



KU LEUVEN

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN

FACULTEIT BEWEGINGS- EN REVALIDATIEWETENSCHAPPEN

Hoe ouder worden de controle over onze acties beïnvloed

Age-related changes in the modulation of inhibition as a function of task requirement.

door Lien MEULEMANS

en Stéphanie VANELDEREN

masterproef aangeboden tot het
behalen van de graad van Master of
Science in de revalidatiewetenschappen
en kinesitherapie

o.l.v.

Dr. I. Leunissen, promotor
en L. Hermans, copromotor

LEUVEN, 2018



KU LEUVEN

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN

FACULTEIT BEWEGINGS- EN REVALIDATIEWETENSCHAPPEN

Hoe ouder worden de controle over onze acties beïnvloed

Age-related changes in the modulation of inhibition as a function of task requirement.

door Lien MEULEMANS
en Stéphanie VANELDEREN

masterproef aangeboden tot het
behalen van de graad van Master of
Science in de revalidatiewetenschappen
en kinesitherapie

o.l.v.

Dr. I. Leunissen, promotor
en L. Hermans, copromotor

LEUVEN, 2018

Opgesteld volgens de richtlijnen van *Neurobiology of aging*

WOORD VOORAF

Graag willen wij onze oprechte dank betuigen aan iedereen die ons anderhalf jaar gesteund heeft tijdens de opbouw van deze masterproef. Tijdens dit bewogen anderhalf jaar hebben we heel veel goede momenten gekend, afgewisseld met een paar moeilijkere en zwaardere periodes waarin niet meteen alles op zijn plaats viel. Hiervoor zouden we graag een aantal mensen willen bedanken. Zij hebben ons allemaal op de een of andere manier ondersteund.

Ten eerste willen we graag Inge Leunissen bedanken, voor de kans die ze ons heeft gegeven door dit onderzoek mede aan ons over te laten en ons te helpen en ondersteunen wanneer we vragen hadden.

Ten tweede betuigen we onze oprechte dank aan onze copromoter, Lize Hermans, die ons gedurende het volledige proces heeft bijgestaan. Door haar hebben we ontzettend veel geleerd over het onderwerp van deze masterproef en over de praktische kant van het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek. Als we vragen hadden konden we haar steeds bereiken. Daarenboven willen we haar ook nog eens extra bedanken voor het vele nalezen van onze teksten en het geven van de nodige feedback.

Verder willen we nog een aantal familieleden van ons vernoemen. Eerst en vooral het vriendje van Stéphanie, Pieter-Jan Vandersloten, voor het nalezen en verbeteren van onze tekst. Ten tweede, Roger Nulens, de grootvader van Stéphanie voor het afdrukken en inbinden van onze masterproef. Verder willen we ook graag Peggy Vandermeeren bedanken, de mama van Lien, voor haar verzorgende en ondersteunde rol. En als laatste willen we ook graag Brecht Mangelschots bedanken, het vriendje van Lien, die altijd voor ons klaar stond met raad.

Ten laatste nog een dankwoord aan Jean-Jacques Orban de Xivry en Mart Buekers voor de tijd die ze steken in het kritisch lezen en bevragen van deze masterproef.

Leuven, 11 januari 2018

L.M.

Hakendover, 11 januari 2018

S.V.

SITUERING

De masterproef is gekaderd in het project “Aging and movement control: towards a multimodal imaging approach for the study of brain structure, function, and connectivity”, wat één van de lopende projecten is binnen de onderzoeksgroep Bewegingscontrole en Neuroplasticiteit van de Faculteit Bewegings- en Revalidatiewetenschappen aan de Katholieke Universiteit Leuven. Deze onderzoeksafdeling maakt gebruik van medische beeldvormingstechnieken zoals o.a. functionele magnetische resonantie beeldvorming (fMRI), alsook hersenstimulatie technieken gebaseerd op neuronavigatie, zoals transcraniale magnetische stimulatie (TMS) om de relaties tussen hersenstructuur en -functies, alsook het gedrag in de hersenen op jongere en oudere leeftijd, te onderzoeken. In de laboratoria maken ze vooral gebruik van motorische taken in combinatie met sensorische integratiemechanismen, om de menselijke bewegingen en coördinatie beter te begrijpen.

Vandaag de dag wordt TMS in talrijke onderzoeken naar de hersenen gebruikt. Dit zorgt ervoor dat de onderzoeken steeds meer toenemen aan betrouwbaarheid en veranderingen onderling bekeken kunnen worden. TMS is een meetmethode waarbij men de structuren in de motorische cortex stimuleert met behulp van een korte magnetische puls doorheen een spoel die op de schedel gepositioneerd wordt (Hill et al., 2016). Enkelvoudige puls stimulatie wordt gebruikt om de excitabiliteit in de hersenen te meten, terwijl meervoudige puls TMS-stimulatie eerder gedaan wordt om de intracorticale inhibitie te bepalen. Dit doormiddel van het aanspreken van GABA-receptoren.

Omdat er in het verleden nog niet veel studies over proactieve inhibitie (anticipatie op een stopsignaal in een stop-sigitaal taak) werden gedaan, wordt in deze masterproef een onderzoek gedaan naar zowel de reactieve als de proactieve inhibitie in een vooraf geselecteerde groep jongvolwassenen en ouderen.

Door de toenemende vergrijzing wordt het steeds belangrijker om de processen en veranderingen in de hersenen te begrijpen. In 2050 verwachten men dat er 2.250.000 mensen boven de 75 jaar zijn. Dit toont aan dat onderzoek naar de veranderde werking van de hersenen bij ouderen zeer interessant is met zicht op ontwikkelingen in de medische wereld. Zo zal men meer inzicht krijgen in de noden van ouderen zowel op vlak van revalidatie als medicatie, zowel bij het normale verouderingsproces als bij specifieke aandoeningen. Dit draagt bij tot een vooruitstrevende en multidisciplinaire aanpak.

Referenties:

Artikels:

Hill, A. T., Rogasch, N. C., Fitzgerald, P. B., & Hoy, K. E. (2016). TMS-EEG: A window into the neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation in non-motor brain regions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 64, 175–184.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.006>

Websites:

<https://gbiomed.kuleuven.be/.../500.../groups/50487173/index.htm>

LIJST MET AFKORTINGEN

ANOVA: Analysis of Variance

CS: Conditioneringsstimulus

EEG: Elektroencefalografie

EMG: Elektromyografie

FDI: Flexor Digitorum

GABA: Gamma-aminobutyric acid

ISI: Interstimulus interval

LICI: Long interval cortical inhibition

M1: Primaire motorische cortex

MEP: Motor evoked potential

MOCA: Montreal Cognitive Assesment Test

RMS: Root mean square

RT: Responstijd

SD: Standaarddeviatie

SICI: Short interval cortical inhibition

SSP: Stop-signaal probabiliteit

SSRT: Stop signaal reactie tijd

SSU: Stop-signaal uitstelperiode

TMS: Transcraniale magnetische stimulatie

TS: Teststimulus

INHOUDSOPGAVE

Woord vooraf

Situering I

Lijst met afkortingen III

Inhoudsopgave IV

Abstract V

1. Introductie 1

2. Materialen en methoden 4

2.1 Participanten 4

2.2 Stop-signaal taak 4

2.3 TMS-procedure en EMG-opname 6

2.4 Algemene procedure 7

2.5 Analyse gedrag 9

2.6 Analyse TMS 9

3. Resultaten 10

3.1 Stop-signaal taak 10

3.2 TMS 11

3.2.1 SICI 11

3.2.2 LICI 12

4. Discussie 13

Referenties 16

ABSTRACT

OBJECTIEVEN: Het doel van deze studie was om met behulp van TMS leeftijdsgerelateerde verschillen in de modulatie van GABA_A- en GABA_B-systemen te bekijken tijdens reactieve en proactieve inhibitie.

MATERIALEN EN METHODEN: Vierenvijftig participanten namen deel aan deze studie: 25 gezonde rechtshandige jongvolwassenen en 29 gezonde rechtshandige ouderen. De participanten voerden een stop-signaal taak uit, waarbij motor evoked potentials (MEPs) gemeten werden aan de rechter flexor digitorum indices (FDI) spier. TMS werd afzonderlijk in 2 sessies vroeg en laat (SICI en LICI) uitgevoerd op de primaire motorische cortex (M1). Tijdens de taak werd de stop-signaal probabilliteit (SSP) gemanipuleerd om de proactieve inhibitie te onderzoeken. Voor de reactieve inhibitie keken we naar de stop-signaal reactietijd (SSRT). **RESULTATEN:** Ouder worden is gerelateerd aan het trager worden van de SSRT. De reactieve inhibitie bij ouderen is significant verminderd ten opzichte van jongvolwassenen, maar onafhankelijk van de conditie (20% of 40% SSP). Proactieve inhibitie lijkt intact te zijn bij ouderen. Wanneer we keken naar SICI en LICI blijken beide verminderd te zijn bij ouderen.

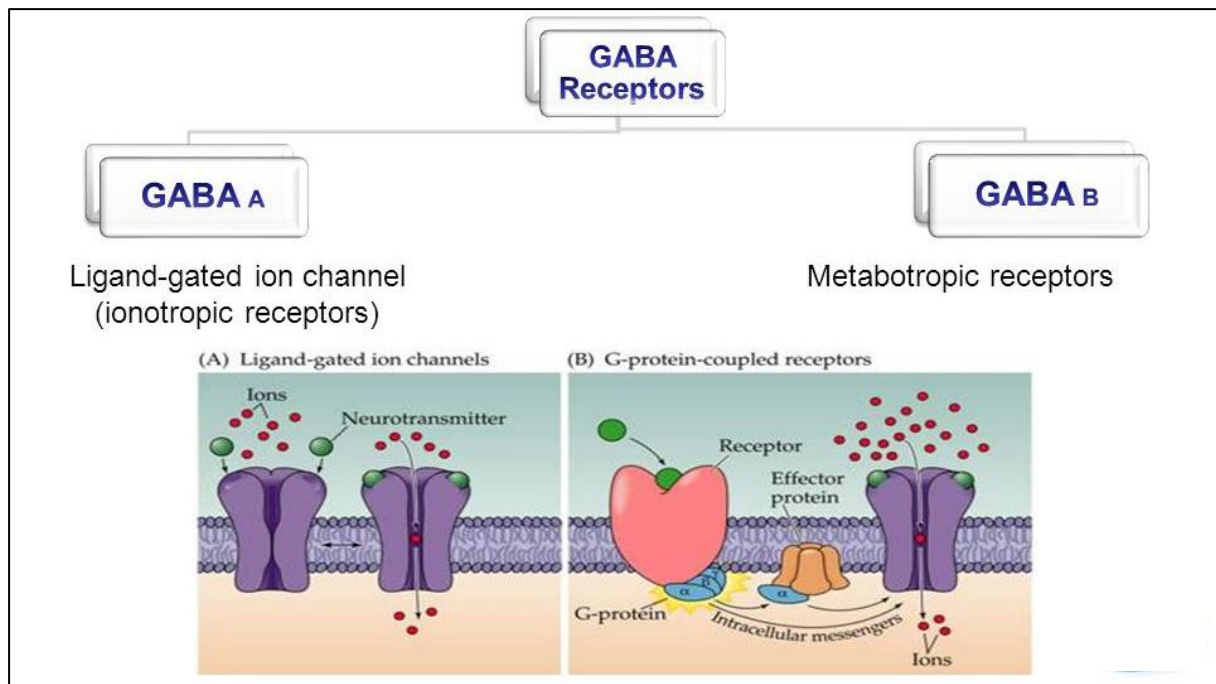
CONCLUSIE: Onze resultaten tonen aan dat bij het ouder worden de problemen in responsinhibitie eerder te maken hebben met moeilijkheden met het plots stoppen (reactieve inhibitie) dan met het anticiperen op stoppen (proactieve inhibitie).

1. Introductie

Stel je voor dat je met de auto aan het rijden bent en je ineens moet stoppen voor een plots overstekende voetganger. Deze situatie zou niet goed eindigen indien we niet over de vaardigheid beschikten om de actie 'gas geven' te inhiberen. Dit betekent dat we de actie proberen te verhinderen in respons op een externe stimulus. Een proces dat we reactieve inhibitie noemen. Je kan je ook voorbereiden om te gaan stoppen, wat proactieve inhibitie wordt genoemd. Bijvoorbeeld wanneer je van ver aangereden komt en het verkeerslicht nog op groen staat maar je het gevoel hebt dat het elk moment op oranje kan springen, bereid je je voor om te remmen indien nodig. In ziektebeelden zoals dystonie (Sohn and Hallett., 2004; Stinear and Byblow., 2003), ADHD (Oosterlaan et al., 1998; Bush et al., 2005), obsessieve-compulsieve stoornis (Chamberlain et al., 2006; Menzies et al., 2007; Penadés et al., 2007) en vele andere neuropsychiatrische stoornissen (bv. Monterosso et al., 2005; ...) is het vrijwillig inhiberen van een motorische respons aangetast in vergelijking met controlepersonen. Bij ouderen is er bewijs dat de werking van de reactieve inhibitie aangetast is (May and Hasher, 1998; Bedard et al., 2002), maar de proactieve inhibitie intact is (Smittenaar et al., 2015; Kleerekoper et al., 2016; Bloemendaal et al., 2016).

Responsinhibitie kan gemeten worden met behulp van stop-signaal taken. Bij dit soort taken worden participanten doorheen verschillende trials getraind om een bepaalde motorische respons uit te voeren wanneer een startsignaal zich aandient (go-trials). In sommige trials komt na het startsignaal ook een stop signaal voor. Dit zijn zogenaamde stop-trials. Hier is het de bedoeling dat de participant de, vaak reeds geïnitieerde, go-respons moet inhiberen. Het voordeel van zo'n stop-signaal taken is dat je hier de latente stoptijd of stop-signal reaction time (SSRT) mee kan meten. Dit is een indicatie voor reactieve inhibitie. Verder kan de probabiliteit van het stop signaal gemanipuleerd worden om proactieve inhibitie te onderzoeken. Onderzoek heeft aangetoond dat bij een verhoogde kans op stoppen, participanten gaan vertragen. Ze bereiden zich dus met andere woorden voor om te stoppen (Logan et al., 1984).

Onderzoek met transcraniële magnetische stimulatie (TMS) heeft aangetoond dat de efficiëntie van responsinhibitie afhangt van gamma-aminoboterzuur (GABA) (Coxon et al., 2006, Cowie et al., 2016). Dit is een belangrijke inhiberende neurotransmitter in de hersenen van zoogdieren. GABA kan binden aan verschillende soorten receptoren, waarvan GABA_A en GABA_B de belangrijkste zijn. GABA_A-receptoren zijn ionotrope en dus snelwerkende receptoren. Deze worden ook wel chloride-afhankelijke ionenkanalen genoemd (zie fig. 1). GABA_B-receptoren zijn metabotrope ofwel G-proteïne gekoppelde receptoren en deze werken dus trager (Watanabe et al., 2002).



Figuur 1: Structuur van de verschillende GABA-receptoren. (A) GABA_A-receptor die snelwerkend is. (B) GABA_B-receptor of de G-proteïne gekoppelde receptor die trager werkt. Figuur gebruikt van <http://slideplayer.com/slide/6144547/>.

Om intracorticale inhibitie (ICI) circuits binnen de primaire motorische cortex (M1) te onderzoeken, wordt gebruik gemaakt van gepaarde-puls TMS protocollen. Hierbij dient men eerst een conditioneringsstimulus (CS) en nadien een teststimulus (TS) toe. In de literatuur maakt men een onderscheid tussen korte interval intracorticale inhibitie (SICI) en lange interval intracorticale inhibitie (LICI). LICI refereert naar de onderdrukking van neurale activiteit gevolgd op gepaarde-puls TMS met een interstimulusinterval (ISI) tussen de 50 en de 200 ms. SICI refereert naar de intracorticale inhibitie gevolgd op gepaarde-puls TMS met een ISI tussen de 2 en de 3 ms. Onderzoek toont aan dat als het interstimulusinterval (ISI) tussen de 2 en de 3 ms of tussen de 50 en 200 ms ligt, de CS een inhibitorisch effect oplegt door de activering van lage drempel GABAergische inhibitorische interneuronen (Fisher et al., 2002; Ilic et al., 2002). Uit eerder onderzoek blijkt dat SICI gemedieerd wordt door de activatie van GABA_A receptoren (Ziemann et al., 1996) en LICI door GABA_B receptoren (Wehrhan et al., 1999).

TMS-studies die ook gebruik maakten van stop-signaal taken, toonden aan dat tijdens stop-trials de corticale exciteerbaarheid daalt in M1 in vergelijking met go-trials. De ICI stijgt dus wanneer er gestopt moet worden. Hieruit blijkt ook dat de activatie van GABA-receptoren verandert naargelang de taakcondities (Hoshiyama et al., 1996; Hoshiyama et al., 1997). De studie van Coxon et al (2006) onderzocht of corticale exciteerbaarheid gemedieerd werd door GABA_A. Zij vonden dat tijdens de uitvoering van een taak, bewuste inhibitie een invloed had op corticale exciteerbaarheid. Daarenboven

toonde de studie van Coxon aan dat deze vermindering in exciteerbaarheid gepaard gaat met verhoogde ICI gemedieerd door GABA_A-receptoren. Daarnaast, toonde een andere studie (Cowie et al., 2016) aan dat proactieve inhibitie mogelijk gemedieerd wordt door LICI. Meer specifiek vonden ze dat LICI steeg wanneer er stop-trials aanwezig waren in vergelijking met blokken waarin er enkel go-trials waren. Deze studies tonen dus aan dat SICI en LICI een rol spelen in responsinhibitie.

Onderzoek toont aan dat er verandering in het GABA-systeem optreedt naargelang de leeftijd (Levin et al, 2014). Specifiek, TMS studies tonen aan dat de mogelijkheid om SICI en LICI te moduleren tijdens een motorische taak, afneemt met toenemende leeftijd (Levin et al., 2014; Heise et al., 2013; Opie and Semmler, 2014; Fujiyama et al., 2016). Verder is er ook bewijs dat GABA-concentraties dalen met toenemende leeftijd (Gao et al., 2013, Porges et al., 2017). Hier is echter nog geen consensus over. Mogelijks zijn veranderingen in het GABA-systeem bij veroudering gelinkt aan verminderde responsinhibitie.

In deze studie voerden jongvolwassenen en ouderen een stopsignaaltaak uit waarbij de stop-sigitaal probabilliteit (SSP) gemanipuleerd werd om reactieve en proactieve inhibitie te onderzoeken. TMS op M1 werd toegepast om SICI en LICI te onderzoeken aan het begin van elke trial en tijdens het stoppen/gaan. Het doel van deze studie was om met behulp van TMS leeftijdsgerelateerde verschillen in de modulatie van GABA_A- en GABA_B-systemen te bekijken tijdens reactieve en proactieve inhibitie. De belangrijkste vraag die werd gesteld is of verschillen in SICI en LICI tussen jongvolwassenen en ouderen kunnen verklaren waarom ouderen slechter presteren (m.a.w. trager stoppen) op de stop-sigitaal taak. Ten eerste verwachten we dat reactieve maar niet proactieve inhibitie aangetast is in ouderen in vergelijking met jongvolwassenen. Ten tweede verwachten we dat SICI in stop-trials in vergelijking met go-trials toeneemt in jongeren en dat deze toename minder is in ouderen. Tenslotte verwachten we dat LICI aan het begin van de trial hoger is bij hogere SSP bij zowel jongvolwassenen als ouderen wanneer er een kans bestaat dat er een stop-sigitaal komt.

2. Materialen en methoden

2.1. Participanten

Vierenvijftig participanten namen deel aan deze studie: 25 gezonde rechtshandige jongvolwassenen (gemiddelde leeftijd: 23.68 jaar, standaarddeviatie (SD): 3.87 jaar, 13 mannen) en 29 gezonde rechtshandige ouderen (gemiddelde leeftijd: 68.24 jaar, SD: 4.53 jaar, 13 mannen). Ze werden gerekruteerd met behulp van flyers en via de universiteit van de derde leeftijd. Standaard exclusiecriteria voor TMS werden gebruikt zoals de gekende aanwezigheid van migraine, intracraniale metalen en epilepsie aanvallen. De Montreal Cognitive Assessment (MOCA) vragenlijst werd afgenomen bij de ouderen om gezonde cognitieve veroudering te onderscheiden van milde cognitieve stoornissen. Indien een participant een score lager dan 23/30 behaalde op de MOCA werd hij of zij geëxcludeerd (Carson et al., 2017). Twee participanten werden hierdoor niet opgenomen in de statistische analyse. Het onderzoek werd uitgevoerd met schriftelijke toestemming van elke participant en werd goedgekeurd door de ethische commissie.

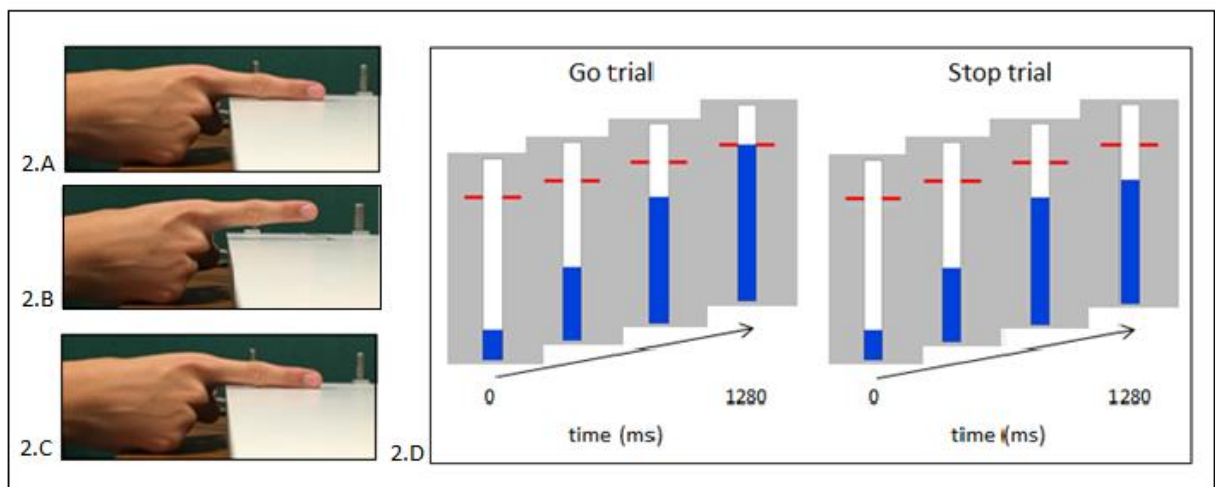
2.2 Stop-signaal taak

Bij de start van het experiment nam de participant plaats in een bureaustoel met zijn rechtersarm gesteund op een tafel. Tijdens de taak moest de proefpersoon zijn rechterwijsvinger op een schakelaar leggen om een balkje omhoog te laten lopen (afbeelding 1.A). Op het moment dat het balkje een bepaalde hoogte bereikte (aangegeven door een horizontale doelwitlijn op 800 ms van de start van de trial) moest de participant het balkje laten stoppen door zijn vinger van de schakelaar te heffen (m.a.w. een go-trial; afbeelding 1.B). Nadien legde de participant zijn vinger terug op de schakelaar voor de volgende trial. Na iedere go-trial veranderde de horizontale doelwitlijn van kleur. Het balkje werd groen (< 20 ms van de lijn), geel (20-40 ms), oranje (40-60 ms) of rood (> 60 ms van de lijn) afhankelijk van de prestatie van de participant en gaf zo visuele feedback (afbeelding 1.C). De participant kreeg de instructie om zoveel mogelijk groene en gele lijntjes te bekomen. Naast de go-trials konden er ook stop-trials (zie figuur 2) voorkomen. In deze trials kon het balkje automatisch stoppen voor het de doelwitlijn bereikt had. De participant moest dan zijn vinger op de schakelaar te laten liggen en dus de actie 'vinger opheffen' inhiberen.

Om proactieve inhibitie te manipuleren werd er gebruik gemaakt van drie verschillende SSPs. Hierbij was er 0%, 20% of 40% kans dat het balkje stopte vooraleer het de doelwitlijn bereikte. Het balkje was respectievelijk lichtblauw, donkerblauw en roze gekleurd voor de 0%, 20% en 40% SSP condities. Het was belangrijk dat de proefpersoon goed begreep wat het verschil was tussen deze kleuren voor de

taak begon. Er werd dan ook altijd gevraagd om zelf met eigen woorden uit te leggen wat het verschil tussen de kleuren betekende.

Het tijdstip waarop het balkje stopte in stop-trials werd ingesteld via een staircase algoritme. Na een succesvolle stop-trial stopte het balkje in de volgende stop-trial 33 ms later (m.a.w. dichterbij de doelwitlijn, dus moeilijker). Na een niet succesvolle stop trial stopte het balkje in de volgende stop-trial 33 ms vroeger (m.a.w. verder van de doelwitlijn, dus gemakkelijker). Dit werd over de 20 en 40% SSP-condities heen gedaan. De gemiddelde tijd waarop het balkje automatisch stopte werd verder de stop-sigitaal uitstelperiode (SSU) genoemd en is dus afhankelijk van de prestatie. Door dit algoritme was het niet mogelijk om in alle stop-trials juist te reageren (m.a.w. de vinger op de schakelaar te laten liggen). Op deze manier was de verhouding tussen succesvolle en niet succesvolle stop-trials 50%. Tegen de participant werd gezegd dat dit niet erg was, maar dat het vooral belangrijk was om zo dicht mogelijk bij de doelwitlijn te reageren (= de vinger van de schakelaar te heffen) in de go-trials. De responstijd (RT) in de go-trials (goRT) is gelijk aan de periode tussen het moment waarop het balkje de doelwitlijn bereikte en de tijd waarop de participant reageerde door zijn vinger van de schakelaar te heffen, in de go-trials.



Figuur 2: Opstelling van de taak. 2.A: De rechterwijsvinger moest op de schakelaar gelegd worden om elke trial te starten (m.a.w. het balkje omhoog te laten lopen). 2.B: Go-trial; De rechterwijsvinger moest van de schakelaar geheven worden om het balkje niet meer verder te laten lopen, idealiter op 800 ms na de start van elke trial. 2.C Stop-trial; De participant moest zijn vinger op de schakelaar laten liggen. 2.D: Visuele voorstelling van de stop-sigitaal taak; De horizontale doelwitlijn kleurde rood als het de participant het balkje > 60 ms van deze lijn liet stoppen.

2.3 TMS-procedure en EMG-opname

De participanten ondergingen twee TMS-sessies, één sessie waarin SICI werd aangeboden en één sessie waarin LICI werd aangeboden. Beiden vonden plaats in het neuromotorisch laboratorium van de faculteit bewegings- en revalidatiewetenschappen van de K.U. Leuven. Deze sessies werden counterbalanced aangeboden. Zo zorgden we ervoor dat er geen systematisch effect kon zijn van de ene soort stimulatie op de andere. Verder zat er minstens 48 uur tussen de 2 sessies.

Zoals eerder vermeld refereert LICI naar de onderdrukking van neurale activiteit gevolgd op gepaarde-puls TMS met een ISI tussen de 50 en de 200 ms. In dit onderzoek werd gebruik gemaakt van een ISI van 100 ms. SICI of korte interval intracorticale inhibitie refereert naar de intracorticale inhibitie gevolgd op gepaarde-puls TMS met een ISI tussen de 2 en de 3 ms. In dit onderzoek werd gebruik gemaakt van een ISI van 3 ms.

Spieractiviteit werd gemeten aan de hand van een elektromyografie (EMG) meting. De rechter wijsvinger en -polsregio werden ontsmet voordat de EMG-elektroden (Ag/AgCl) werden aangebracht. De referentie-elektrode werd aan de bovenkant net onder de rechter pols geplaatst en de meet-elektrode op de rechter flexor digitorum indices (FDI) spier. Het was belangrijk dat de hand van de participant op een comfortabele en ontspannen manier op de schakelaar lag. De EMG-signalen werden opgenomen met een Bagnoli-16 EMG system (Delsys Inc., Boston, USA). 50 Hz noise werd geëlimineerd (Humbug, Quest Scientific, North Vancouver, Canada). De EMG signalen werden opgenomen voor een offline analyse (sample rate = 5000 Hz).

Voor TMS maakten we gebruik van twee magstim 200 stimulators in BiStim configuratie (Magstim, Whitland, Dyfed, UK) en een figure of eight coil met een doorsnede van 70 mm in 45° positie. Aan het begin van elke sessie werd de optimale stimulatieplaats op het hoofd (de hotspot) bepaald die voor maximale activatie van de rechter FDI zorgde. Hiervoor zetten we de proefpersoon een badmuts op en waarop we een raster van 1 op 1 cm tekenden met als nulpunt de vertex. We startten met een stimulatie intensiteit van 30% en per toegediende TMS-puls zetten we de intensiteit met 5% hoger tot we op het computerscherm duidelijke motor evoked potentials (MEPs) konden waarnemen in het EMG-signaal. Met deze intensiteit dienden we telkens vijf TMS-pulsen toe op verschillende plekken in het raster. Het punt met de meeste MEPs ($> .05 \mu\text{V}$) en de hoogste gemiddelde MEP amplitude werd aangeduid als hotspot. De stimulatie werd doorheen het gehele experiment op deze hotspot toegediend. De hotspot werd vastgelegd met behulp van neuronavigatie (Visor 2, ANT Neuro, Netherlands) opdat de positie van de coil doorheen het experiment gemonitord kon worden.

Na het vinden van de hotspot, bepaalden we de intensiteiten van de TS en CS. Voor SICI werd de TS op 1 mV gezet en de CS op 50% van 1 mV. Hiervoor bepaalden we eerst de motorische drempel wanneer de participant de schakelaar ingedrukt hield. Deze werd gedefinieerd als de laagste intensiteit waarop in minstens 4 van de 8 gevallen een MEP groter dan 0.05 μ V in het EMG waargenomen werd. Nadien zetten we de CS op 90% van de rust motorische drempel en daarna plaatsten we de intensiteit omlaag in stappen van 2% totdat we als gemiddelde van 5 pulsen op 50% van 1 mV kwamen. Voor de LICI meting werd de TS en CS op 1mV gezet.

2.4 Algemene procedure

De participanten konden de taak inoefenen aan het begin van elke sessie. Dit gebeurde in drie delen: een eerste deel met alleen go-trials (0% SSP), een tweede deel met de introductie van stop-trials (30% SSP) en een laatste deel met de introductie van meer en minder kans om te stoppen (20% en 40% SSP).

Na het inoefenen, voerden de participanten de taak eerst zonder TMS-stimulatie uit. Een eerste blok met 25 trials werd gedaan onder 0% SSP. Nadien was er een tweede blok van 150 trials met 20% en 40% SSP (80 go- en 20 stop-trials voor de 20% SSP conditie, 30 go- en 20 stop-trials voor de 40% SSP conditie).

Op basis van de prestatie op de taak zonder TMS, bepaalden we de individuele SSU tijdens stimulatie. Dit gebeurde aan de hand van de volgende formule: $(800\text{ms} - (\text{gemiddelde}(\text{goRT}) - \text{gemiddelde}(\text{SSU})) - 50)$. Omwille van het staircase algoritme (cfr. supra) hadden we 50% succesvolle en 50% niet succesvolle trials, maar in deze formule wordt een correctie uitgevoerd van -50 ms om het voor de participanten makkelijker te maken. Door deze correctie hadden we in de praktijk meer succesvolle stop-trials.

In totaal waren er twee tijdstippen waarop werd gestimuleerd met TMS: vroeg en laat. Bij de conditie 'vroeg' kwam de teststimulus (TS) steeds 300 ms na het begin van de trial (ofwel 500 ms voor de horizontale doelwitlijn). Het tijdstip van de TS bij de conditie 'laat' kwam 150 ms na de SSU.

De eigenlijke taak die uitgevoerd werd onder TMS-stimulatie bestond uit 11 blokken; 8 'gemengde' blokken met stop en go trials (20-40% SSP), 2 go-only blokken met alleen go trials (0 % SSP) en 1 rustblok. De gemengde blokken vorm duurden elk 4.5 minuten en bestond uit 78 trials. Blokken 3 en 9 waren de conditie 0% SSP taak. Deze duurden 3 minuten en bestonden uit 45 trials.

	0% SSP				20% SSP				40% SSP				
	TS alleen laat	CS+ TS laat	TS alleen vroeg	CS+ TS vroeg	TS alleen laat	CS+ TS laat	TS alleen vroeg	CS+ TS vroeg	TS alleen laat	CS+ TS laat	TS alleen vroeg	CS+ TS vroeg	Geen stimulatie
STOP			28	28	28	28	4	4	28	28	8	8	16
GO	24	24	20	20	28	28	16	16	28	28	12	12	232

Figuur 3: Deze tabel geeft weer hoeveel TMS pulsen er per conditie zijn geweest, dit werd dus op voorhand vastgelegd

2.5 Analyse gedrag

Voor reactieve inhibitie werd de SSRT berekend aan de hand van de integratiemethode (Logan and Cowan., 1984). Hier is het belangrijk dat er ~50% succesvolle trials zijn om een betrouwbare schatting te bekomen. Bij deze methode berekenen we de probabiliteit aan de hand van de formule (respons/stop-signaal). Nadien rangschikten we de goRT's en selecteerden we het aantal goRT's. Dit aantal werd afgeleid via de formule (aantal go-trials * probabiliteit (respons)). Vervolgens werd de gemiddelde SSU hiervan afgetrokken. Groepsverschillen in reactieve inhibitie werden onderzocht met een ongepaarde t-test met SSRT als afhankelijke variabele in SPSS IBM Statistics 24.

Groepsverschillen in proactieve inhibitie werden op hun beurt getest met behulp van een mixed ANOVA met SSP (0%/20%/40%) en groep (jongvolwassen/ouderen) als onafhankelijke variabelen en goRT als afhankelijke variabele. Om afwijkende trials te excluseren werden de RT's kleiner dan 400 ms en groter dan 1280 ms (= geen respons) er uit gehaald.

2.6 Analyse TMS

Voor de start van de TMS analyse werd een visuele inspectie van de signalen uitgevoerd. Trials waarbij de root mean square (RMS) van het EMG-sigitaal 50ms voor het begin van de trial groter dan 0.02 was, werden geëxcludeerd. Nadien werd voor elke TMS-trial de MEP-amplitudes gemeten tussen de hoogste en de laagste piek van het EMG-sigitaal. De gemiddelde MEP-amplitudes werden afzonderlijk berekend voor de 'verschillende condities. vervolgens werd voor elke participant het percentage inhibitie (%inhibitie) berekend aan de hand van de volgende formule: $((CS + TS)/TS) \times 100$. Voor SICI werden de gemiddelden voor 20% en 40% samen genomen, zodat we 2 uiteindelijke waarden voor %inhibitie uitkwamen, namelijk %InhibitieGO en %inhibitieSTOP. We keken hierbij enkel naar de late conditie. Voor LICI kwamen we per probabiliteit 1 waarde uit, namelijk %inhibitie0, %inhibitie20 en %inhibitie40 en dit enkel voor de vroege conditie. Deze waarden hebben we nadien gebruikt voor de statistische analyses.

Verschillen in SICI tussen jongvolwassenen en ouderen werd geanalyseerd met behulp van een mixed ANOVA. Hierbij waren conditie (stop/go) en groep (jong/oud) de onafhankelijke variabelen en %inhibitie de afhankelijke variabele.

Groepsverschillen in LICI werden met behulp van een mixed ANOVA uitgevoerd met SSP (0%/20%/40%) en groep (jong/oud) als onafhankelijke variabele, en % inhibitie in de vroege conditie als afhankelijke variabele.

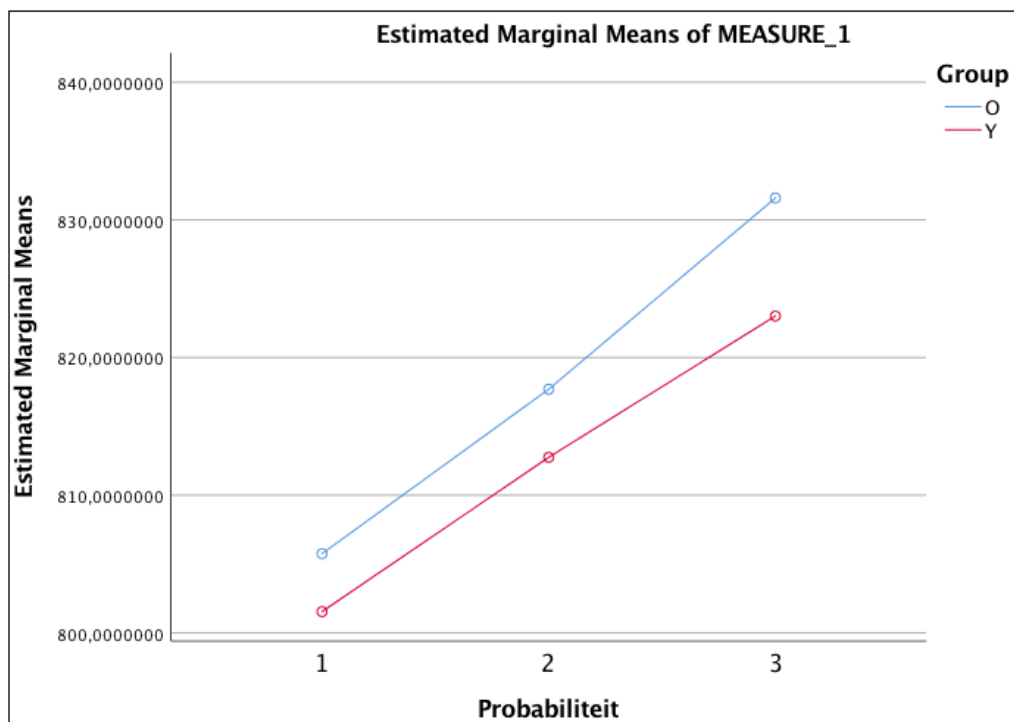
3. Resultaten

De goRT's op niet succesvolle stop trials waren sneller (m.a.w. kleiner) dan op de go trials in alle SSP-condities voor alle participanten. Dit toonde aan dat er voldaan werd aan de assumptie van het independent race model.

3.1. Stop-sigitaal taak

Groepsverschillen in reactieve inhibitie werden getoetst met behulp van een ongepaarde t-test. We vonden dat de SSRT significant lager was bij jongvolwassenen (gemiddelde = 193.11 , SD = 12.49) in vergelijking met ouderen (gemiddelde = 205.52, SD = 17.13) [$t(52) = -2.998; p = .004$].

Een mixed ANOVA werd gedaan om de proactieve inhibitie te bekijken. Aangezien er niet voldaan werd aan de assumptie van sfericiteit [$p = .012$] pasten we de Greenhouse-Geisser correctie toe. De test voor between-subjects effects toonde aan dat er geen significant verschil bestaat in goRT tussen de leeftijdsgroepen [$F(1,52) = 2.177, p = .146$]. Uit de within-subjects analyse bleek dat de SSP een significante invloed heeft op de goRT [$F(1.727, 89.798) = 92.882; p < .001$]. Hoe hoger de SSP, hoe langer de responstijd wordt. Dit werd gezien in beide leeftijdsgroepen. Het interactie-effect tussen de leeftijdsgroepen en de SSP was niet significant [$F(1.727, 89.798) = .907; p = .395$]. Hieruit bleek dat de SSP dezelfde invloed had op goRT bij jongvolwassenen en ouderen.

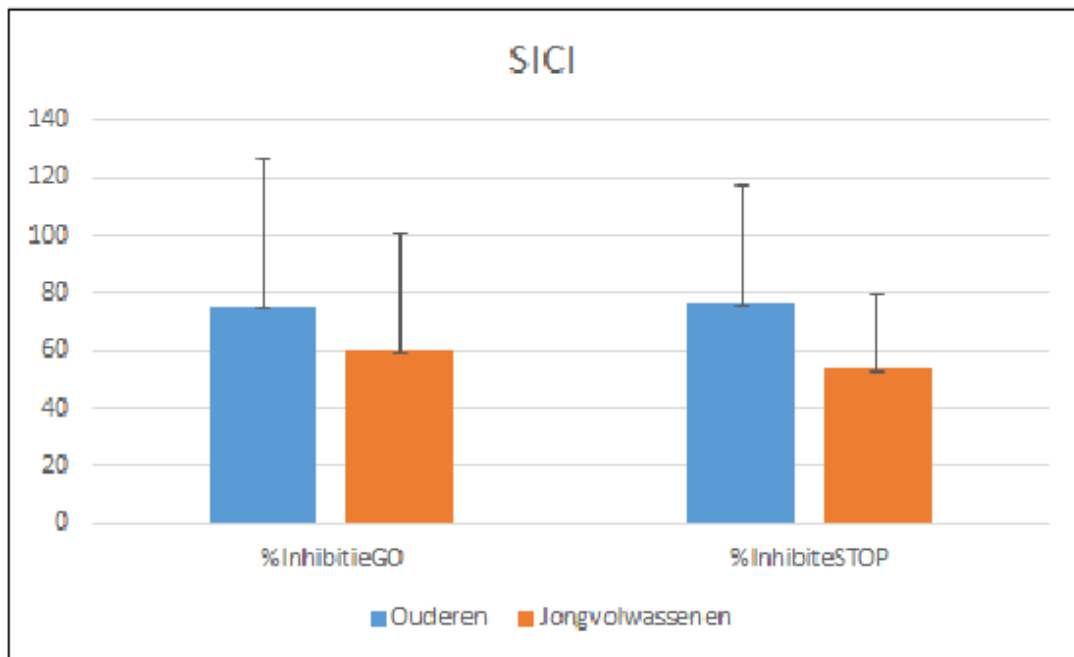


Figuur 4: Resultaten mixed ANOVA gedragsresultaten. De SSP heeft een significante invloed heeft op de goRT in beide leeftijdsgroepen. Er was geen interactie-effect.

3.2 TMS

3.2.1 SICI

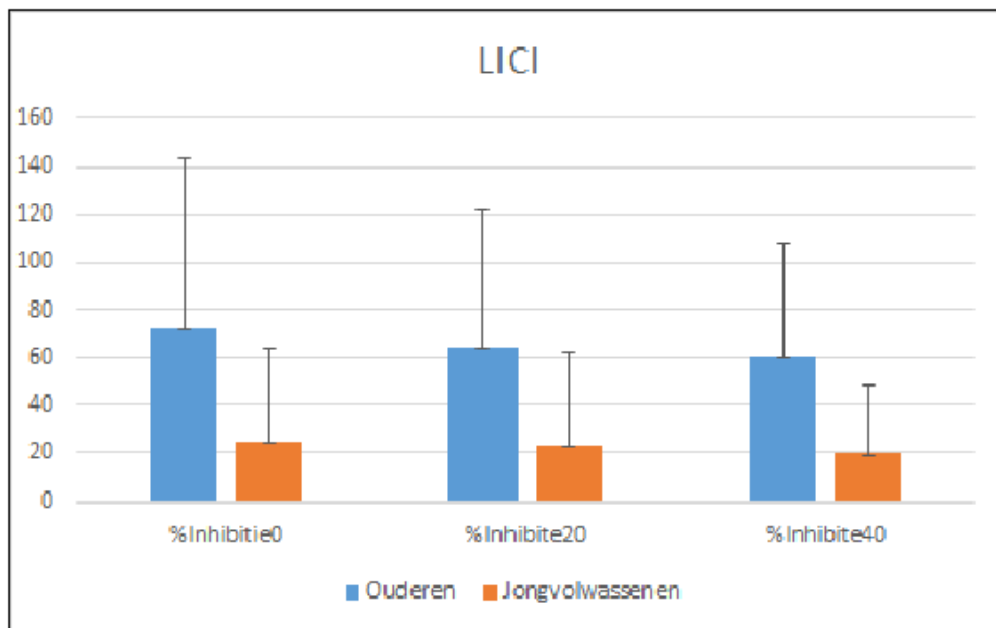
Uit de mixed ANOVA voor het SICI-protocol bleek dat er voor de between-subjects test een significant verschil in inhibitie bestaat tussen de twee leeftijdsgroepen [$F(1, 44) = 4.076$; $p = .05$]. Meer bepaald zien we verminderde inhibitie bij ouderen in vergelijking met jongvolwassenen. Verder bleek dat er geen significante verschillen waren tussen de condities (go/stop) [$F(1, 44) = .182$; $p = .672$] en er ook geen interactie-effect was tussen de leeftijdsgroepen en de verschillende condities [$F(1) = .367$; $p = .548$].



Figuur 5: Resultaten mixed ANOVA SICI; gemiddelden en SD's voor de verschillende leeftijdsgroepen (ouderen/jongvolwassenen) en condities (%inhibitieGO/%inhibitieSTOP). We zagen een significant verschil in inhibitie tussen de twee leeftijdsgroepen; we zagen een verminderde inhibitie bij de ouderen in vergelijking met de jongvolwassenen.

3.2.2 LICI

Uit de mixed ANOVA voor het LICI-protocol bleek dat er niet voldaan was aan de assumptie voor sfericiteit [$p < .001$]. Volgens de between-subjects test bestond er een significant verschil in inhibitie voor de verschillende leeftijdsgroepen [$F(1, 42) = 11.130$; $p = .002$]. Dit betekent dat er ook in deze conditie een lagere inhibitie is bij ouderen. Verder bleek dat er geen significant effect was van SSP op LICI [$F(2, 84) = 1.234$; $p = .296$] en geen interactie-effect was tussen de leeftijdsgroepen en SSP [$F(2, 84) = .258$; $p = .773$].



Figuur 6: Resultaten mixed ANOVA LICI; gemiddelden en SD's voor de verschillende leeftijdsgroepen (ouderen/jongvolwassenen) en condities (%inhibitieGO/%inhibitieSTOP). Hier vonden we ook een significant verschil in inhibitie voor de verschillende leeftijdsgroepen ten nadele voor de ouderen.

4. Discussie

In dit onderzoek onderzochten we het effect van ouder worden op de inhibitorische processen in de motorische cortex tijdens responsinhibitie. Dit deden we doormiddel van een stop-signaal taak en met behulp van TMS, waarbij de proactieve en reactieve inhibitie werden gemeten.

Consistent met eerder onderzoek, vonden we dat ouder worden gerelateerd is aan het trager worden van het stopproces, zoals aangegeven door langere SSRT's (Van de Laar et al., 2011; Coxon et al., 2014; Smittenaar et al., 2015). Reactieve inhibitie is dus aangetast in ouderen in vergelijking met jongvolwassenen.

Veranderingen in goRT met een veranderde SSP geven een meting van de proactieve inhibitie weer. Uit onze resultaten bleek dat de SSP een significante invloed heeft op de goRT; de goRT's worden groter met toenemende SSP. Deze invloed van de SSP op de goRT's was in deze studie hetzelfde voor beide leeftijdsgroepen, zoals aangegeven door het niet significante interactie-effect tussen de leeftijdsgroepen en de SSP condities. Hieruit kunnen we besluiten we dat de proactieve inhibitie bij de ouderen in onze steekproef niet significant verminderd is ten opzichte van jongvolwassenen. Deze resultaten komen overeen met voorgaande studies (Smittenaar et al., 2015; Bloemendaal et al., 2016; Kleerekooper et al., 2016).

Ons TMS-onderzoek voor de late conditie (SICI) toonde een significant verschil in inhibitie aan tussen de twee leeftijdsgroepen. Meer bepaald zagen we verminderde inhibitie bij de ouderen in vergelijking met de jongvolwassenen. Ook Heise et. al (2013) vonden een vermindering in SICI in ouderen. Een andere bevinding in onze studie was dat er geen verschil was tussen de leeftijdsgroepen voor de go- en stopconditie. Er werd ook geen significant verschil gevonden tussen de go- en de stopconditie bij beide leeftijdsgroepen. Deze laatste bevinding verschilt ten opzichte van een studie van Coxon et al. (2006). Hierin werd wel een verschil tussen de go- en stopconditie gevonden bij jongvolwassenen. Zij vonden dat hun waarden significant groter waren voor stop- dan voor go-trials.

Voor de vroege TMS-conditie (LICI) kwamen we tot dezelfde bevinding, namelijk dat er een significant verschil in inhibitie tussen beide leeftijdsgroepen. Ouderen toonden opnieuw een lagere inhibitie ten opzichte van de jongvolwassenen. In de studie van Cowie et al. (2016) toonde men aan dat LICI toenam wanneer SSP's ingevoerd werden ten opzichte van enkel go-trials. Dit komt echter niet overeen met onze bevindingen. De inhibitie blijkt in ons onderzoek lijkt niet gerelateerd te zijn aan de taak en de SSP. Hoe LICI gemedieerd wordt tijdens proactieve responsinhibitie blijft voorlopig onduidelijk (Majid et al., 2013; Van Belle et al., 2014). Verder onderzoek hierover is zeker gepast.

Discrepancies tussen onze resultaten en eerdere TMS-studies kunnen te wijten zijn aan belangrijke methodologische aspecten, zoals bijvoorbeeld bereik van de leeftijdsgroepen, stimulus parameters (ISI, intensiteit), technische apparatuur (vorm van de spoel) en selectie van de gemeten spier (Heise et al., 2013). Zo zijn verschillen in resultaten tussen ons onderzoek en het onderzoek van Cowie et al. (2016) onder andere dat het bij ons een unimanuele taak was en in het eerdere onderzoek bimanueel, alsook de tijdstippen van stimulatie en het aantal participanten waren anders dan in ons onderzoek. In vergelijking met de studie van Coxon et al. (2006) waren onze participanten allen rechtshandig, wat bij hun niet het geval was. Ook hadden zij maar 14 subjecten, en hebben wij er 52 opgenomen in onze analyse. Ten derde werd feedback aan de participanten in de studie van Coxon pas gegeven op het einde van elk blok, terwijl dit bij ons na elke trial het geval was.

Er wordt geadviseerd dat sommige neurodegeneratieve processen bij het ouder worden, waaronder veranderingen in structurele en biochemische eigenschappen van de hersenen zoals bijvoorbeeld atrofie van de grijze stof en vermindering in structurele organisatie van de witte stof, de oorzaak zijn voor het aantasten van de corticale inhibitorische functies (Levin et al, 2014).

In deze studie hebben we enkel gebruik gemaakt van TMS. Dit betekent dat we enkel naar de inhibitorische processen in M1 kunnen kijken. De motorisch cortex is echter het eindstation in een netwerk van corticale en subcorticale gebieden dat instaat voor responsinhibitie (ook wel het fronto-basale netwerk genoemd). Onderzoek toont onder meer de betrokkenheid van de rechter inferieure frontale cortex (rIFC), een deel van de prefrontale cortex, en middenlijn corticale structuren zoals de presupplementary motor area (preSMA) aan (Obeso et. al, 2013; Aron et al., 2014). Het is mogelijk dat de modulatie van SICI en LICI naargelang van de taakconditie eerder plaats vindt in deze gebieden. Indien er gebruik gemaakt wordt van een combinatie van TMS met elektro-encefalografie (EEG) kan men inhibitorische processen buiten de motorische cortex meten. De motor evoked potentials (MEP's) die met TMS opgewekt worden, worden gemeten aan de contralaterale zijde van de stimulatie op de schedel. Dit is een golf die ongeveer 300 ms blijft duren en bestaat uit een aantal dalen en pieken. Deze zijn de som van de excitatorische en inhibitorische post-synaptische potentialen, afkomstig van de talrijke pyramidale neuronen. Deze zijn reproduceerbaar en vertonen dus consistentie bij herhaalde metingen. Bij stimulatie van M1 ontstaat een serie van positieve en negatieve pieken op het EEG. De pieken die wij belangrijk zouden vinden en waar wij naar zouden kijken, zijn de negatieve pieken die op ongeveer 45 ms en 100 ms voorkomen ofwel de N45- en de N100-piek. Deze pieken worden volgens farmacologische studies respectievelijk gelinkt aan GABA_A- en GABA_B-gemedieerde processen (Hill et al., 2016).

Als besluit kunnen we zeggen dat onze resultaten aantonen dat bij het ouder worden de problemen in responsinhibitie eerder te maken hebben met moeilijkheden met het plots stoppen (reactieve inhibitie) dan met het anticiperen op stoppen (proactieve inhibitie). Deze resultaten suggereren dat de neurale paden in de hersenen voor proactieve inhibitie minder aangetast zijn als gevolg van veroudering in vergelijking met deze voor reactieve inhibitie. Verder toont dit onderzoek aan dat er een vermindering is in SICI en LICI met ouder worden, maar deze werden niet gemoduleerd naar gelang de taakconditie in jongvolwassenen en ouderen.

REFERENTIES

- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(4), 177–185.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Bedard, A., Nichols, S., Jose, a, Schachar, R., Logan, G. D., & Tannock, R. (2010). Developmental Neuropsychology The Development of Selective Inhibitory Control Across the Life Span. *Developmental Neuropsychology*, *21*(1), 93–111. <https://doi.org/10.1207/S15326942DN2101>
- Bloemendaal, M., Zandbelt, B., Wegman, J., van de Rest, O., Cools, R., & Aarts, E. (2016). Contrasting neural effects of aging on proactive and reactive response inhibition. *Neurobiology of Aging*, *46*, 96–106. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.007>
- Bush, G., Valera, E. M., & Seidman, L. J. (2005). Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and suggested future directions. *Biological Psychiatry*, *57*(11), 1273–1284. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.034>
- Carson, N., Leach, L., & Murphy, K. J. (2017). A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *International Journal of Geriatric Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1002/gps.4756>
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Ph, D., Robbins, T. W., Ph, D., ... Ph, D. (2006). Motor Inhibition and Cognitive Flexibility in Obsessive- Compulsive Disorder and Trichotillomania. *American Journal of Psychiatry*, (July), 1282–1284.
- Cowie, M. J., MacDonald, H. J., Cirillo, J., & Byblow, W. D. (2016). Proactive modulation of long-interval intracortical inhibition during response inhibition. *Journal of Neurophysiology*, *116*(2), 859–867. <https://doi.org/10.1152/jn.00144.2016>
- Coxon, J. P. (2006). Intracortical Inhibition During Volitional Inhibition of Prepared Action. *Journal of Neurophysiology*, *95*(6), 3371–3383. <https://doi.org/10.1152/jn.01334.2005>
- Coxon, J. P., Goble, D. J., Leunissen, I., Van Impe, A., Wenderoth, N., & Swinnen, S. P. (2016). Functional Brain Activation Associated with Inhibitory Control Deficits in Older Adults. *Cerebral Cortex*, *26*(1), 12–22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu165>

- Fisher, R. J., Nakamura, Y., Bestmann, S., Rothwell, J. C., & Bostock, H. (2002). Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Experimental Brain Research*, *143*(2), 240–248. <https://doi.org/10.1007/s00221-001-0988-2>
- Fujiyama, H., Van Soom, J., Rens, G., Gooijers, J., Leunissen, I., Levin, O., & Swinnen, S. P. (2016). Age-Related Changes in Frontal Network Structural and Functional Connectivity in Relation to Bimanual Movement Control. *Journal of Neuroscience*, *36*(6), 1808–1822. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3355-15.2016>
- Gao, F., Edden, R. A. E., Li, M., Puts, N. A. J., Wang, G., Liu, C., ... Barker, P. B. (2013). Edited magnetic resonance spectroscopy detects an age-related decline in brain GABA levels. *NeuroImage*, *78*, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.012>
- Hasher, L., Quig, M. B., & May, C. P. (1997). Inhibitory control over non-longer relevant information : Adult age differences. *Memory and Cognition*, *25*(3), 286–295.
- Heise, K.-F., Zimmerman, M., Hoppe, J., Gerloff, C., Wegscheider, K., & Hummel, F. C. (2013). The aging motor system as a model for plastic changes of GABA-mediated intracortical inhibition and their behavioral relevance. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *33*(21), 9039–49. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4094-12.2013>
- Hill, A. T., Rogasch, N. C., Fitzgerald, P. B., & Hoy, K. E. (2016). TMS-EEG: A window into the neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation in non-motor brain regions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *64*, 175–184. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.006>
- Hoshiyama, M., Kakigi, R., Koyama, S., Takeshima, Y., Watanabe, S., & Shimojo, M. (1997). Temporal changes of pyramidal tract activities after decision of movement: a study using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *105*(4), 255–261. [https://doi.org/10.1016/S0924-980X\(97\)00019-2](https://doi.org/10.1016/S0924-980X(97)00019-2)
- Hoshiyama, M., Koyama, S., Kitamura, Y., Shimojo, M., Watanabe, S., & Kakigi, R. (1996). Effects of judgement process on motor evoked potentials in Go/No-go hand movement task. *Neuroscience Research*, *24*(4), 427–430. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(95\)01013-0](https://doi.org/10.1016/0168-0102(95)01013-0)
- Ilić, T. V., Meintzschel, F., Cleff, U., Ruge, D., Kessler, K. R., & Ziemann, U. (2002). Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: The dimension of stimulus intensity. *Journal of Physiology*, *545*(1), 153–167. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.030122>

- Kleerekooper, I., van Rooij, S. J. H., van den Wildenberg, W. P. M., de Leeuw, M., Kahn, R. S., & Vink, M. (2016). The effect of aging on fronto-striatal reactive and proactive inhibitory control. *NeuroImage*, *132*, 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.031>
- Levin, O., Fujiyama, H., Boisgontier, M. P., Swinnen, S. P., & Summers, J. J. (2014). Aging and motor inhibition: A converging perspective provided by brain stimulation and imaging approaches. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *43*, 100–117. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.04.001>
- Logan, G. D., Verbruggen, F., Zandt, T. Van, & Wagenmakers, E.-J. (2014). On the ability to inhibit thought and action: General and Special theory of an act of control. *Psychological Review*, *121*(1), 66–95. <https://doi.org/10.1037/a0035230>
- Majid, D. S. A., Cai, W., Corey-Bloom, J., & Aron, A. R. (2013). Proactive Selective Response Suppression Is Implemented via the Basal Ganglia. *Journal of Neuroscience*, *33*(33), 13259–13269. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5651-12.2013>
- Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Chen, C. H., Del Campo, N., ... Bullmore, E. (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain*, *130*(12), 3223–3236. <https://doi.org/10.1093/brain/awm205>
- Monterosso, J. R., Aron, A. R., Cordova, X., Xu, J., & London, E. D. (2005). Deficits in response inhibition associated with chronic methamphetamine abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, *79*(2), 273–277. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.02.002>
- Obeso, I., Robles, N., Marrón, E. M., & Redolar-Ripoll, D. (2013). Dissociating the Role of the pre-SMA in Response Inhibition and Switching: A Combined Online and Offline TMS Approach. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*(April), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00150>
- Oosterlaan, J., Logan, G. D., & Sergeant, J. A. (1998). Response inhibition in AD / HD , CD , comorbid AD / HD + CD , anxious , and control children : a meta-analysis of studies with the stop task. *J Child Psychol Psychiat*, *39*(December), 411–425. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00336>
- Opie, G. M., & Semmler, J. G. (2014). Age-related differences in short- and long-interval intracortical inhibition in a human hand muscle. *Brain Stimulation*, *7*(5), 665–672. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.014>
- Penadés, R., Catalán, R., Rubia, K., Andrés, S., Salamero, M., & Gastó, C. (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *European Psychiatry*, *22*(6), 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.05.001>

- Smittenaar, P., Rutledge, R. B., Zeidman, P., Adams, R. A., Brown, H., Lewis, G., & Dolan, R. J. (2015). Proactive and reactive response inhibition across the lifespan. *PLoS ONE*, *10*(10), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140383>
- Sohn, Y. H., & Hallett, M. (2004). Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Annals of Neurology*, *56*(4), 595–599. <https://doi.org/10.1002/ana.20270>
- Stinear, C. M. (2002). Role of Intracortical Inhibition in Selective Hand Muscle Activation. *Journal of Neurophysiology*, *89*(4), 2014–2020. <https://doi.org/10.1152/jn.00925.2002>
- van Belle, J., Vink, M., Durston, S., & Zandbelt, B. B. (2014). Common and unique neural networks for proactive and reactive response inhibition revealed by independent component analysis of functional MRI data. *NeuroImage*, *103*, 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.014>
- van de Laar, M. C., van den Wildenberg, W. P. M., van Boxtel, G. J. M., & van der Molen, M. W. (2011). Lifespan changes in global and selective stopping and performance adjustments. *Frontiers in Psychology*, *2*(DEC), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00357>
- Watanabe, J., Sugiura, M., Sato, K., Sato, Y., Maeda, Y., Matsue, Y., ... Kawashima, R. (2002). The human prefrontal and parietal association cortices are involved in NO-GO performances: An event-related fMRI study. *NeuroImage*, *17*(3), 1207–1216. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1198>
- Werhahn, K. J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., & Classen, J. (1999). Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *Journal of Physiology*, *517*(2), 591–597. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0591t.x>
- Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Ridding, M. C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *Journal of Physiology*, *496*(3), 873–881. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021734>