worden gevonden (Elbourne et al., 2002). Het gebruik van een *cross-over, within-subject* design was initieel ook het plan voor dit onderzoek. De COVID-19 pandemie maakte echter dat het protocol grondig aangepast moest worden.

De rekrutering van de proefpersonen voor dit onderzoek kwam neer op een gemakkelijkssteekproef. Proefpersonen werden voornamelijk gerekruteerd via de studenten en doctoraatsstudenten die verbonden waren aan de onderzoeksgroep. Hun contacten bestonden dan ook vaak uit medestudenten, waardoor er een vrij homogene groep ontstond. Een gemakkelijkssteekproef geeft risico op *sample bias* en zorgt dat resultaten van dit onderzoek beperkt generaliseerbaar zijn naar de rest van de gezonde, jongvolwassen populatie (Portney & Watkins, 2014, p. 166). Voortvloeiend uit deze gelegenheidssteekproef volgt nog een tweede bemerking. Heel wat proefpersonen volgden hogere studies of hadden een diploma hoger onderwijs. Verschillende onderzoeken toonden al een verband aan tussen intelligentie en werkgeheugenprestatie. Meta-analyses van Ackerman, Beier en Boyle (2005) en Oberauer, Schulze, Wilhelm en Süß (2005) spraken over een correlatiecoëfficiënt van respectievelijk 0.50 en 0.85. Intelligentie kan dus gezien worden als een mogelijke *confounding* variabele (Portney & Watkins, 2014, p. 173). Het opleidingsniveau of IQ werden niet bevraagd of getest in deze studie. Er kan dus sprake zijn van *confounding bias* omdat intelligentie mogelijk een invloed had op de uitvoering van de werkgeheugentaak.

De keuze om een Kruskal-Wallis toets te gebruiken bij de analyse van d prime kan in vraag gesteld worden. De residu-analyse van d prime vertoonde geen normale verdeling. Een veel gebruikte oplossing hiervoor is het logaritmisch transformeren van de ruwe data om een normale verdeling te bekomen. Dit heeft echter als nadeel dat de conclusie van de statistische analyse verandert, aangezien men dan uitspraken doet over de log-getransformeerde data en niet over de ruwe data. Daarnaast is de niet-parametrische Kruskal-Wallis toets geschikt voor kleine steekproeven, zoals de steekproef in dit onderzoek (Portney & Watkins, 2014, pp. 822-824). Er werd ter controle ook een one-way ANOVA uitgevoerd op de log-getransformeerde d prime data, maar deze analyse gaf wederom niet-significante verschillen weer tussen de stimulatiegroepen ($F(2,23) = 0.76, p = 0.48$).

Er werd gekozen voor een center-ringmontage in plaats van de klassieke elektrodemontage. Bij de klassieke montage wordt gebruik gemaakt van een *target* elektrode en een *return* elektrode. Het voordeel van de center-ringmontage ten opzichte van de klassieke opstelling, is dat de buitenste ringelektrode de wisselstroom van de center-elektrode leidt tot de gewenste stimulatieplaats in de cortex. Het gevolg is een meer focale stimulatie en een meer consistente activatie (Saturnino et al., 2017). De oppervlakte van een target elektrode (klassieke montage) is groter dan een center-elektrode, waardoor de stimulatie niet enkel over het te stimuleren gebied waargenomen wordt, maar ook in nabijgelegen hersenregio's (Heise et al., 2016). Met de montage die gebruikt werd in dit onderzoek, werd dus verzekerd dat de stimulatie enkel plaatsvond op de DLPFC en de PPC.

5.2 Implicaties voor verder onderzoek

Ondanks dat tACS in verschillende studies al effectief is gebleken in het moduleren van de natuurlijke hersenosscillaties, zijn de resultaten niet consistent. Een heel aantal beïnvloedende factoren liggen mee aan de basis van het slagen of falen van het opzet (Feurra, 2013; Neuling, Rach, & Herrmann, 2013). Offline effecten of *after-effects* na toediening van tACS, worden geacht te ontstaan door neuroplastische veranderingen in de hersenen (Vossen, Gross, & Thut, 2015; Zaehle, Rach, & Herrmann, 2010). Hierbij is het wellicht de combinatie van synchronisatie en plasticiteit die nodig is om offline effecten te bekomen. De juiste synchronisatie van de hersenosscillaties zou kunnen zorgen voor plasticiteit, en die plasticiteit uit zich dan als aanhoudende effecten na de stimulatie (Vossen, Gross, & Thut, 2015; Vosskuhl,

Strüber, & Herrmann, 2018). Deze offline effecten zijn eenvoudiger waar te nemen met EEG-metingen, omdat deze niet verstoord worden door de stimulatie zelf, zoals wel het geval is bij online metingen (Haslacher, Nasr, Robinson, Braun, & Soekadar, 2021; Kasten & Herrmann, 2019). Er kan dus enerzijds gekeken worden naar de neurofysiologische veranderingen en anderzijds naar de gedragsmatige veranderingen die worden teweeggebracht na tACS. De studie van Kasten, Duecker, Maack, Meiser en Herrmann (2019) bespreekt het voordeel van beeldvormingstechnieken, zoals EEG-metingen, waardoor de stimulatiefrequentie kan afgestemd worden op de individuele thèta-piekfrequentie. Dit resulteert in een hogere betrouwbaarheid en in betere effecten van de tACS (Jausovec, Jausovec, & Pahor, 2014; Klink, Paßmann, Kasten, & Peter, 2020; Van Driel, Sligte, Linders, Elport, & Cohen, 2015; Vosskuhl, Huster, & Herrmann, 2015).

Er kon in deze studie geen causaal verband aangetoond worden tussen thèta-synchronisatie en de visuospatiële werkgeheugenprestatie. Door de vele variaties in studie-opzet en de theorieën rond hersennetwerken, blijven de effecten van tACS een complex gegeven. Het is dan ook niet makkelijk om implicaties voor verder onderzoek te formuleren. Er werden in bovenstaande paragrafen wel al enkele mogelijke focuspunten aangehaald. Deze stimulatievorm is gemakkelijk toe te passen en de interventie is relatief goedkoop (Liu et al., 2018; Röhner et al., 2018). De auteurs zijn dan ook van mening dat dit onderzoeksgebied nog verder uitgediept kan worden. Het gebruik van tACS zou namelijk kunnen uitgroeien tot een gebruiksvriendelijke techniek in de neurologische revalidatie.

6 Referentielijst

- 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
- Alptekin, K., Akvardar, Y., Akdede, B. B. K., Dumlu, K., Işık, D., Pirinççi, F., Yahssin, S., & Kitiş, A. (2005). Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *29*(2), 239–244. doi:10.1016/j.pnpbp.2004.11.006
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A.R., Chen, R., ... Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, *128*(9), 1174-1809. doi:10.1016/j.clinph.2017.06.001
- Antal, A., Boros, K., Poreisz, C., Chaieb, L., Terney, D., and Paulus, W. (2008). Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimul*, *1*, 97–105. doi:10.1016/j.brs.2007.10.001
- Antal, A., & Paulus, W. (2013). Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*(313), 1–4. doi:10.3389/fnhum.2013.00317
- 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., (1974). Working memory. *Psychology of Learning and Motivation*, *8*, 47-89. doi:10.1016/S0079-7421(08)60452-1
- Bahar-Fuchs, A., Clare, L., & Woods, B. (2013). Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *6*. doi:10.1002/14651858.cd003260.pub2
- Bahar-Fuchs, A., Martyr, A., Goh, A. M., Sabates, J., & Clare, L. (2019). Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*(3). doi:10.1002/14651858.cd013069.pub2
- Bisley, J. W., & Goldberg, M. E. (2010). Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, *33*(1), 1–21. doi:10.1146/annurev-neuro-060909-152823
- Bland, N. S., & Sale, M. V. (2019). Current challenges: the ups and downs of tACS. *Experimental Brain Research*, *237*(12), 3071–3088. doi:10.1007/s00221-019-05666-0

- Bressler, D. W., & Silver, M. A. (2010). Spatial attention improves reliability of fMRI retinotopic mapping signals in occipital and parietal cortex. *NeuroImage*, *53*(2), 526–533. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.063
- Brown, M.B., & Forsythe, A.B. (1974). Robust tests for the equality of variances. *Journal of the American Statistical Association*, *69*(346), 364-367. doi:10.1080/01621459.1974.10482955
- Canolty, R.T., & Knight, R.T. (2010). The functional role of cross-frequency coupling. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(11), 506-515. doi:10.1016/j.tics.2010.09.001
- Dai, Z., de Souza, J., Lim, J., Ho, P. M., Chen, Y., Li, J., Thakor, N., Bezerianos, A., & Sun, Y. (2017). EEG cortical connectivity analysis of working memory reveals topological reorganization in theta and alpha bands. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*(237), 1–13. doi:10.3389/fnhum.2017.00237
- D'Esposito, M., Aguirre, G., Zarahn, E., Ballard, D., Shin, R., & Lease, J. (1998). Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Cognitive Brain Research*, *7*(1), 1–13. doi:10.1016/s0926-6410(98)00004-4
- Dores, A. R., Barbosa, F., Carvalho, I. P., Almeida, I., Guerreiro, S., da Rocha, B. M., de Sousa, L., & Castro-Caldas, A. (2015). Study of behavioural and neural bases of visuo-spatial working memory with an fMRI paradigm based on an n-back task. *Journal of Neuropsychology*, *11*(1), 122–134. doi:10.1111/jnp.12076
- 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
- Feurra, M., Pasqualetti, P., Bianco, G., Santarnecchi, E., Rossi, A., & Rossi, S. (2013). State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system: What you think matters. *Journal of Neuroscience*, *33*(44), 17483–17489. doi:10.1523/jneurosci.1414-13.2013
- Fisher, R.A. (1918). XV. The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Philosophical Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, *52*, 399-433.
- Fisher, R.A. (1921). On the "probable error" of a coefficient of correlation deduced from a small sample. *Metron*, *1*, 3-32.
- Fisher, R.A. (1922). On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P. *Journal of the Royal Statistical Society*, *85*(1), 87-94. doi:10.2307/2340521
- Fujino, H., Shingaki, H., Suwazono, S., Ueda, Y., Wada, C., Nakayama, T., Takahashi, M. P., Imura, O., & Matsumura, T. (2017). Cognitive impairment and quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle & Nerve*, *57*(5), 742–748. doi:10.1002/mus.26022
- Goodman, M.S., Kumar, S., Zomorodi, R., Ghazala, Z., Cheam, A.S.M., Barr, M.S... Rajji, T.K. (2018). Theta-gamma coupling and working memory in Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*(101). doi:10.3389/fnagi.2018.00101

- Haslacher, D., Nasr, K., Robinson, S. E., Braun, C., & Soekadar, S. R. (2021). Stimulation artifact source separation (SASS) for assessing electric brain oscillations during transcranial alternating current stimulation (tACS). *NeuroImage*, 228: 117571. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117571
- Heise, K. F., Kortzorg, N., Saturnino, G. B., Fujiyama, H., Cuypers, K., Thielscher, A., & Swinnen, S. P. (2016). Evaluation of a Modified High-Definition Electrode Montage for Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) of Pre-Central Areas. *Brain Stimulation*, 9(5), 700–704. doi:10.1016/j.brs.2016.04.009
- Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T., & Strüber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnhum.2013.00279
- Hugenschmidt, C. E., Peiffer, A. M., Kraft, R. A., Casanova, R., Deibler, A. R., Burdette, J. H., ... Laurienti, P. J. (2008). Relating imaging indices of white matter integrity and volume in healthy older adults. *Cerebral Cortex*, 18(2), 433–442. doi:10.1093/cercor/bhm080
- Ikkai, A., & Curtis, C. E. (2007). Cortical activity time locked to the shift and maintenance of spatial attention. *Cerebral Cortex*, 18(6), 1384–1394. doi:10.1093/cercor/bhm171
- Ikkai, A., & Curtis, C. E. (2011). Common neural mechanisms supporting spatial working memory, attention and motor intention. *Neuropsychologia*, 49(6), 1428–1434. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.020
- Iodice, R., Manganello, 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., Pahor A. (2014). The influence of theta transcranial alternating current stimulation (tACS) on working memory storage and processing functions. *Acta Psychol*, 146, 1–6. doi:10.1016/j.actpsy.2013.11.011.
- 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
- Jensen, O., & Tesche, C. D. (2002). Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur. J. Neurosci.* 15, 1395–1399. doi:10.1046/j.1460-9568.2002.01975.x
- 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
- Kasten, F. H., Duecker, K., Maack, M. C., Meiser, A., & Herrmann, C. S. (2019). Integrating electric field modeling and neuroimaging to explain inter-individual variability of tACS effects. *Nature Communications*, 10(1). doi:10.1038/s41467-019-13417-6
- Kasten, F. H., & Herrmann, C. S. (2019). Recovering brain dynamics during concurrent tACS-M/EEG: An Overview of analysis approaches and their methodological and interpretational pitfalls. *Brain Topography*, 32(6), 1013–1019. doi:10.1007/s10548-019-00727-7
- 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

- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev*, 29, 169–195. doi:10.1016/s0165-0173(98)00056-3
- Klingberg, T. (2006). Development of a superior frontal–intraparietal network for visuo-spatial working memory. *Neuropsychologia*, 44(11), 2171–2177. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.11.019
- Klink, K. Paßmann, S. Kasten, F.H., & Peter, J. (2020). The modulation of cognitive performance with transcranial alternating current stimulation: A systematic review of frequency-specific effects. *Brain Sci*, 10(12), 932. doi:10.3390/brainsci10120932
- 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
- Kruskal, W.H., & Wallis, W.A. (1952). Use or ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 47(260), 583–621. doi:10.1080/01621459.1952.10483441
- Lachaux, J., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F.J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapping*, 8(4), 194–208. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C
- Li, H.-J., Hou, X.-H., Liu, H.-H., Yue, C.-L., Lu, G.-M., & Zuo, X.-N. (2015). Putting age-related task activation into large-scale brain networks: A meta-analysis of 114 fMRI studies on healthy aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57, 156–174. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.08.013
- 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 user's guide* (2nd ed.). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Meeuwissen, K., & Vos, H., (2020). *Het effect van online tACS op het werkgeheugen bij gezonde volwassenen: een systematische review* (ongepubliceerde masterscriptie). Universiteit Hasselt, België.
- Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T., (2004). Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *J. Cogn. Neurosci.* 16(7), 1227–1233. doi:10.1162/0898929041920441
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Neuling, T., Rach, S., & Herrmann, C. S. (2013). Orchestrating neuronal networks: sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnhum.2013.00161
- 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

- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Olesen, P.J., Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T., (2003). Combined analysis of DTI and fMRI data reveals a joint maturation of white and grey matter in a fronto-parietal network. *Cogn. Brain Res.* 18(1), 48–57. doi:10.1016/j.cogbrainres.2003.09.003.
- 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
- Pearson, K. (1900). X. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 50(302), 157–175. doi:10.1080/14786440009463897
- Portney, L.G., & Watkins, M.P. (2014). *Foundations of clinical research: Pearson new international edition: Applications to practice (3rd ed.)*. Londen: Pearson Education Limited.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., Head, D., Williamson, A., Dahle C, . . . Acker J.D., (2005) Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*. 15, 1676–89. doi:10.1093/cercor/bhi044.
- Reinhart, R. M. G., & Nguyen, J. A. (2019). Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nature Neuroscience*, 22(5), 820–827. doi:10.1038/s41593-019-0371-x
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., . . . Eickhoff, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage*, 60(1), 830–846. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.050
- Röhner, 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
- 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
- Salat, D.H., Kaye, J.A., & Janowsky, J.S. (1999). Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 56, 338–44. doi:10.1001/archneur.56.3.338.
- Saturnino, G.B., Madsen, K.H., Siebner, H.R., & Thielscher, A. (2017). How to target inter-regional phase synchronization with dual-site transcranial alternating current stimulation. *NeuroImage*, 163, 68-80. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.09.024
- Scholten, R. J. P. M., Offringa M., Assendelft, W. J. J. (2014). *Inleiding in evidence-based medicine (4e ed.)*. Amsterdam: Bohn Stafleu van Loghum.

- Shapiro, S.S., & Wilk, M.B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52(3-4), 591-611. doi:10.1093/biomet/52.3-4.591
- 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
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1997). Working Memory: A View from Neuroimaging. *Cognitive Psychology*, 33(1), 5–42. doi:10.1006/cogp.1997.0658
- Srimal, R., & Curtis, C. E. (2008). Persistent neural activity during the maintenance of spatial position in working memory. *NeuroImage*, 39(1), 455–468. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.040
- Sullivan, E. V., Adalsteinsson, E., & Pfefferbaum, A. (2005). Selective age-related degradation of anterior callosal fiber bundles quantified in vivo with fiber tracking. *Cerebral Cortex*, 16(7), 1030–1039. doi:10.1093/cercor/bhj045
- Thissen, A.J.A.M., van Bergen, F., de Jonghe, J.F.M., Kessels, R.P.C., & Dautzenberg, P.L.J. (2010). Applicability and validity of the Dutch version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-D) in diagnosing MCI. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 41(6), 231-240. doi:10.1007/s12439-010-0218-0
- 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
- Tukey, J.W. (1949). Comparing individual means in the analysis of variance. *Biometrics*, 5(2), 99-114. doi:10.2307/3001913
- Van Driel J., Sligte I.G., Linders J., Elport D., Cohen M.X. (2015). Frequency band-specific electrical brain stimulation modulates cognitive control processes. *PLoS ONE*, 10(9): e0138984 doi:10.1371/journal.pone.0138984
- Vossen, A., Gross, J., & Thut, G. (2015). Alpha power increase after transcranial alternating current stimulation at α frequency (a-tACS) reflects plastic changes rather than entrainment. *Brain Stimulation*, 8(3), 499–508. doi:10.1016/j.brs.2014.12.004
- 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
- Vosskuhl, J., Strüber, D. & Herrmann, C.S. (2018). Non-invasive brain stimulation: A paradigm shift in understanding brain oscillations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 25(12), 211. doi:10.3389/fnhum.2018.00211
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255–274. doi:10.3758/cabn.3.4.255
- Welch, B.L. (1947). The generalization of 'Student's' problem when several different population variances are involved. *Biometrika*, 34(1-2), 28–35. doi:10.2307/2332510

- Welch, B.L. (1951). On the comparison of several mean values: An alternative approach. *Biometrika*, 38(3-4), 330–336. doi:10.2307/2332579
- 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
- Yaple, Z. A., Stevens, W. D., & Arsalidou, M. (2019). Meta-analyses of the n-back working memory task: fMRI evidence of age-related changes in prefrontal cortex involvement across the adult lifespan. *NeuroImage*, 196, 16–31. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.03.074
- Zaehle, T., Rach, S., & Herrmann, C.S. (2010). Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One*, 5(11), e13766. doi:10.1371/journal.pone.0013766

1 Appendix A - The Edinburgh Handedness Inventory

Vragenlijst voor voorkeurshand (Oldfield)

(vertaling)

Oldfield, R.C. (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), pp. 97-113.

CODE:
 TESTDATUM:/...../.....
 SCORE:

INSTRUCTIES:

- Geef bij de onderstaande activiteiten weer welke hand u verkiest te gebruiken door een „+” te plaatsen in de passende kolom.
- Als de voorkeur voor die hand zo sterk is dat u nooit de andere hand zou gebruiken bij die taak, geef dit dan weer met een „++”.
- Als u echt geen voorkeur hebt voor één van beide handen, plaats dan een „+” in beide kolommen.
- Voor sommige zijn beide handen nodig. Tussen haakjes staat dan aangegeven voor welke hand de voorkeur gevraagd is.
- Probeer alle vragen te beantwoorden, en laat enkel een vraag onbeantwoord als u echt geen ervaring hebt met de taak.

		links	rechts
1	Schrijven		
2	Tekenen		
3	Werpen		
4	Knippen		
5	Tanden poetsen		
6	Mes (zonder vork)		
7	Lepel		
8	Bezem (bovenste hand)		
9	Een lucifer aansteken (hand die de lucifer vasthoudt)		
10	Een doos opendoen (hand die het deksel vastgrijpt)		

Berekening van de lateraliteitsquotient:

$LQ = 100 * [(Som\ van\ "+" \ voor\ rechts) - (Som\ van\ "+" \ voor\ links)] / (Som\ van\ alle\ "+")$ Positief LQ:

Rechtshandig; Negatief LQ: Linkshandig

2 Appendix B - MoCA screeningstest voor cognitief functioneren

Nederlandse versie

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

Geboortedatum:

Jaren opleiding:

Geslacht:

Naam:

Datum:

VISUOSPATIEEL/EXECUTIEF		Kopieer de kubus		Teken een klok (tien over elf) (3 punten)		PUNTEN	
						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Omtrek Cijfers Wijzers ___/5	
BENOEMEN							
						<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.		<input type="checkbox"/> GEZICHT <input type="checkbox"/> 1e afname <input type="checkbox"/> 2e afname	<input type="checkbox"/> FLUWEEL	<input type="checkbox"/> KERK	<input type="checkbox"/> MADLIEF	<input type="checkbox"/> ROOD Geen punten	
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		[] 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 4 of 5 goed: 3 pt 2 of 3 goed: 2 pt 1 goed: 1 pt 0 goed: 0 pt		___/3					
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		<input type="checkbox"/> GEZICHT	<input type="checkbox"/> FLUWEEL	<input type="checkbox"/> KERK	<input type="checkbox"/> MADLIEF	<input type="checkbox"/> ROOD Punten alleen voor recall zonder cue	
Optioneel Categoriecue Meerkeuzecue		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/5				
ORIËNTATIE							
<input type="checkbox"/> Datum [] Maand [] Jaar [] Dag [] Locatie [] Plaats		___/6					
© Z.Nasreddine MD 2004, translated to Dutch by P.L.J. Dautenberg and J.F.M. de Jonghe www.mocatest.org		Normaal ≥ 26 / 30		TOTAAL ___/30 Tel er 1 pt bij op indien ≤ 12 jr opkiding			

3 Appendix C - Screeningsvragenlijst voor TES

	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 stuip trekkingen 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

4 Appendix D - Geïnformeerde toestemming

Titel van de studie: Oorzaak-gevolg relaties tussen hersennetwerken en bimanuele coördinatie bij ouderen

Opdrachtgever: *Universiteit Hasselt, Agoralaan, Diepenbeek*

Onderzoeksinstelling: *Universiteit Hasselt*

Comité voor Medische Ethiek: *CME U Hasselt*

Coördinerende arts-onderzoeker: Prof. Dr. Bart Van Wijmeersch, MD Neuroloog

Lokale hoofdonderzoeker: Prof. Dr. Raf Meesen, PT Motorische revalidatie en kinesitherapie Lokale onderzoekers:

Dra. Stefanie Verstraelen (PT, Revalidatiewetenschappen en kinesitherapie) Dr. Kim van Dun (Neurolinguïstiek)

Dra. Siel Depestele (PT, Revalidatiewetenschappen en kinesitherapie) Dr.

Koen Cuypers (Psychologie, Bewegingswetenschappen)

Dra. Sybren Van Hoornweder (PT, Revalidatiewetenschappen en kinesitherapie)

I Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen

Inleiding

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een klinische studie ter evaluatie van een experimentele behandelingstechniek. Een experimentele techniek is een techniek die nog wordt onderzocht om de werkzaamheid, de veiligheid of het werkingsmechanisme te beoordelen.¹ Deze techniek zal worden toegepast door onderzoekers die opgeleid zijn om hier veilig mee te werken en over de nodige beroepskwalificaties beschikken.

De opdrachtgever en onderzoekers hopen dat lage stroomstimulatie in de toekomst voordelen kan bieden voor de behandeling van patiënten. Er is momenteel evenwel geen enkele garantie dat uw deelname aan deze studie u voordeel zal opleveren.

Voordat u beslist over uw deelname aan deze studie willen we u wat meer informatie geven over wat dit betekent op organisatorisch vlak en wat de eventuele voordelen en risico's voor u zijn. Zo kan u een beslissing nemen op basis van de juiste informatie. Dit wordt "geïnformeerde toestemming" genoemd.

Wij vragen u de volgende pagina's met informatie aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij de onderzoeker. Dit document bestaat uit 3 delen: essentiële informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke toestemming en bijlagen waarin u meer details terugvindt.

- Als u aan deze klinische studie deelneemt, dient u het volgende te weten:

- Deze klinische studie wordt opgestart na evaluatie door één of meerdere ethische comité(s).
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u de onderzoekers laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten.
- De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- Er worden u geen kosten aangerekend.
- Er is een verzekering afgesloten voor het geval dat u schade zou oplopen in het kader van uw deelname aan deze klinische studie.

¹ Het gebruik in het kader van behandelingen is nog niet goedgekeurd door de regelgevende instanties zoals het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA, European Medicines Agency) en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) of werd reeds door deze overheden goedgekeurd maar dan voor de behandeling van een andere ziekte dan de ziekte die het voorwerp vormt van deze klinische studie. Een beschrijving en de resultaten van deze klinische studie zullen beschikbaar zijn via het internet (website EMA <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>; FDA <http://www.clinicaltrials.gov/>) en gepubliceerd worden in medische tijdschriften.

Indien u extra informatie wenst, kan u altijd contact opnemen met de onderzoekers of een medewerker van zijn of haar team.

Aanvullende informatie over “Rechten van de deelnemer aan een klinische studie” vindt u op p.8-9.

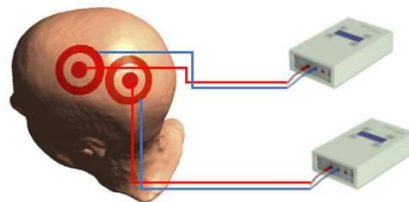
- **Doelstelling en beschrijving van het studieprotocol**

Wij nodigen u uit om deel te nemen aan een studie met een experimentele techniek waarbij er een lage (nauwelijks voelbare) stroom door de hersenen wordt gestuurd tijdens de uitvoering van enerzijds een geheugentaak en anderzijds een motorische taak waarbij je beide handen gelijktijdig gebruikt, bij ca. 50 deelnemers tussen 18 en 30 jaar en 50 deelnemers tussen 65 en 77 jaar.

De techniek die wij gebruiken is een welgekende en vaak gehanteerde vorm van niet-invasieve hersenstimulatie. Er is evidentie in de literatuur dat lichte hersenstimulatie een positief effect kan hebben op zowel motorische als cognitieve functies. Gezien gezond ouder worden gepaard gaat met een achteruitgang van motorische functies, heeft deze studie als doel de motoriek te beïnvloeden.

Wanneer deze stimulatietechniek een positief effect blijkt te hebben op de motoriek, kan dit een wetenschappelijke basis vormen voor de ontwikkeling van deze techniek als therapeutisch middel in de praktijk.

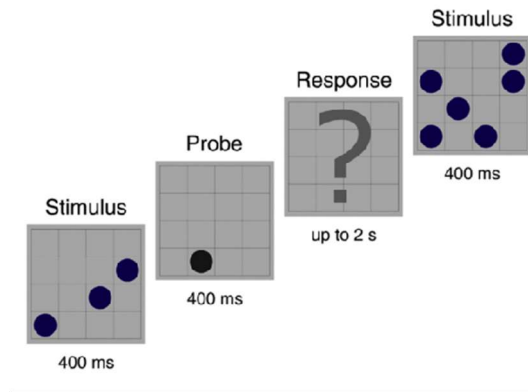
De toediening van de stroom gebeurt via vier rubberen elektroden (twee ronde elektroden en twee ring-elektroden) die op het hoofd worden geplaatst. Deze worden verbonden aan twee stimulatietoestellen. Voor optimale geleiding van de stroom tussen de elektroden en de huid, wordt een specifieke gel gebruikt.



De motorische taak bestaat uit een computerspel waarbij u met elke hand aan een knopje moet draaien (“bimanuele taak”). Met deze knopjes bestuurt u in feite een computermuis. Het doel is om met deze computermuis zo goed mogelijk een bolletje over een rechte lijn op het computerscherm te volgen door tegelijk met de linker- en rechterhand aan de knopjes te draaien. Een trial verloopt als volgt: de rechte lijn verschijnt op het scherm, waarbij u na 2 seconden een biep-sigitaal hoort. Vanaf het biep-sigitaal beweegt het bolletje over de lijn, en moet u dit bolletje zo accuraat mogelijk volgen met de computermuis. U ziet telkens meteen het traject dat de computermuis aflegt als een rode lijn.



De geheugentaak wordt gebruikt om het (spatiële) geheugen te meten door middel van een computertaak. Binnen 1 trial zijn er 3 events die van elkaar gescheiden worden met een tijdsinterval van 1 tot 2 seconden: het eerste event is de stimulus (het verschijnen van drie tot zes bollen op het scherm), een testbeeld (“probe”, het verschijnen van 1 bol op het scherm), en een antwoordperiode (“response”). Tijdens de antwoordperiode wordt u gevraagd om de “ja”- of “nee”-knop in te drukken om aan te geven of de locatie van de bol op het testbeeld overeenkwam met de locatie van een van de bollen van de stimulus die ervoor werd getoond (“2-back” conditie).



Deze studie wil bepalen wat de beste methode is om lage stromen toe te dienen bij ouderen. Hiervoor zal u één keer in het lab worden uitgenodigd om de geheugentaak en de bimanuele taak uit te voeren tijdens het toedienen van een lage stroom. Er zullen voor deze studie drie stimulatietypes met elkaar worden vergeleken. Tijdens uw bezoek, zal u slechts één van deze types toegediend krijgen.

Om aan deze studie te kunnen deelnemen, moet u voldoen aan volgende criteria:

- U heeft een leeftijd tussen 18 en 30 jaar oud of tussen 65 en 77 jaar oud
- U bent rechtshandig
- U heeft geen neurologische, psychiatrische of cognitieve stoornissen
- U heeft geen problemen met uw zicht (of u draagt een bril of lenzen)
- U heeft in het verleden geen hersenschade of schedelbreuk gehad
- U heeft geen metalen implantaten in het hoofd of de nek
- U heeft geen epilepsie
- U neemt geen medicatie die een effect kan hebben op het centrale zenuwstelsel
- U heeft geen allergie aan lotions of cosmetica
- U rookt niet
- U heeft geen alcohol- of drugsverslaving
- U heeft geen fysieke beperking die de uitvoering van de bimanuele taak onmogelijk maakt
- U bent niet zwanger

Het is een gerandomiseerde, dubbel-blinde studie die het effect vergelijkt van lage stromen met verschillende instellingen en een placebo stimulatie (schijn-stimulatie).

- **Verloop van de studie**

Uw deelname aan de studie omvat één bezoek dat ongeveer 1,5 uur in beslag neemt.

Tijdens dit bezoek zal u een vragenlijst invullen waarmee we nagaan of het veilig is om lage stroom bij u toe te dienen. U zal ook nog enkele andere vragenlijsten moeten invullen die uw fysieke activiteitsniveau en enkele cognitieve functies zullen meten. Hierna volgt er een kort kennismakingsblok om de cognitieve en motorische taak in te oefenen. Daarna worden de stimulatie- elektroden geplaatst.

U zal eerst starten met het uitvoeren van de geheugentaak terwijl stimulatie toegediend wordt (duur = ± 10 minuten). Na een korte pauze van 5 minuten zonder stimulatie volgen vier blokken van elk ± 5 minuten met korte tussenpauzes, waarbij u de bimanuele taak zal moeten uitvoeren tijdens stimulatie. Een kwartier na het laatste blok, zal u gevraagd worden om nog eens 5 minuten de bimanuele taak uit te voeren, maar dit keer zonder stimulatie.

Een meer gedetailleerde beschrijving van het verloop van de studie wordt beschreven op p.7

- **Risico's en ongemakken**

- **A: Wisselwerking met andere geneesmiddelen of andere wisselwerkingen**

Er zijn voor niet-invasieve hersenstimulatie geen negatieve wisselwerkingen met geneesmiddelen bekend.

- **B: Bijwerkingen van de onderzochte experimentele techniek**

Er zijn weinig tot geen risico's verbonden aan deze studie. Stimulatie met lage stroom kan lokaal een lichte tinteling veroorzaken. Het is een veilige techniek en ernstige nevenwerkingen kunnen uitsluitend voorkomen indien de techniek niet op een correcte manier wordt gebruikt. Tijdens deze studie zal de stimulatie uitsluitend worden toegediend door onderzoekers die hiervoor opgeleid en beroepsgekwadificeerd zijn. Voor u stimulatie zal krijgen, zal u een standaard screening ondergaan die nagaat of u geschikt bent voor stimulatie met lage stroom.

Uit vroegere onderzoeken blijkt dat niet-invasieve hersenstimulatie in het algemeen goed wordt verdragen door zowel ouderen als jongeren. Bijwerkingen werden vooral gerapporteerd na meerdere, dagelijkse sessies met stimulatie en waren steeds van voorbijgaande aard. Mogelijke bijwerkingen tijdens en kort na een sessie zijn dezelfde voor ouderen als voor jongeren:

- Roodheid van de huid op de plaats van de stimulatie-elektroden
- Tintelend/brandend gevoel of jeuk in de buurt van de stimulatie-elektroden
- Hoofdpijn
- Lichthoofdigheid/duizeligheid
- Vermoeidheid
- Misselijkheid

Voorlopig onderzoek wijst aan dat er geen lange termijneffecten (positief of negatief) kunnen worden verwacht van niet-invasieve hersenstimulatie indien die niet systematisch meerdere keren per week wordt toegediend.

De gekende bijwerkingen van de elektrodengel (voornamelijk bij mensen met gekende huidallergieën) zijn soms rode huid, jeuk, zwelling, huiduitslag of branderig gevoel op de aanbrengplaats.

Het is mogelijk dat zich andere risico's en ongemakken voordoen die op dit moment nog onbekend zijn. Het is daarom van groot belang om elke nieuwe gezondheidsklacht zo snel mogelijk aan de onderzoeker te melden, ongeacht of de klacht volgens u te maken heeft met de studie of niet.

- **C: Risico's in verband met de evaluatieprocedures in het kader van de studie**

Het is mogelijk dat er tijdens het verloop van een klinische studie belangrijke nieuwe informatie over de onderzochte techniek beschikbaar wordt. Men zal u op de hoogte brengen van nieuwe belangrijke informatie die invloed kan hebben op uw beslissing om uw deelname aan de studie voort te zetten.

In dat geval zal men u vragen ofwel om een aanvulling bij de toestemmingsverklaring te ondertekenen ofwel om een nieuw informatie- en toestemmingsdocument te ondertekenen. U mag uiteraard ook besluiten om uw deelname aan de studie te beëindigen.

- **Voordelen**

U zal geen persoonlijk voordeel halen uit uw deelname aan deze studie, maar de verkregen resultaten kunnen belangrijk zijn voor de ontwikkeling van deze techniek als therapeutisch middel voor de behandeling van patiënten met motorische stoornissen.

- **Stopzetting van de deelname**

Uw deelname is vrijwillig. U hebt het recht om uw deelname aan de studie om eender welke reden en zonder opgave van redenen stop te zetten. Wel kan het voor de onderzoeker en de opdrachtgever nuttig zijn om te weten of u zich terugtrekt omdat de aan de studiebehandeling verbonden beperkingen te zwaar zijn (bijvoorbeeld te veel onaangename bijwerkingen, te veel follow-upbezoeken).

Het is ook mogelijk dat de onderzoeker uw deelname aan de studie stopzet omdat hij/zij van mening is dat dit beter is voor uw gezondheid of omdat hij/zij vaststelt dat u zich niet aan de voorschriften voor deelname houdt. Ook gebeurt het soms dat de bevoegde nationale of internationale autoriteiten, de ethische comités die aanvankelijk goedkeuring hadden gegeven voor de studie, de studie stopzetten.

- **Indien u aan deze studie deelneemt, vragen wij u het volgende:**

- Tenvolle mee te werken voor een correct verloop van de studie.
- Geen informatie over uw gezondheidstoestand, de geneesmiddelen die u gebruikt of de symptomen die u ervaart te verzwijgen.
- Niet deel te nemen aan een andere klinische studie met een experimentele behandeling - ongeacht of het een studiegeneesmiddel, medisch hulpmiddel of een procedure betreft - tijdens uw deelname aan de huidige studie.

- **Contact**

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de lokale hoofdonderzoeker Prof. Dr. Raf Meesen op het telefoonnummer 011 29 21 24, of via mail (raf.meesen@uhasselt.be), of een medewerker van zijn studieteam (dra. Stefanie Verstraelen) op het telefoonnummer 0476 60 68 33 of via mail (stefanie.verstraelen@uhasselt.be).

In geval van nood, kan u contact opnemen met de coördinerende arts-onderzoeker Prof. dr. Bart Van Wijmeersch op het telefoonnummer 011 80 91 00 of met de lokale hoofdonderzoeker Prof. dr. Raf Meesen (011 29 21 24).

Als u vragen hebt met betrekking tot uw rechten als deelnemer aan de studie, kan u contact opnemen met het ethisch comité op het telefoonnummer 011 26 85 02.

Titel van de studie: Oorzaak-gevolg relaties tussen hersennetwerken en bimanuele coördinatie bij ouderen

II Geïnformeerde toestemming

Deelnemer

Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de studie en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument en de bijlagen ervan.

Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid, te praten.

Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.

Ik begrijp dat mijn deelname aan deze studie vrijwillig is en dat ik vrij ben mijn deelname aan deze studie stop te zetten zonder dat dit mijn relatie schaadt met het therapeutisch team dat instaat voor mijn gezondheid.

Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan deze studie gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de onderzoeker en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Belgische wetgeving ter zake.

Ik stem in met de verwerking van mijn persoonlijke gegevens volgens de modaliteiten die zijn beschreven in de rubriek over het verzekeren van de vertrouwelijkheid (p.8-9). Ik geef ook toestemming voor de overdracht naar en verwerking van mijn gecodeerde gegevens in andere landen dan België.

Ik ga ermee akkoord / Ik ga er niet mee akkoord (doorhalen wat niet van toepassing is) dat de studiegegevens die voor de hier vermelde studie worden verzameld, later zullen worden verwerkt, op voorwaarde dat deze verwerking beperkt blijft tot de context van de hier vermelde studie voor een betere kennis van de neurale mechanismen van de achteruitgaande motoriek en de behandeling ervan.

Ik heb een exemplaar ontvangen van de informatie aan de deelnemer en de geïnformeerde toestemming.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

- Onderzoeker

Ik ondergetekende Verstraelen Stefanie, bevoegde onderzoeksmederwerker, verklaar de benodigde informatie inzake deze studie mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.

Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

Ik bevestig dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de laatste versie van de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk" en de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Naam, Voornaam, Datum en handtekening van de vertegenwoordiger van de onderzoeker

- Verstraelen Stefanie

Titel van de studie: Oorzaak-gevolg relaties tussen hersennetwerken en bimanuele coördinatie bij ouderen

III Aanvullende informatie

- : **Aanvullende informatie over de organisatie van de studie**

Gedetailleerd verloop van de studie

Deze studie bestaat uit één sessie. De precieze planning van het experimenten (dag en tijdstip) kan u zelf en in overleg met de onderzoeker kiezen. Tijdens de sessie worden in het begin enkele vragenlijsten afgenomen. Daarna zal u één bepaald type stimulatie toegediend krijgen. Dit kan een echte stroom zijn, of een nep-stroom. Deze stimulatie wordt gedurende 20 + 10 minuten toegediend. Noch de proefpersoon, noch de onderzoeker weten welke stimulatie conditie er wordt toegepast.

Sessie (duur: ± 100 minuten)

- Mondeling overlopen van dit informatieformulier + uw vragen beantwoorden
- Screeningsvragenlijst voor niet-invasieve hersenstimulatie (test op contra-indicaties)
- Oldfield vragenlijst als maat voor "rechtshandigheid"
- Baecke vragenlijst voor gemiddeld fysieke activiteitsniveau
- MoCA vragenlijst voor enkele cognitieve functies
- Korte routine vragenlijst (aantal consumpties cafeïne laatste 24u, aantal uren slaap laatste nacht, ...)
- Kort kennismakingsblok (10 minuten) om de geheugentaak en de bimanuele taak in te oefenen.
- Voorbereiding stimulatie-elektroden (elektroden plaatsen, contact tussen elektroden en huid/haar optimaliseren met gel)
- Lichte hersenstimulatie tijdens geheugentaak (10')
- Pauze zonder stimulatie (5')
- Lichte hersenstimulatie tijdens bimanuele taak (20')
- Vragenlijst naar eventuele subjectieve gewaarwordingen (vb. tintelingen, jeuk, prikkels, ...) tijdens de stimulatie en welk type stimulatie ze denken gehad te hebben (echt versus placebo).
- Bimanuele taak zonder stimulatie (5')

• : **Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van deelnemers aan een klinische studie**

- ***Ethische comités***

Deze studie werd geëvalueerd door een onafhankelijk ethisch comité van Universiteit Hasselt dat een gunstig advies heeft uitgebracht. De ethische comités hebben als taak de personen die aan klinische studies deelnemen te beschermen. Ze controleren of uw rechten als deelnemer aan een studie gerespecteerd worden, of - uitgaande van de huidige kennis - de risico's waaraan de deelnemers worden blootgesteld, correct worden beoordeeld en of de studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is.

Hierover brengen de ethische comités een advies uit in overeenstemming met de Belgische wet van 7 mei 2004.

U dient het positief advies van de Ethische Comités in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.

- ***Vrijwillige deelname***

Aarzel niet om alle vragen te stellen die bij u opkomen voordat u tekent. Neem de tijd om er over te praten met een vertrouwenspersoon indien u dat wenst.

U heeft het recht om niet deel te nemen aan deze studie of met deze studie te stoppen, zonder dat u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om aan deze studie deel te nemen. Uw beslissing zal in geen geval uw relatie met de onderzoeker beïnvloeden.

Als u aanvaardt om aan deze studie deel te nemen, ondertekent u het toestemmingsformulier. De onderzoeker zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij/zij u de noodzakelijke informatie over deze studie heeft gegeven. U zal het voor u bestemde exemplaar ontvangen.

Voor uw veiligheid is het wel aanbevolen om de onderzoeker op de hoogte te stellen indien u besluit uw deelname aan de studie stop te zetten.

- ***Kosten in verband met uw deelname***

De opdrachtgever heeft voorzien om het onderzoeksteam te vergoeden voor de tijd die zij aan de studie besteden, en voor alle onderzoeken die in het kader van deze studie zijn gepland. De kosten van de onderzochte technieken zijn eveneens ten laste van de opdrachtgever.

Indien u besluit om aan deze studie deel te nemen, brengt dit dus geen bijkomende kosten met zich mee voor u of voor uw verzekeringsmaatschappij.

- ***Vertrouwelijkheidsgarantie***

Uw deelname aan de studie betekent dat u ermee akkoord gaat dat de onderzoeker gegevens over u verzamelt en dat de opdrachtgever van de studie die gebruikt voor onderzoek en in het kader van wetenschappelijke en medische publicaties.

U hebt het recht om aan de onderzoeker te vragen welke gegevens hij/zij over u heeft verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van de studie. Deze gegevens hebben betrekking op uw huidige klinische situatie maar ook op uw medische voorgeschiedenis en op de resultaten van de onderzoeken die werden uitgevoerd. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn².

De onderzoeker is verplicht om deze verzamelde gegevens vertrouwelijk te behandelen.

Dit betekent dat hij/zij zich ertoe verbindt om uw naam nooit bekend te maken bv in het kader van een publicatie of een conferentie en dat hij/zij uw gegevens zal coderen (uw identiteit zal worden vervangen door een identificatiecode in de studie) voordat hij/zij ze doorgeeft aan de beheerder van de databank.

De onderzoeker en zijn team zullen gedurende de volledige klinische studie de enige personen zijn die een verband kunnen leggen tussen de overgedragen gegevens en uw identiteit³.

² Deze rechten zijn bepaald door de wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens en door de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt.

³ Voor klinische studies verplicht de wet om het verband met uw dossier gedurende 20 jaar te behouden. In geval van een studiegeneesmiddel voor een innoverende therapie waarbij gebruik wordt gemaakt van menselijk lichaamsmateriaal, bedraagt

De overgedragen persoonlijke gegevens omvatten geen combinatie van elementen waarmee het mogelijk is u te identificeren⁴.

De door de opdrachtgever aangestelde beheerder van de onderzoeksgegevens kan u niet identificeren op basis van de overgedragen gegevens. Deze persoon is verantwoordelijk voor het verzamelen van de gegevens die door alle onderzoekers die deelnemen aan de studie zijn verzameld en voor de verwerking en de bescherming van die gegevens in overeenstemming met de Belgische wet betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.

Om de kwaliteit van de studie te controleren, kan uw dossier worden ingekeken door personen die gebonden zijn aan het beroepsgeheim zoals vertegenwoordigers van de ethische comités, van de opdrachtgever van de studie of een extern auditbureau. Dit kan enkel gebeuren onder strikte voorwaarden, onder de verantwoordelijkheid van de onderzoeker en onder zijn/haar toezicht (of van één van zijn/haar onderzoeksmedewerkers).

De (gecodeerde) onderzoeksgegevens kunnen doorgegeven worden aan Belgische of andere regelgevende instanties, aan de betrokken ethische comités, aan andere artsen en/of instellingen die samenwerken met de opdrachtgever.

Ze kunnen ook doorgegeven worden aan andere sites van de opdrachtgever in België en in andere landen waar de normen inzake de bescherming van persoonsgegevens verschillend of minder strikt kunnen zijn⁵. Dit gebeurt dan steeds in gecodeerde vorm zoals hierboven uitgelegd.

Uw toestemming om aan deze studie deel te nemen betekent dus ook dat u akkoord gaat dat uw gecodeerde medische gegevens gebruikt worden voor doeleinden die in dit informatieformulier beschreven staan en dat ze overgedragen worden aan bovenvermelde personen en/of instellingen.

De opdrachtgever zal de verzamelde gegevens gebruiken in het kader van de studie waaraan u deelneemt.

Indien u uw toestemming tot deelname aan de studie intrekt, zullen de gecodeerde gegevens die al verzameld waren vóór uw terugtrekking, bewaard worden. Hierdoor wordt de geldigheid van de studie gegarandeerd. Er zal geen enkel nieuw gegeven aan de opdrachtgever worden doorgegeven.

- **Verzekering**

Elke deelname aan een studie houdt een risico in, hoe klein ook. De opdrachtgever is - ook indien er geen sprake is van fout - aansprakelijk voor de schade die de deelnemer of in geval van overlijden zijn/haar rechthebbenden, oplopen en die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houdt met diens deelname aan de studie. U moet hiervoor dus geen fout aantonen. De opdrachtgever heeft voor deze aansprakelijkheid een verzekering afgesloten⁶.

We verzoeken u daarom om elk nieuw gezondheidsprobleem aan de onderzoeker te melden.

Indien de onderzoeker van mening is dat er een verband met de studie mogelijk is (er is geen verband met de studie bij schade ten gevolge van het natuurlijke verloop van uw ziekte of ten gevolge van gekende bijwerkingen van uw standaardbehandeling), zal hij/zij de opdrachtgever van de studie op de hoogte stellen die de aangifteprocedure bij de verzekering zal starten. Deze zal, indien zij het nodig acht, een expert aanstellen om een oordeel uit te spreken over het verband tussen uw nieuwe gezondheidsklachten en de studie.

In het geval van onenigheid met de onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u of in geval van overlijden uw rechthebbenden de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (Ethias NV, polisnummer, 011 28 21 11).

De wet voorziet dat de dagvaarding van de verzekeraar kan gebeuren ofwel voor de rechter van de plaats waar de schadeverwekkende feiten zich hebben voorgedaan, ofwel voor de rechter van uw woonplaats, ofwel voor de rechter van de zetel van de verzekeraar.

deze periode minimaal 30 jaar en maximaal 50 jaar in overeenstemming met de Belgische wet van 19 december 2008 inzake het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal en de geldende Koninklijke Besluiten..

⁴ De gegevensbank met onderzoeksresultaten bevat dus geen verband met elementen zoals uw initialen, uw geslacht en uw volledige geboortedatum (dd/mm/jjjj).

⁵ De opdrachtgever verbindt er zich toe om de voorwaarden in de Europese Richtlijnen en de Belgische Wetgeving betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer te eerbiedigen.

In overeenstemming met artikel 29 van de Belgische Wet inzake exp

Vragenlijst stimulatie

In te vullen door de onderzoeker:

Code kandidaat:
 Datum:
 Sessie:
 Onderzoek:
 Stimulatiecode:
 Elektrode: anode = .. x .. cm; cathode = .. x .. cm
 Eerste stimulatie (schrappen wat niet past)? Ja / nee
 #stimulaties voordien:

In te vullen door de kandidaat

Geef aan of u een van de onderstaande ongemakken heeft gevoeld tijdens de stimulatie, en vermeld de ernst van het ongemak via de volgende schaal:

- **Geen:** Ik heb het ongemak niet gevoeld tijdens de stimulatie
- **Mild:** Ik heb het ongemak slechts heel licht gevoeld tijdens de stimulatie
- **Gematigd:** Ik heb het ongemak gevoeld tijdens de stimulatie
- **Sterk:** Ik heb het ongemak zeer duidelijk gevoeld tijdens de stimulatie

<i>Ongemakken gevoeld tijdens de stimulatie:</i>				
	<i>Geen</i>	<i>Mild</i>	<i>Gematigd</i>	<i>Sterk</i>
Jeuk				
Pijn				
Branden				
Warmte				
Metaalsmaak				
Vermoeidheid				
Andere				

Specificeer Andere:

Wanneer begon u het ongemak te voelen?

<i>Ongemakken gevoeld tijdens de stimulatie:</i>				
	<i>Geen</i>	<i>In het begin</i>	<i>In het midden</i>	<i>Naar het einde toe</i>
Jeuk				
Pijn				
Branden				
Warmte				
Metaalsmaak				
Vermoeidheid				
Andere				

Hoe lang duurde het ongemak (meerdere opties mogelijk)?

Ongemakken gevoeld tijdens de stimulatie:					
	<i>Geen</i>	<i>Enkel in het begin</i>	<i>Gestopt in het midden</i>	<i>Gestopt op het einde</i>	<i>Gestopt na de stimulatie</i>
Jeuk					
Pijn					
Branden					
Warmte					
Metaalsmaak					
Vermoeidheid					
Andere					

In hoeverre heeft dit ongemak/hebben deze ongemakken uw algemene toestand beïnvloed?

- Helemaal niet Mild Gematigd Sterk

Locatie van het ongemak:

- Verspreid Gelokaliseerd Dicht bij de elektrode, Andere

Denkt u dat u actief gestimuleerd bent geweest of met de placebo stimulatie (sham)?

- Actief Sham Geen idee

AEs per elektrode:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Opmerkingen:

.....

.....

.....

.....

.....

6 Appendix F – Inventarisatieformulier wetenschappelijke stage deel 2

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



DATUM	INHOUD OVERLEG	HANDTEKENINGEN
09/11/2020	Mail Enkele vragen over het schrijven van de introductie en methodologie	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
18/12/2020	Mail Feedback gevraagd over eerste versie van inleiding en methode	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
17/04/2021	Mail Feedback gevraagd over tweede versie van inleiding en methode + eerste versie situering	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
13/05/2021	Mail Feedback gevraagd over derde versie van inleiding en methode + tweede versie situering + uitvoering statistiek	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
20/05/2021	Mail Vraag over de ontvangen data en over keuze statistische testen	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
29/06/2021	Mail Proefversie doorgestuurd en enkele vragen i.v.m. rapportering resultaten en ontbrekende data	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
02/06/2021	Mail Feedback gevraagd over finale versie	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):

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

Naam Student(e): Datum:.....

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	0	0
Methodologische uitwerking	0	0	0	0	0	0
Data acquisitie	0	0	0	0	0	0
Data management	0	0	0	0	0	0
Dataverwerking/Statistiek	0	0	0	0	0	0
Rapportage	0	0	0	0	0	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)

Datum en handtekening
Co-promotor(en)