

Elektrische Hersensignalen Tijdens de Verwerking van Nociceptieve Stimuli Rond de Detectiedrempel: een Exploratieve Studie in Pijn Patienten

Gepubliceerd: 27-08-2018 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het doel van dit onderzoek is om de MTT en EEG metingen te combineren om neurofysiologische activiteit bij chronische pijnpatiënten te observeren tijdens het verwerken van nociceptieve informatie. In een exploratief onderzoek zullen verschillende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52779

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Elektrische Hersensignalen Tijdens Pijnverwerking in Pijn Patienten

Aandoening

- Overige aandoening
- Diabetescomplicaties
- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

pijn

Aandoening

Chronische pijn, centrale sensitisatie, perifere sensitisatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Vanuit het TTW Perspectief programma 14-12 NeuroCIMT project 2: Nocicept

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische pijn, Evoked potential, Intraepidermale elektrische stimulatie, Nociceptieve detectiedrempel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De nociceptieve detectiedrempel

EEG signalen

Secundaire uitkomstmaten

Huidige pijn (NRS)

Gemiddelde pijn over de afgelopen zeven dagen (NRS)

Vragenlijst over symptomen van centrale sensitisatie: central sensitization

inventory (CSI)

Huidige inname van medicatie

Proefpersoonkarakteristieken: leeftijd, geslacht, BMI, dominante hand

Uitkomsten van neurologische evaluatie van de handruggen: anamnese gevoelszin

en neurologisch lichamelijk onderzoek (pin-prik test en onderzoek fijne

tastzin) (bij gezonde controles met lidocaïnemodel en diabetespatiënten)

DN4

SFNSL

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ontwikkeling van nieuwe en doelgerichte behandelingen voor chronische pijn vereist een beter begrip van fysiologische en psychologische aspecten van chronische pijn. Verschillende typen van chronische pijn, waaronder FBSS, CRPS, bepaalde vormen van DPN, sarcoïdose, artrose bij gezonde BMI en (morbide) obesitas en CIPN zijn gerelateerd aan een toegenomen sensitiviteit van het centrale zenuwstelsel. Daarom is het belangrijk om de onderliggende mechanismen van toegenomen sensitiviteit te bestuderen. Het ontbreekt hierbij echter aan een objectieve maat voor perifere en centrale sensitisatie, en aan adequate diagnostische middelen voor vermeende veroorzakers van chronische pijn (zoals dunnevezelneuropathie, of DVN, bij pijnlijke diabetische neuropathie). Naast dat dit de ontwikkeling van nieuwe behandelingen verhindert, zorgt dit ook voor onjuistheden in de diagnose van chronische pijn, waardoor te laat en/of onnodig wordt gestart met behandelen.

Recent is een subjectieve methode ontwikkeld voor het meten van veranderingen van meerdere psychofysische drempels gedurende een experiment. Deze methode, multiple threshold tracking (MTT), blijkt representatief te zijn voor veranderingen in het centrale zenuwstelsel

Een objectieve maat voor nociceptieve activiteit in het centrale zenuwstelsel is het EEG signaal. De gemiddelde EEG activiteit rond een stimulus, het evoked potential (EP), blijkt representatief te zijn voor nociceptieve sensitiviteit voor veranderingen in stimulus parameters. Aangezien MTT een effectieve maat blijkt voor het effect van stimulus parameters op stimulus detectie, terwijl het EP een objectieve maat blijkt voor neurofysiologische activiteit, kan een combinatie van beide technieken mogelijk meer inzicht verschaffen in de relatie tussen nociceptieve stimuli en neurofysiologische activiteit. Momenteel vindt er bij Biomedical Systems and Signals op de Universiteit van Twente een onderzoek plaats om de resultaten van deze beide metingen te onderzoeken bij gezonde proefpersonen. Resultaten laten zien dat er een relatie is tussen componenten van de evoked potential en de stimulusdetectie in gezonde proefpersonen.

De MTT en EP metingen zijn echter nog niet eerder uitgevoerd bij patiënten met veranderingen in pijnverwerkingsmechanismen. MTT en EP metingen bij chronische pijnpatiënten kunnen in de toekomst leiden tot een verbeterde diagnose en ontwikkeling van nieuwe behandeling. Om dit mogelijk te maken is het belangrijk om te begrijpen hoe de psychofysische drempel en de EP zich bij deze patiënten

gedragen in vergelijking met gezonde personen.

[Amendement *test-retest*]

Daarnaast is het belangrijk om te weten of de meetresultaten betrouwbaar zijn. Voor de ontwikkeling van de nieuwe neuromodulatie behandeling is het essentieel om te weten of de MTT-EP methode in staat is om evoked potentials te genereren als de neuromodulator bij pijnpatiënten aanstaat. Hiermee zouden wij de effectiviteit kunnen toetsen in de toekomst.

[Amendement *Uitbreiding groep diabetes lidocaïne model*]

Bovendien zou de MTT-EP aanpak een rol kunnen spelen in (vroeg en meer objectieve) neuro- fysiologische karakterisering van diabetes met chronisch-neuropathische pijnklachten en zonder zenuwpijn. Om hierachter te komen, is het nodig om (de resultaten van de) MTT-EP aanpak ook in een lidocaïne model voor dunnevezelneuropathie te exploreren en evalueren. Uitkomsten hiervan, vergeleken met andere onderzoeksgroepen (bijv. gezonde proefpersonen zonder lidocaïne model en andere chronische pijnpatiënten), zullen naar verwachtingen inzicht geven in de mogelijke toepasbaarheid binnen een breder klinisch perspectief.

[Amendement 'Uitbreiding gezonde controlegroep']

Proefpersoonkarakteristieken, zoals leeftijd en geslacht, kunnen mogelijk een effect hebben op de gevoelsdrempel en stimulus-gerelateerde respons. Het is belangrijk dat we deze relatie weten, en dat we de gezonde controlegroep goed kunnen matchen aan de karakteristieken van de pijnsyndromen.

[Amendement *Pijn bij sarcoïdose en (morbide) obesitas*]:

Ook wordt de groep verder uitgebreid om de invloed van BMI op de metingen te bekijken. Dit wordt gedaan door (morbide) obesitas patiënten met en zonder chronische artrogene pijn toe te voegen. Het effect van BMI op de metingen zal beter zichtbaar worden als morbide obesitas patiënten met/zonder chronische pijn voor en na bariatrische ingreep gemeten worden.

Daarnaast zou de MTT-EP aanpak een rol kunnen spelen in neuro- fysiologische karakterisering van sarcoïdose patiënten met chronische pijn en symptomen van dunne vezel neuropathie. Deze uitkomsten kunnen vergeleken met andere onderzoeksgroepen en zullen naar verwachtingen inzicht geven in de mogelijke toepasbaarheid.

[Amendement 'Toevoeging onderzoeksgroep: CIPN']:

De MTT-EP aanpak zou een rol kunnen spelen in neuro- fysiologische karakterisering van CIPN patiënten met chronische pijn en symptomen van dunne vezel neuropathie. Deze uitkomsten kunnen vergeleken met andere onderzoeksgroepen en zullen naar verwachtingen inzicht geven in de mogelijke toepasbaarheid.

[Amendement 'FBSS-SCS']:

Het onderzoeken van de reproduceerbaarheid en de toepasbaarheid van de MTT-EP

methode bij patiënten met FBSS die behandeld zijn met ruggenmergstimulatie is essentieel om daarna te kunnen onderzoeken of we een effect van ruggenmergstimulatie kunnen meten. Dit zou een objectieve manier zijn om bijvoorbeeld de effectiviteit van ruggenmergstimulatie vast te stellen, en daarnaast leidt het mogelijk tot meer inzicht in de onderliggende werkingsmechanismes van ruggenmergstimulatie.

[Amendement 'Meetlocatie voet']:

Het onderzoeken van de toepasbaarheid van de MTT-EP methode waarbij stimuli worden toegediend op de voetrug bij FBSS patiënten met geïmplanteerde ruggenmergstimulator is belangrijk om verder te onderzoeken of we een effect van ruggenmergstimulatie kunnen meten met de MTT-EP methode. Door de meetlocatie te veranderen naar de voet in deze patiëntengroep, zou de MTT-EP methode een objectieve manier kunnen zijn om de effectiviteit van ruggenmergstimulatie te evalueren en kan het tot meer inzicht in de onderliggende werkingsmechanismes van FBSS en ruggenmergstimulatie leiden.

Het toevoegen van de gezonde controlegroep waar stimuli worden toegediend op de voet biedt de mogelijkheid de FBSS-SCS-f groep te vergelijken met een pijnvrije populatie. Daarnaast kan deze controlegroep in de toekomst ook gebruikt worden als vergelijking voor andere patiëntgroepen waar blijkt dat de voet mogelijk een meer gepaste meetlocatie is.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de MTT en EEG metingen te combineren om neurofysiologische activiteit bij chronische pijnpatiënten te observeren tijdens het verwerken van nociceptieve informatie. In een exploratief onderzoek zullen verschillende typen stimuli worden toegediend, waarbij de psychofysische drempel (detectiedrempel) alsmede het EEG worden gemeten en geanalyseerd met betrekking tot stimulusparameters.

Het eerste primaire doel is het vergelijken van NDTs en EPs van gezonde proefpersonen in een ziekenhuis met resultaten van gezonde proefpersonen van de Universiteit van Twente. Een ander primair doel is beschrijven hoe de detectiedrempel voor elektrische stimuli zich gedraagt bij gezonde proefpersonen, FBSS-patiënten, CRPS-I patiënten, diabetespatiënten met chronisch pijnlijke DPN, sarcoïdose patiënten, CIPN patiënten, (morbide) obesitas patiënten met en zonder chronische pijn, chronische artrogene pijn patiënten met gezond BMI, diabetespatiënten zonder neuropathische pijn, wanneer een MTT protocol wordt uitgevoerd, alsmede het beschrijven van de EPs bij elektrische stimuli met verschillende eigenschappen. Een derde primaire doel is dat we onderzoeken of het meetexperiment betrouwbare resultaten geeft bij gezonde proefpersonen en FBSS-patiënten. Bovendien willen we onderzoeken of evoked potentials gegenereerd kunnen worden bij FBSS-patiënten die een neuromodulator hebben, en bij FBSS patiënten met een neuromodulator wanneer stimuli worden toegediend op de voet. Daarnaast is een primair doel dat we de

invloed van karakteristieken op de gevoelsdrempel en hersenactiviteit exploreren. Een laatste primaire doel is exploratie van MTT-EP mogelijkheden voor het neurofysiologisch in kaart brengen van pijnverwerking bij (pijnvrije) gezonde proefpersonen met een lidocaïne DVN-model.

Secundaire doelen zijn het bevestigen van de hypothese dat FBSS-patiënten, CRPS patiënten, diabetespatiënten met pijnlijke DPN, sarcoïdose patiënten, CIPN patiënten, (morbide) obesitas patiënten met chronische artrogene pijn en een chronische artrogene pijn groep (BMI 18.5-25) een goede populatie zijn om chronificatie van pijn en pijnfysiologie te bestuderen, en te analyseren hoe de detectiedrempel en het EP gerelateerd zijn aan sensitisatie bij chronische pijn patiënten (vergeleken met een geselecteerde controlegroep).

Onderzoeksopzet

Mono-center, cross-sectionele studie.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen worden gevraagd om voor een sessie naar het St. Antonius Ziekenhuis (SAZ) te komen. Voorafgaand aan deze sessie mogen de proefpersonen 24 uur lang geen alcohol drinken of drugs gebruiken (wel medicatie). De helft van de FBSS patiënten met ruggenmergstimulator zal gevraagd worden om 4 uur voorafgaand aan de meting de stimulator uit te zetten, en de helft van de FBSS-SCS-f patiënten zal gevraagd worden om 12 uur voorafgaand aan de meting de stimulator uit te zetten. Als dit echter ondraaglijk blijkt te zijn, mag de patiënt de stimulator weer aan zetten. Aan het begin van het onderzoek vult de proefpersoon een vragenlijst in. Hierna volgt bij diabetespatiënten en gezonde proefpersonen uit de lidocaïne DVN-modelgroep een kort, oriënterend neurologisch onderzoek (*pin-prick test* voor scherpe tast, gaasje voor fijne tast). Bij proefpersonen uit de onderzoeksgroep met lidocaïne DVN-model worden daarna twee pleister (werkzaam en placebo) op de handruggen geplakt. Deze dienen twee uur opgehouden te worden. Aangezien de proefpersoon de eigen werkzaamheden in het SAZ mag voortzetten, wordt de belasting van deze wachttijd als gering ingeschat. Daaropvolgend wordt de proefpersoon bekend gemaakt met de stimuli door stapsgewijze toediening van stimuli met toenemende amplitude totdat de stimulus door de proefpersoon gevoeld wordt. Gedurende het experiment ontvangt de proefpersoon gerandomiseerde stimuli rond de gevoelsdrempel, eerst op de ene en vervolgens op de andere arm. De belasting tijdens het onderzoek is gering, omdat de stimuli naar schatting onder de pijndrempel zullen blijven*. De proefpersonen zullen twee uur lang aan het onderzoek deelnemen, waarvan één uur zeer geconcentreerd. Hiervoor worden de proefpersonen gecompenseerd met een waardebon. Bij gezonde proefpersonen met een lidocaïne DVN-model bestaat een kans (ongeveer 1 op 6) op huidreacties, zoals roodheid en jeuk, op of rond de plaats van de pleisters. Deze houden doorgaans niet langer dan een dag aan. De risico's op allergische reacties of systemische effecten zijn verwaarloosbaar,

net zoals risico's van de stimulatietechniek bij alle onderzoeksgroepen.

*De pijndrempel in gezonde proefpersonen ligt rond de 2 mA voor intra-epidermale stimulatie, zie de IMDD van de AmbuStim (D2). De pijndrempel van chronische pijn patiënten is wellicht lager. Echter worden de stimuli tijdens het experiment rond de detectiedrempel toegediend (met behulp van het MTT-protocol). Hierdoor worden de pijndrempels niet bereikt, tenzij de proefpersoon faalt in het reageren op de toegediende stimuli.

Contactpersonen

Publiek

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
NL

Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Gezonde personen:

Leeftijd tussen de 18 en 75.

Geen historie in pathologische pijn.,

Gezonde personen (met lidocaïnemodel):

Leeftijd tussen de 18 en 65.

Geen historie in pathologische pijn.

Patiënten:

FBSS:

Leeftijd tussen de 18 en 65.,

CRPS-1 na letsel in arm/hand.

Leeftijd tussen de 18 en 65.,

Chronisch pijnlijke DPN:

Leeftijd tussen 18 en 75.

Diabetes mellitus (DM) type 1 of 2; inclusief subtypen.

Een officiële diagnose voor diabetische polyneuropathie (DPN).

Duur van de neuropathische pijn >3 maanden (i.e. chronisch).,

DM zonder neuropathische pijn:

Leeftijd tussen 18 en 75.

DM type 1 of 2; inclusief subtypes.

Afwezigheid van pathologische pijnklachten.

Sarcoïdose:

Leeftijd tussen 18 en 75.

Een score boven de 30 op de Small Fibre Neuropathy Screening List (SFNSL)

Oordeel ervaren neuroloog of er mogelijk/waarschijnlijk sprake is van een DVN

obesitas patiënten, pijnvrij:

Leeftijd tussen 18 en 75 jaar

BMI tussen 30 en 40 kg / m²

obesitas patiënten met chronische artrogene pijn:

Leeftijd tussen 18 en 75 jaar

BMI tussen 30 en 40 kg / m²

Chronische artrogene pijn

Duur van artrogene pijn minimaal 3 maanden

morbide obesitas patiënten, pijnvrij (1e en 2e test):

Leeftijd tussen 18 en 75 jaar

BMI minimaal 40 kg / m²

morbide obesitas patiënten met chronische artrogene pijn (1e en 2e test):

Leeftijd tussen 18 en 75 jaar

BMI minimaal 40 kg / m²

Chronische artrogene pijn

Duur van artrogene pijn van minimaal 3 maanden

patiënten met chronische artrogene pijn:

BMI tussen 18,5 en 25 kg / m²

Chronische artrogene pijn

Duur van artrogene pijn van minimaal 3 maanden

CIPN:

Leeftijd tussen 18 en 75

Mammacarcinoom behandeld met Paclitaxel

FBSS-SCS patiënten:

Leeftijd tussen 18 en 65 jaar oud

Rugge­mergstimulator geïmplan­teerd, ten­min­ste 3 maanden geleden

(Initiele) implan­ta­tie succesvol, ten­min­ste 50% pijn­ver­min­de­ring ge­me­ten door NRS of VAS

FBSS-SCS-f patiënten:

Leeftijd tussen 18 en 65 jaar oud

Rugge­mergstimulator geïmplan­teerd, ten­min­ste 3 maanden geleden

(Initiele) implan­ta­tie succesvol, ten­min­ste 50% pijn­ver­min­de­ring ge­me­ten door NRS of VAS

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene exclusiecriteria:

Weigering van de participant om deel te nemen.

Communicatieproblemen of onvermogen om de gegeven instructies op te volgen.

Diabetes, behalve bij deelnemende diabetespatiënten.

Geïmplan­teerd stimula­tie­ap­pa­raat, behalve de neurostimulator bij FBSS-SCS patiënten.

Zwangerschap.

Consumptie van alcohol of drugs binnen 24 uur voor de meting.

Historie in pathofysiologische chronische pijn (voor gezonde deelnemers).

Huid op (ten minste) een van de handruggen niet-intact, ontstoken of op andere manier aangedaan (bijvoorbeeld verwond).

Aanvullende exclusiecriteria voor gezonde proefpersonen met lidocaïne model:

Gebruik van medicijnen die gebaseerd zijn op amyl­ni­tri­et, natrium­ni­tri­et, natriumthiosulfaat, adrenaline en/of prilocaïne, of ten­min­ste een van deze stoffen bevatten.

(Bekende) overgevoeligheid voor lidocaïne en/of andere amide-type lokale anesthetica, met allergische reacties zoals urticaria (netelroos) of anafylaxie.

(Bekende) overgevoeligheid voor minstens een van de andere bestanddelen van de lidocaïne- en/of placebopleister, met allergische reacties zoals urticaria (netelroos) of anafylaxie .

Aanvullende exclusiecriteria voor diabetespatiënten met chronisch pijnlijke DPN:

Chronische pijnklachten anders dan door DPN.

Bekende mogelijke andere oorzaken voor polyneuropathie.

Centrale of perifere zenuwaandoening anders dan diabetische polyneuropathie (bijvoorbeeld spinale stenose, radiculopathie, multiple sclerose, carpaletunnelsyndroom).

Aanvullende exclusiecriteria voor diabetespatiënten zonder neuropathische pijn:

Centrale of perifere zenuwaandoening anders dan diabetische polyneuropathie (bijvoorbeeld spinale stenose, radiculopathie, multiple sclerose, carpaletunnelsyndroom).

Aanvullende exclusiecriteria voor sarcoïdose patienten:

Ernstige of chronische niet-neuropathische pijnklachten.

Bekende mogelijke andere oorzaken voor polyneuropathie.

Centrale of perifere zenuwaandoening anders dan sarcoïdose met symptomen van DVN (bijvoorbeeld spinale stenose, radiculopathie, multiple sclerose, carpaletunnelsyndroom).

Aanvullende exclusiecriteria voor (morbide) obesitas en arthrose groepen:

Bariatrische ingreep ondergaan voorafgaand aan metingen (behalve voor de retest bij morbide obesitas patiënten)

Rheumatoïde artritis

Chronisch pijnlijke DPN

Aanvullende exclusiecriteria voor CIPN patienten:

Ernstige of chronische niet-neuropathische pijnklachten.

Bekende mogelijke andere oorzaken voor polyneuropathie.

Centrale of perifere zenuwaandoening anders dan CIPN met symptomen van DVN (bijvoorbeeld spinale stenose, radiculopathie, multiple sclerose, carpaletunnelsyndroom).

Aanvullend exclusie criterium voor HC-f groep en FBSS-SCS-f patienten:

Huid op (ten minste) een van de voetruggen niet-intact, ontstoken of op andere manier aangedaan (bijvoorbeeld verwond).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 02-10-2018

Aantal proefpersonen: 440

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-08-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	21-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	NL66136.100.18