

Corticale Plasticiteit bij Type II Diabetes Mellitus

Gepubliceerd: 29-06-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Onderwerp van de studie: Doel van de studie: Ons belangrijkste doel is het karakteriseren van corticale hersenplasticiteit in individuen met IFG en DM2 in vergelijking met gezonde controles met dezelfde leeftijd en geslacht. Doel 1: Vergelijken van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diabetescomplicaties
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44281

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

plasticiteitDM2

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

niet-insuline - afhankelijke diabetes mellitus, ouderdomsdiabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diabetes type 2, niet-invasieve hersenstimulatie, plasticiteit, theta burst

stimulatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijking van maten van corticale exciteerbaarheid en plasticiteit gebaseerd op TMS:

- Corticale exciteerbaarheid en plasticiteit gebaseerd op TMS in patiënten met IFG, DM2 en gezonde controles.
- Vergelijking van iTBS maten van plasticiteit met HOMA scores.
- Vergelijking van iTBS maten van plasticiteit met fasting bloedglucose niveaus.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksparameters:

- De impact van APOE (Apoliproteïne E) en BDNF (hersenaafgeleide neurotrofe factor) polymorfismen op de maten van exciteerbaarheid en plasticiteit
- Vaststellen of de niveaus van tau de TMS maten van exciteerbaarheid en plasticiteit beïnvloeden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond:

Belang van het probleem:

DM heeft invloed op bijna 8.5% van de populatie van de V.S., en DM2 beïnvloed 90% tot 95% van alle diagnoses van DM in volwassenen. Bijna driekwart (70%) van personen met DM2 hebben schade aan hun zenuwstelsel. Neurologische complicaties ten gevolge van DM2 omvatten sensomotorische perifere neuropathie leidend tot verzwakte sensaties, zwakte, verstoring van manier van lopen, evenwichtsproblemen, pijn in de voeten of handen; en autonome neuropathie leidend tot vertraagde spijsvertering van voedsel en erectieproblemen. Echter, DM2 kan ook een invloed hebben op het centrale zenuwstelsel, die kan leiden tot cognitieve achteruitgang. Cognitieve dysfunctie bij DM bij DM2 resulteert in een significant verhoogd risico op dementie. Er zijn momenteel wereldwijd zo'n 250 miljoen mensen met DM2, en dit aantal wordt verwacht te verdubbelen tegen 2030. Het geassocieerde risico vertaalt zich in een potentiële explosie van gevallen van dementie met een extra last voor de patiënten, hun families en de samenleving.

Overwinnen van belangrijke barrières om vooruitgang te boeken:

Terwijl complicaties aan het perifere en autonome zenuwstelsel door DM2 kunnen vrij vroeg worden gedetecteerd, gekenmerkt worden en longitudinaal gevolgd worden met neurofysiologische technieken. Momenteel is er een gebrek aan even betrouwbare markers van de pathologische veranderingen in de functies van de hersencortex geassocieerd met DM2. Het belangrijkste doel van dit voorstel is om het nut te bepalen van maten van corticale reactiviteit en plasticiteit gebaseerd op transcraniële magnetische stimulatie (TMS) om vroege tekenen van dysfuncties van het centrale zenuwstelsel in personen met DM2 op te sporen. TMS is een niet-invasieve hersenstimulatie techniek, die bij mensen toegepast kan worden om kortdurig neuronale activiteit te veranderen. TMS kan toegepast worden in de vorm van single-pulse TMS (spTMS, slechts een pulse in een bepaald tijdsbestek), event-related TMS (erTMS, meerdere pulsen in een kort tijdsbestek), of repetitive TMS (rTMS, meerdere pulsen toegepast in een bepaalde frequentie). rTMS kan onderverdeeld worden in online rTMS (rTMS tijdens het uitvoeren van een taak, het effect duurt niet langer dan de duur van een trial) en offline rTMS (rTMS voor aanvang van de taak, in dit geval duurt het effect van de TMS langer dan de tijd van de stimulatie, zelfs tot wel 60 minuten). Het ondergaan van TMS is niet pijnlijk. Afhankelijk van de parameters van de stimulatie kan TMS leiden tot lang aanhoudende verhoging van corticale excitabiliteit (facilitatie) of verlaging (inhibitie), invloed hebbende op onderliggende hersengebieden zelfs na de stimulatie. Normaal gesproken worden klassieke rTMS protocollen gebruikt om zo'n effect te bewerkstelligen. Echter, er zijn nu ook Thetaburst TMS (TBS) protocollen beschikbaar, die gezien worden als een subtype van offline rTMS. Het is aangetoond dat deze protocollen leiden tot betrouwbare en consistente effecten gemedieerd door snelle synaptische plastische transmissie efficiëntie veranderingen in de hersenen. Vergeleken met de klassieke rTMS protocollen is het aangetoond dat TBS tot langere effecten kan leiden ondanks dat de toepassing tijdsefficiënter is en er in het geobserveerde effect beduidend minder variatie is tussen verschillende individuen. Binnen de TBS familie wordt

er onderscheid gemaakt tussen zogeheten continuous TBS (cTBS) interventie, waarvan aangetoond is dat het langdurige inhiberende effecten heeft op de gestimuleerde hersengebieden, terwijl intermitterend TBS (iTBS) juist een langdurige faciliterend effect heeft (Huang et al. 2005). Een van de grootste voordelen van TBS is dat het in vivo toegepast kan worden en dat het de mogelijkheid biedt om mechanismes achter neuroplasticiteit te testen in mensen (Siebner & Rothwell, 2003, Thickbroom, 2007). Bovendien heeft TMS de potentie om op een non invasieve wijze veranderingen te creëren in synaptische plasticiteit binnen focale regio's van de cortex (Pascual-Leone et al., 1998). De specifiek ontworpen theta burst stimulatie (TBS) protocollen van TMS kunnen zowel long term potentiation (LTP) als ook long term depression (LTD) achtige mechanismes in het gestimuleerde gebied veroorzaken. Zulke door TBS geïnduceerde veranderingen in pre-synaptische activiteit resulteert in de dynamische uiting van langdurige veranderingen in synaptische effectiviteit op neuronaal niveau (Karabanov et al., 2015). Deze veranderingen van synaptische neuroplasticiteitsmechanismen lijken op veranderingen in door TMS veroorzaakte corticospinal excitability maten en kunnen gemeten worden met door TMS opgewekte motor evoked potentials (MEPs) (Delvendahl et al., 2012). In combinatie met electrodiagnostische technieken, zoals electromyographie, kunnen door TBS opgewekte veranderingen in corticospinal excitability gemeten en geëvalueerd worden. Met andere woorden, verschillen geobserveerd op basis van op TMS gebaseerde maten van corticospinal excitability tussen gezonde mensen en patiënten met DM2 zouden inzicht kunnen verlenen over betrouwbaarheid en objectieve beoordeling van met DM2 geassocieerde CNS dysfunctie. Deze maten van neuroplasticiteit mechanismen zouden uiteindelijk kunnen dienen als nuttige biomarkers voor cognitieve dysfunctie in DM2, zouden informatie kunnen leveren over de ontwikkeling van effectieve therapieën en zouden de reactie op behandelingen kunnen vaststellen in toekomstige klinische trials. De voorgestelde TMS maten zijn veilig en gevestigd in klinische neurofysiologie en kunnen toegepast worden bij uiteenlopende leeftijdscategorieën en niveaus van cognitieve functie.

De klassieke rTMS en TBS protocollen zijn al succesvol toegepast door onze onderzoeksgroep, bijvoorbeeld in onze studies waarbij simultaan TMS en fMRI wordt gebruikt (SIMUL_07-03-071), als ook ons experiment met betrekking tot neurale netwerken onderliggend aan aandacht (tbTMS_Att_08-3-085-7). Het wordt duidelijk uit deze twee door de METC goedgekeurde studies dat expertise over zowel het experimentele paradigma, als ook de TMS protocollen is gehuisvest binnen de Maastricht TMS onderzoeksgroep.

Toenemen van ons begrip van de neurobiologie van de cognitieve vermindering en dementia in DM2:

Personen met DM2 hebben een tweevoudig verhoogd risico op dementie. De etiologie van cognitieve bij DM2 is waarschijnlijk multifactorieel, inclusief cerebrale micro vasculaire ziekte gemedieerd door chronische hyperglykemie, obesitas, en gewijzigd lipide metabolisme. Er lijkt echter een verband te zijn

met tussen DM2 en Alzheimer (AD).

Studies in genetisch aangepaste knaagdieren tonen een versnelde en hevigere cognitieve achteruitgang aan wanneer gepaard met een insuline immune hersentoestand. Ook de inhibitie van neuronale insuline receptoren is voorgesteld als een mogelijk model voor sporadische AD. Verergering van beta-amyloïde neurotoxiciteit door vergevorderde eindproducten van glycosylering kunnen ook bijdragen tot het verhoogd risico op AD van personen met DM2. Sommigen hebben betoogd dat AD een soort *type 3 diabetes* is. Sommige van de aanwijzingen voor dit argument zijn: verminderde insuline secretie verhoogt het risico op AD; insuline resistentie is geassocieerd met de pathologie van AD; er is een verband tussen AD en specifieke polymorfismen in genen die betrekking hebben op insuline signalisering; er zijn complexe interacties tussen beta-amyloïde peptiden en insuline afbrekende enzymen; DM2 versnelt AD vooruitgang; en behandeling met insuline in patiënten met DM2 en AD lijkt geassocieerd met lagere dichtheid van neuritische plaque in hun hersenen. Translationele toepassing van zulke bevindingen hebben geleid tot de overweging van cerebrale glucose metabolisme en insuline resistentie als therapeutische doelwitten bij AD, en tot het therapeutisch toedienen van medicatie die insuline gevoeligheid verbeteren (bijv. rosiglitazon) en zelfs insuline, die lijkt te leiden tot een verbetering van bepaalde cognitieve parameters in AD. Nochtans, de mechanismen die insuline, DM2 en AD koppelen zijn nog steeds niet voldoende begrepen. Wij veronderstelden dat DM2 leidt tot veranderingen in het mechanisme van synaptische plasticiteit, dat het risico op cognitieve vermindering en AD verhoogt.

Een reeks aan in vitro en in vivo bewijs toont aan dat veranderingen in neuroplasticiteit en verminderde synaptisch functioneren in AD. Veranderingen in synaptische plasticiteit te wijden aan oligomere amyloïde toxiciteit worden verondersteld in een zeer vroege fase van de AD pathologie op te duiken. Hier stellen we voor een TMS protocol te gebruiken om synaptische plasticiteit in DM2 te karakteriseren en te meten als een vervangende marker van de pathologische veranderingen die kunnen leiden tot dementie. Als we kunnen bevestigen dat veranderingen in corticale plasticiteit in DM2 past bij die wat worden gevonden in patiënten met vroege AD, kunnen toekomstige studies zich richten op de voorgestelde maat al dan niet een predictor is voor het risico op het ontwikkelen van dementie bij patiënten met DM2.

Kenmerkende neuropsychologische impact op DM2 door het centraal zenuwstelsel:

TMS is voortgekomen als een methode om een focale corticale exciteerbaarheid en plasticiteit in de menselijke hersenen. Studies suggereren dat verandering in hersenplasticiteit de link zou kunnen zijn tussen DM2, cognitieve vermindering en dementie; TMS biedt een in vivo methode om dysfuncties in het centraal zenuwstelsel te karakteriseren in IFG en DM2 patiënten, waarvoor we op dit moment geen duidelijk onderzoek hebben. We verwachten dat iTBS effecten op corticospinal excitability, een maat van neuroplasticiteit, verminderd zal zijn in patiënten met IFG en nog sterker verminderd in patiënten met DM2, wanneer deze vergeleken worden met gezonde mensen. Zulke verminderde

neuroplasticiteitsmechanismes zouden een representatie zijn van versnelde neurodegeneratieve progressie in deze patienten. Daarom zou het meten en karakteriseren van veranderde neurplasticiteit in IFG en DM2 en kan cruciale informatie leveren over de toepasbaarheid van deze techniek voor de beoordeling van mogelijke afwijkingen van de normale gang van neurodegeneratie in patient groepen. Bovendien kan het aantonen dat neuroplasticiteit al beïnvloed is in pre- en vroege fases van DM2. Onze visie is dat door aan te tonen dat er verschillen zijn in de karakterisatie van neuroplasticiteit mechanismes tussen DM2 en gezonde proefpersonen, TMS uiteindelijk toegepast kan worden als diagnostisch hulpmiddel voor het opsporen van vroege tekenen van neurodegeneratie. Op TMS gebaseerde biomarkers kunnen ontwikkeld worden, die serieel beoordeeld kunnen worden voor de identificatie voor het niveau en de progressie van cognitieve achteruitgang in patienten met IFG en DM2, die risico lopen voor versnelde neurodegeneratie. Zulke biomarkers kunnen ook gebruikt worden om de invloed van mogelijke omgevingsfactoren te identificeren die een interactie kunnen creëren met genetische predispositie om dementie in DM2 te ontwikkelen. Bovendien kan het een enorm voordeel opleveren wanneer deze non-invasieve methode gekoppeld wordt met klinische behandeling, omdat het de mogelijkheid biedt om de voortgang van neurodegeneratie te monitoren en tot aanpassingen in behandeling en thereapie kan leiden.

Doel van het onderzoek

Onderwerp van de studie:

Doel van de studie:

Ons belangrijkste doel is het karakteriseren van corticale hersenplasticiteit in individuen met IFG en DM2 in vergelijking met gezonde controles met dezelfde leeftijd en geslacht.

Doel 1:

Vergelijken van TMS-gebaseerde maten van corticale reactiviteit en plasticiteit in patiënten met IFG, DM2 en gezonde controles (GC).

We voorspellen dat vergeleken controles, IFG en DM2 patiënten een normale corticale exciteerbaarheid zullen vertonen, maar verminderde iTBS maten van plasticiteit. We verwachten dat de plasticiteit maten van IFG patiënten zullen liggen tussen die van GC en DM2.

Om te controleren voor externe effecten (die niet te wijten zijn aan iTBS) op de meting, zullen alle deelnemers tijdens een tweede bezoek sham iTBS ondergaan, binnen drie maanden. We verwachten dat sham iTBS geen plasticiteit zal veroorzaken en dat het geen effect zal hebben op de corticale exciteerbaarheid.

Doel 2:

Evalueren van de associatie tussen fasting glucose niveaus, insuline resistentie en maten van plasticiteit.

We voorspellen dat verhoogde (/slechtere) HOMA scores positief gecorreleerd

zijn met verminderde plasticiteit.

Exploratieve Doelen:

Het analyseren van de gevolgen van Apolipoproteïne E (APOE) en hersenafgeleide neurotrofe factor (BDNF) polymorfismen op de maten van reactiviteit en plasticiteit.

We voorspellen dat personen met BDNF Val66Met polymorfisme een significant kortdurende TMS modulatie zullen vertonen, dit weerspiegelt hun algemeen verminderde corticale plasticiteit.

Vast stellen of tau niveaus een invloed hebben op de TMS-maten van reactiviteit en plasticiteit.

We voorspellen dat personen met verhoogd tau niveaus een kortdurende TMS modulatie zullen vertonen, dit weerspiegelt hun algemeen verminderde corticale plasticiteit.

Onderzoeksopzet

Overzicht:

We streven ernaar om 15 personen met DM2, 15 personen met IFG en 15 gezonde controles die vergelijkbaar zijn op vlak van leeftijd en geslacht. Elke deelname aan de studie zal bestaan uit drie bezoeken die tussen 3 en 4 uur zullen duren. Aan het begin van de eerste sessie wordt de toestemmingsverklaring (informed consent) verkregen en wordt een grondige screening procedure uitgevoerd.

TMS procedure:

De amplitude van door single-pulse TMS (spTMS) opgewekte Motor Evoked Potentials (MEPs) van de eerste dorsale interosseous spier (first dorsal interosseous (FDI)) contralateraal aan de kant van stimulatie over de linker primaire motor cortex (M1) zal dienen als maat om de individuele motor threshold (MT) te bepalen en als reflectie van corticospinal excitability (Delvendahl et al., 2012). Individuele MT zal worden beoordeeld aan het begin van elke sessie. Samen met het in kaart brengen van de precieze locatie van de motor hot spot zal dit ongeveer veertig tot vijftig pulsen vereisen. Een groep van dertig spTMS pulsen (Cuypers et al., 2014) zullen van tevoren (baseline) en op zeven losstaande tijdstippen binnen de eerste zestig minuten na iTBS modulatie worden toegediend. Er zal een minimum van zeven seconden tussen spTMS pulsen aangehouden worden om te voorkomen dat enige carryover effects van voorgaande pulsen optreden. Toediening van elke groep van pulsen zal ongeveer 3,5 tot 4 minuten in beslag nemen. Er zal een totaal van 240 pulsen (8 groepen x 30 pulsen) worden toegediend voor de MEP meting van corticospinal excitability voor- en na iTBS stimulatie. De tijd van aanvang van de stimulatie groepen na iTBS zal 5 minuten zijn tussen de eerste twee groepen en tien minuten tussen alle overige groepen. Samen met de ca. vijftig pulsen die nodig

zijn voor het in kaart brengen van de motor hotspot en bepalen van motor threshold zullen proefpersonen ongeveer 290 spTMS pulsen toegediend krijgen tijdens elke sessie. Het iTBS protocol zal een enkele maal worden toegepast na de baseline spTMS groep. De stimulatie gedurende dit protocol duurt drie minuten en negen seconden, terwijl de daadwerkelijk stimulatie tijd neerkomt op blokken van twee seconde TBS (elke tien seconden herhaald) gevolgd door een periode van acht seconden waarin geen stimulatie plaatsvindt. Dit protocol behelst in totaal 600 TMS pulsen. In totaliteit zal de proefpersoon ongeveer 890 TMS pulsen toegediend krijgen tijdens elk bezoek.

Studiebezoeken

Bezoek #1 - Toestemmingsverklaring (informed consent) en screening beoordeling
Tijdens het eerste bezoek zullen de deelnemers naar de cognitieve neurowetenschappen afdeling van de universiteit van Maastricht komen voor de volgende toestemmingsverklaring en screening procedures:

- Toestemmingsverklaring (informed consent)
- Herziening van de inclusie en exclusie criteria
- Deelnemer demografie en deelnemer familiegeschiedenis
- Medische geschiedenis en medicatie overzicht
- Vragenlijsten om te bepalen of het veilig is om TMS te ondergaan
- Lengte en gewicht meting (om de body mass index (BMI) vast te stellen)
- Bloedstaalen zullen worden afgenomen:
 - o Voor de homeostasis model assessment (HOMA) & meting van nierinsufficiëntie (eGFR)
- Bloeddrukmeting
- Twee speekselstalen zullen worden afgenomen:
 - o Één staal voor de tau proteïne
 - o Één staal voor BDNF en APOE genotypering

Bezoek #2 - TMS-EMG-EEG plasticiteit bezoek

Tijdens het tweede bezoek zullen de deelnemers naar de cognitieve neurowetenschappen afdeling van de universiteit van Maastricht komen voor de TMS-EMG-EEG meting en zullen de volgende procedures ondergaan:

- Bloeddrukmeting
- Twee glucose nuchter (fasting glucose) metingen
- TMS/EEG:
 - o Corticale (primaire motorische cortex (M1)) exciteerbaarheid en corticale plasticiteit zullen geëvalueerd worden aan de hand van TMS-EMG-EEG. Enkelvoudige TMS pulsen en iTBS zullen gebruikt worden samen met EMG en EEG (voor meer informatie zie sectie 7.3 over de studieprocedure).
 - o TMS vragenlijst over mogelijke bijwerkingen zal voor en na de TMS worden afgenomen tijdens elk bezoek.
 - o Deelnemers zullen oordopjes krijgen om tijdens de TMS-sessie te dragen.

In totaal zal dit onderzoek ongeveer 3 à 4 uur duren.

Bezoek #3 -TMS-EMG-EEG plasticiteit bezoek - controle (sham) stimulatie

De volgende metingen van bezoek #2 zullen herhaald worden en dit niet vroeger dan 24 uur na het eerste bezoek en niet later dan 3 maanden na het eerste bezoek:

- Bloeddrukmeting
- Twee glucose nuchter (fasting glucose) metingen
- TMS/EEG:
 - o iTBS stimulatie zal vervangen worden met sham (controle) iTBS stimulatie
 - o Corticale (M1) exciteerbaarheid en corticale plasticiteit zullen geëvalueerd worden aan de hand van TMS-EMG-EEG. Enkelvoudige TMS pulsen en sham (controle) iTBS zullen gebruikt worden samen met EMG en EEG.
 - o Een vragenlijst over mogelijke TMS bijwerkingen zal voor en na de TMS stimulatie worden afgenomen tijdens elk bezoek.
 - o Deelnemers zullen oordopjes krijgen om tijdens de TMS-sessie te dragen.

In totaal zal dit onderzoek ongeveer 3 à 4 uur duren.

Inschatting van belasting en risico

Aard en omvang van de last en de risico's geassocieerd met deelname, voordeel en groep verwantschap:

De studie bestaat uit drie aparte sessies van ongeveer drie tot vier uur. Deelnemers zullen bloedafnames en TMS in combinatie met EMG en EEG ondergaan. TMS wordt wereldwijd gebruikt in een toenemend aantal laboratoria sinds 1984. Een aantal nadelige gebeurtenissen werden sindsdien vastgesteld en werden grondig onderzocht om zo voorzorgsmaatregelen te voorzien voor het gebruik van TMS. Eerst kwam men tot een overeenkomst tijdens een conferentie van het NIH in juni 1966 en ook recenter, in 2008 in Siena (Italië), tijdens een vergadering van een panel internationale TMS experts (The Safety of TMS Consensus Group). We zullen deze geüpdatete veiligheidsmaatregelen zorgvuldig volgen in de huidige studie. De meest ernstige en onmiddellijke bijwerking van TMS is de mogelijkheid tot het uitlokken van aanvallen (beroerten). De aanvallen duren enkel gedurende de stimulatie en geen lange termijn effecten zijn tot nog toe bekend. Het werd berekend dat deze bijwerking voorkomt in minder dan 0.1% van de patiënten en deelnemers die TMS wereldwijd hebben ondergaan. TMS ondergaan is niet pijnlijk maar kan uiteindelijk oncomfortabel zijn bij de gebruikte intensiteit.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Oxfordlaan 55
Maastricht 6229 EV
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Oxfordlaan 55
Maastricht 6229 EV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Algemene inclusiecriteria:

- Geen aanwijzing van dementia (normale Mini-Mental State Examination; (MMSE score $\geq$ 28))
- Minimaal basisschool diploma
- Leeftijd tussen 30-70 jaar
- BMI: 27-35 kg/ m²
- Rechtshandig;Inclusiecriteria voor DM2 patiënten
- Klinische diagnose van diabetes mellitus type II minstens een jaar voor aanvang van de studie
- Orale glucose verminderende medicatie. ;Inclusion criteria for verminderde fasting glucose (IFG) participants

- Geen voorgeschiedenis van DM
- Fasting plasma glucose niveau: ≥ 5.55 mmol/L and ≤ 6.99 mmol/L; Inclusiecriteria voor gezonde controle deelnemers
- Geen voorgeschiedenis van DM
- Fasting plasma glucose niveau: ≥ 3.88 mmol/L and ≤ 5.54 mmol/L

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Exclusiecriteria; • Klinisch bewijs of een vermoeden van macrovasculaire aandoeningen of complicaties van DM2, waaronder cardiovasculaire aandoeningen (gecontroleerde hypertensie is toelaatbaar), perifere vaatziekten (bijv. na amputatie) of beroerte
- Ongecontroleerde arteriële hypertensie (gedefinieerd als bloeddruk $> 160/100$ mmHg trots behandeling met antihypertensiva)
 - Klinisch bewijs of een aanwijzing voor een significant microvasculaire afwijking of complicaties van DM2, waaronder gezichtsvermogen beperkende retinopathie, vasculaire dementie of ernstige neuropathie
 - Nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, eGFR < 30 ml / min)
 - Een actuele of voorbijge geschiedenis van enige graduele neurologische aandoening of ernstige neurologische aandoening met invloed op cognitieve functies, waaronder dementie, beroerte, hersenletsel, of multiple sclerose; en een actuele of voorbijge geschiedenis van neurochirurgie of hoofdletsel dat resulteerde in blijvende neurologische beschadiging of langdurig verlies van bewustzijn.
 - Een actuele of voorbijge geschiedenis van een ernstige depressie, bipolaire stoornis of psychotische stoornissen, of enige andere ernstige psychiatrische aandoening.
 - Geschiedenis van flauwvallen waarvan de oorzaak onbekend is en die mogelijk deel uitmaken van (epileptische) aanval.
 - Geschiedenis van (epileptische) aanval, diagnose van epilepsie of onmiddellijke (eerstegraadsverwanten) familiegeschiedenis van epilepsie
 - Elke medische conditie die niet gecontroleerd wordt en mogelijks een medisch noodgeval kan veroorzaken bij een uitgelokte (epileptische) aanval (hartafwijkingen, hartritmestoornissen, astma, etc.)
 - Insuline afhankelijke diabetische patiënten
 - Middelenmisbruik of -afhankelijk in de laatste zes maanden
 - Zwangerschap
 - Gekend metaal in het hoofd (zoals een chirurgische aneurysma klem) of een geschiedenis van voorafgaand neurochirurgische procedures
 - Ferromagnetische bioimplantaten geactiveerd door elke elektronische of magnetische manier, zoals cochleaire implantaten, pacemakers, medicatiepompen, vagale stimulators, neurostimulators, biostimulators, of ventriculoperitoneal shunts
 - Tabaksgebruik, zoals sigaretten, rookloze tabak, sigaren en pijpen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-12-2016
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	transcraniële magnetische stimulatie
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL48821.068.15