

# Referentiewaarden van de peptiderge en niet-peptiderge intra-epidermale zenuwvezeldichtheid in de hand en het onderbeen van de mens.

Gepubliceerd: 25-07-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het doel van het onderzoek is om referentiewaarden te verschaffen van de peptiderge en non-peptiderge intra-epidermale zenuwvezeldichtheid van de hand en het onderbeen. Daarnaast zullen we de zenuwvezel dichtheid in de drie huidbiopten van de hand...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten                                 |
| <b>Type aandoening</b>      | Perifere neuropathieën                           |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON46631

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

PANPIEF studie

### Aandoening

- Perifere neuropathieën

### Synoniemen aandoening

niet van toepassing: gezonde vrijwilligers

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** RadboudUMC

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** humaan, intra-epidermale zenuwvezeldichtheid, peptiderg, referentiewaarden

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de intra-epidermale zenuwvezel dichtheid met subgroepen peptiderge en non-peptiderge zenuwvezels in de hand en het onderbeen. Referentiewaarden voor intra-epidermale zenuwvezel dichtheid zullen worden gestratificeerd voor leeftijd en geslacht en zullen worden weergegeven als het 5de percentiel en het gemiddelde. Intra-epidermale zenuwvezel dichtheid wordt uitgedrukt in zenuwvezels per millimeter.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaat is het verschil in intra-epidermale zenuwvezel dichtheid tussen de 3 biopsie plekken van de hand..

Verder zullen we alle complicaties beschrijven.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Neuropatische pijn ontstaat jaarlijks bij ongeveer 1% van de Nederlandse bevolking en heeft een wereldwijde prevalentie geschat tussen de 6.9% en 10%. Doordat standaard pijnmedicatie minder effectief is bij neuropatische pijn, hebben patiënten een lagere gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven. Voordat gestart wordt met medicatie als anti-epileptica en antidepressiva als behandeling specifiek voor neuropatische pijn bij neuropathie moeten eerst diagnostische tests gedaan worden. Het huidbiopt voor het diagnosticeren van neuropathie in het onderbeen door middel van het tellen van dunne zenuwvezels in de huid is een betrouwbare en veilige methode en een waardevolle toevoeging op reeds bestaande neurofysiologische tests. Een voordeel van het huidbiopt is dat deze veranderingen in de dunne zenuwvezels kan waarnemen terwijl conventionele neurofysiologische testen dit niet altijd kunnen. Daarnaast geeft

een huidbiopt een kwantitatieve waarde, waardoor deze methode erg geschikt is om ziekteprogressie of herstel te vervolgen. In het huidbiopt worden dunne zenuwvezels geteld door middel van een immunohistochemische kleuring met de pan-axonale marker anti-protein gene product 9.5 (PGP9.5). Deze dunne zenuwvezels, genaamd nociceptoren, detecteren pijnlijke stimuli in de huid. Onderscheid kan gemaakt worden in peptiderge (calcitonin gene-related peptide, Substance P, neurofilament 200) en niet-peptiderge zenuwvezels (P2X3), al is het niet mogelijk om dit onderscheid zichtbaar te maken met anti-PGP9.5. Uit rattenonderzoek blijkt dat dit onderscheid klinisch van belang kan zijn, omdat na zenuwschade regeneratie vooral door peptiderge zenuwvezels wordt gedaan. Met de toename van peptiderge zenuwvezels wordt ook het ontstaan van hypersensitiviteit gezien. Uiteindelijk leidt de toename van peptiderge vezels tot herstel van het totaal aantal dunne zenuwvezels maar de verhouding tussen peptiderge en niet-peptiderge zenuwvezels is veranderd en hypersensitiviteit blijft aanhouden. Daarnaast heeft een ander onderzoek, dat twee jeuk modellen en een ontstekingsmodel van de huid onderzocht, gevonden dat deze ook veranderingen in peptiderge en niet-peptiderge vezels veroorzaken. Hieruit blijkt dat veranderingen in peptiderge en niet-peptiderge zenuwvezels verschillen tussen verschillende pathologieën, daarom is het belangrijk om in de huid onderscheid te kunnen maken tussen deze soorten zenuwvezels. Aangezien dit onderscheid niet gemaakt kan worden met de PGP9.5 kleuring zijn er geen nog referentiewaarden voor peptiderge en niet-peptiderge zenuwvezels in de menselijke huid. Klinisch kan zich dit problemen opleveren bij patiënten die met klachten van neuropatische pijn komen waarbij geen afwijkende zenuwvezel dichtheid wordt gezien maar waar wel een afwijkende verhouding is tussen peptiderge en niet-peptiderge zenuwvezels. Doordat zij niet adequaat gediagnosticeerd kunnen worden zullen zij ook geen of een minder geschikte behandeling krijgen voor hun neuropatische pijn klachten. Eerdere studies hebben aangetoond dat er verschillen zijn in zenuwvezel dichtheid tussen verschillende plekken op het lichaam, daarom zijn referentiewaarden voor het onderbeen alleen van toepassing op het onderbeen. Voor de hand tot op heden geen referentiewaarden aangepast voor leeftijd en geslacht bekend, waardoor het diagnosticeren van neuropathieën in de hand waarbij alleen dunne zenuwvezels zijn aangedaan problematisch kan zijn. Aangezien er mogelijk een verschil is in zenuwvezelsdichtheid tussen de innervatiegebieden van de drie zenuwen (nervus ulnaris, medianus en radialis) die de hand voorzien van innervatie, zullen we uit elk gebied een biopt nemen: twee biopten van de handpalm en een van de handrug. We zullen tussentijds het aantal zenuwvezels per gebied met elkaar vergelijken en indien deze verschillen zullen we per plek referentiewaarden geven. Mochten we hier geen verschil vinden dan zullen we in het vervolg van de studie maar een biopt van de hand nemen.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van het onderzoek is om referentiewaarden te verschaffen van de peptiderge en non-peptiderge intra-epidermale zenuwvezeldichtheid van de hand en het onderbeen. Daarnaast zullen we de zenuwvezel dichtheid in de drie

huidbiopten van de hand met elkaar vergelijken om te onderzoeken of er verschillen zijn.

## **Onderzoeksopzet**

De opzet van dit onderzoek is observationeel met invasieve metingen. We zullen wilsbekwame proefpersonen van 18 jaar en ouder benaderen voor deelname aan de studie. Indien proefpersonen willen deelnemen zullen ze een vragenlijst moeten invullen met betrekking tot mogelijke neuropathische condities en neurologisch onderzoek ondergaan. Wanneer proefpersonen aan geen van de exclusie criteria voldoen zullen zij geïnccludeerd worden en zullen er 4 huidbiopten genomen worden. Een biopt zal 10cm boven de laterale malleolus worden genomen en de 3 andere biopten zullen uit de hand genomen worden uit gebieden geïnnerveerd door de nervus medianus, nervus ulnaris en nervus radialis. Na 20 vrijwilligers zullen we de zenuwvezel dichtheid tussen de verschillende plekken op de hand en het been vergelijken om te beoordelen of er een significant verschil is. Indien dit het geval is, zullen we in het vervolg van de studie alleen biopten nemen van de plekken die van elkaar verschillen. Indien er geen verschil is, vergelijken we de verschillende biopsie plekken opnieuw als we van 41 patiënten gegevens hebben. Als we dan nog steeds geen significant verschil vinden, zullen we in het vervolg van de studie één biopt van de hand en één van het been nemen. Huidbiopten zullen na afname door middel van immunohistochemische kleuringen onderzocht worden op de zenuwvezeldichtheid, wat wordt uitgedrukt in vezels per millimeter. We zullen het protocol voor de kleuringen en het tellen gebruiken zoals dat bij Lauria et al. is beschreven. Referentiewaarden zullen voor leeftijd en geslacht worden gestratificeerd.

## **Inschatting van belasting en risico**

Proefpersonen zullen worden gevraagd een vragenlijst in te vullen over hun medische voorgeschiedenis met betrekking tot neuropathische aandoeningen. Indien zij aan geen van de exclusie criteria voldoen zal er een neurologisch onderzoek gedaan worden. Als dat niet afwijkend is wordt de proefpersoon geïnccludeerd en wordt er een afspraak gemaakt voor het nemen van 3 biopten van de hand en 1 van het onderbeen. Huid zal plaatselijk verdoofd worden waarna er 3mm biopten worden genomen. Het verdoven van de huid is met name in de hand oncomfortabel tot pijnlijk en naderhand zullen er 4 wondjes overblijven. De wondjes hoeven naderhand niet gehecht te worden en de genezen in 7 tot 10 dagen. Echter als vrijwilligers wel gehecht wensen te worden of als een wondje niet stopt met bloeden zullen we wel een hechting zetten. Het nemen van een huidbiopt boven de enkel is een veilige procedure gebleken voor het bepalen van de zenuwvezel dichtheid, met een incidentie van milde bijwerkingen van 1,9 op 1000 biopsies en geen ernstige bijwerkingen. Voor biopten van de hand zijn er geen cijfers bijwerkingen, echter schatten wij deze vergelijkbaar met biopten van het onderbeen. Mogelijke bijwerkingen zijn milde infectie of nabloeding van de biopsie wond.

Deelname aan deze studie zal proefpersonen in totaal ongeveer 1 uur kosten en het risico op complicaties is laag. Met referentiewaarden voor peptiderge en niet-peptiderge vezels voor het been en voor de hand brengt deze studie nieuwe informatie die het gebruik van het huidbiopt als diagnosticum voor neuropathie kan uitbreiden, daarom zijn wij van mening dat uit deze studie de voortvloeiende voordelen opwegen tegen nadelen.

## Contactpersonen

### Publiek

RadboudUMC

Geert Grooteplein zuid 14  
Nijmegen 6500HB  
NL

### Wetenschappelijk

RadboudUMC

Geert Grooteplein zuid 14  
Nijmegen 6500HB  
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)

- wilsbekwame, Nederlands sprekende mannen of vrouwen van 18 jaar of ouder

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bewezen of vermoeden van neuropathie
- Zenuwletsel en/of neuropathie in een van beiden handen of benen
- Afwijkend neurologisch onderzoek
- Diabetes Mellitus
- Vitamine B12 deficiëntie
- Hypothyreoïdie
- Maligniteit
- Nierfalen
- HIV/AIDS
- huidaandoening aan de hand of het onderbeen
- Chemotherapie (in de voorgeschiedenis)
- Alcoholmisbruik van >4IE/dag (in de voorgeschiedenis)

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

### Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 120

Type: Verwachte startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-07-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

## 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     | NL62052.091.18 |