

SAMENVATTING

Polyneuropathie is een zenuwaandoening gekenmerkt door een min of meer symmetrisch veranderd of verminderd gevoel, al dan niet met verlies van spierkracht, dat begint in de onderbenen en zich kan uitbreiden naar de onderarmen. Geschat wordt dat per jaar tussen de 0,03% en 0,2% van de bevolking een polyneuropathie krijgt (incidentie) en dat ongeveer 3% een polyneuropathie heeft (prevalentie). Bij oudere mensen komt polyneuropathie vaker voor.

Het bepalen van de oorzaak van de polyneuropathie gebeurt gewoonlijk stapsgewijs door middel van klinisch neurologisch onderzoek, gevolgd door aanvullend bloedonderzoek en het meten van de elektrische geleidingsfunctie van arm- en beenzenuwen om de diagnose te bevestigen en de polyneuropathie te classificeren. Het is belangrijk om in een zo vroeg mogelijk stadium de oorzaak van de polyneuropathie vast te stellen, omdat door behandeling daarvan de klachten kunnen verminderen of verdere achteruitgang kan worden voorkomen.

Normale veroudering van het perifere zenuwstelsel kan echter ook gepaard gaan met een verminderd gevoel, afname van de spierkracht en het minder goed opwekbaar zijn van de reflexen. Vooral bij oudere mensen kan het lastig zijn om uit te maken of dergelijke milde verschijnselen passen bij normale veroudering of een uiting zijn van polyneuropathie. Bovendien is dit onderscheid niet altijd even duidelijk, omdat er nog geen algemeen geldende klinische definitie voor polyneuropathie bestaat die eveneens rekening houdt met de leeftijd.

Door middel van een literatuurstudie en meta-analyse (hoofdstuk 1) werd onderzocht op welke leeftijd bij het routine neurologisch onderzoek van gezonde mensen afwijkingen zijn te vinden, die als normale verouderingsverschijnselen beschouwd zouden kunnen worden. De studie toont aan dat onder de 60 jaar het routine neurologisch onderzoek geen afwijkingen toont. Boven de 60 jaar kunnen de vibratiezin aan de grote tenen en enkels, en de achillespeesreflexen afwezig zijn, ofschoon het merendeel van de mensen in deze leeftijdscategorie geen afwijkingen heeft bij het routine neurologisch onderzoek. Niettemin lijkt het beter indien criteria voor een algemene klinische definitie voor polyneuropathie anders zijn voor volwassenen jonger dan 60 jaar dan voor volwassenen ouder dan 60 jaar.

Zelfs wanneer er al een bekende oorzaak voor de polyneuropathie is zoals bijvoorbeeld suikerziekte, chronische nierziekte, overmatig alcoholgebruik, vitaminegebrek, traag werkende schildklier, gebruik van bepaalde geneesmiddelen, chemotherapie, of blootstelling aan toxische stoffen, wordt dikwijls uitgebreid onderzoek verricht om tot een

diagnose te komen. Waarschijnlijk kan het het aantal onderzoeken aanzienlijk worden beperkt indien de diagnostiek van polyneuropathie op gestructureerdere wijze plaats zou vinden.

In een prospectieve studie (hoofdstuk 2) werd onderzocht of invoering van een diagnostische richtlijn zou leiden tot doelmatiger onderzoek naar de oorzaak van de polyneuropathie. Er werd in verschillende neurologische centra een vergelijking gemaakt tussen de diagnostiek van polyneuropathie voor en na de invoering van de richtlijn. In totaal werden 310 patiënten geïncludeerd: 173 voor en 137 na de invoering van de richtlijn. De studie toont aan dat invoering van de richtlijn leidt tot minder diagnostische vertraging (gemiddeld 2 weken), minder onderzoeken en minder kosten (beide gemiddeld 30%), bij gelijkblijvende diagnostische betrouwbaarheid. Continue evaluatie na de invoering van de richtlijn zou het gebruik gebruik daarvan kunnen verbeteren en daarmee ook de doelmatigheid van de diagnostiek.

Een polyneuropathie kan geclassificeerd worden als axonaal (d.w.z. er is beschadiging en dysfunctie van de uitlopers van de zenuwcellen, de axonen, zelf) of demyeliniserend (d.w.z. er is beschadiging en dysfunctie van de geleidingslaag, het myeline, rondom de axonen). Gewoonlijk gebeurt dit met behulp van een electrofysiologisch onderzoek, waarbij onder andere de elektrische geleidingsfunctie van arm- en beenzenuwen wordt gemeten. De classificatie is van belang, omdat die richting kan geven aan het aanvullende onderzoek en een aanwijzing kan vormen voor de diagnose en de behandelingsmogelijkheden. Veruit de meeste polyneuropathieën zijn van het axonale type. Sensibel geleidingsonderzoek van de nervus suralis (een onderbeenszenuw) wordt als een gevoelige methode beschouwd om een axonale polyneuropathie te kunnen vaststellen, maar dit is niet altijd het geval.

In een gecontroleerde studie bij 393 personen zonder polyneuropathie en 328 personen met verschijnselen van polyneuropathie (hoofdstuk 3) werd onderzocht of de diagnostische opbrengst voor axonale polyneuropathie zou kunnen verbeteren door bepaling van de suralis/radialis amplitude ratio (SRAR), of aanvullend sensibel geleidingsonderzoek van de nervus peroneus superficialis (een andere onderbeenszenuw) en de nervus suralis dorsalis (een zenuwtakje van de nervus suralis op de voetrug). In de studie wordt aangetoond dat geleidingsonderzoek van de suralis en peroneus superficialis complementaire waarde heeft en even nauwkeurig is voor het bevestigen van de diagnose axonale polyneuropathie. Daarentegen hebben bepaling van de SRAR of geleidingsonderzoek van de nervus suralis dorsalis weinig toegevoegde diagnostische waarde.

Ondanks uitgebreid aanvullend onderzoek kan bij een deel (tot ongeveer 30%) van de patiënten geen oorzaak voor de axonale polyneuropathie worden gevonden. De debuutleeftijd van deze axonale polyneuropathie zonder onderliggende oorzaak, ook wel chronische idiopathische axonale polyneuropathie genoemd, ligt rond het 60^e levensjaar.

Het beloop is betrekkelijk mild, waarbij het vermogen om te lopen behouden blijft. Naar verwachting zal door de toenemende vergrijzing het aantal patiënten met chronische idiopathische axonale polyneuropathie toenemen. Derhalve is het belangrijk om de prognose op lange termijn te kennen, waarbij rekening wordt gehouden met de effecten van normale veroudering.

In een vergelijkend onderzoek tussen 127 patiënten met chronische idiopathische axonale polyneuropathie en 108 gezonde personen (hoofdstuk 4) werd de invloed van normale verouderingseffecten en de ziekteduur op de prognose van chronische idiopathische axonale polyneuropathie bestudeerd. De studie toont enerzijds aan dat veroudering noch ziekteduur in belangrijke mate het beloop en de prognose van chronische idiopathische axonale polyneuropathie beïnvloeden. Chronische idiopathische axonale polyneuropathie heeft echter een negatieve invloed op het dagelijks functioneren van patiënten met een debuut van de aandoening voor de leeftijd van 65 jaar die nog actief zijn in het arbeidsproces.

Een klein aantal patiënten met een idiopathische axonale polyneuropathie heeft een tamelijk snel begin en progressief beloop van de verschijnselen. Pijn, asymmetrische symptomen of betrokkenheid van de bovenbenen of bovenarmen zijn niet ongebruikelijk, en kunnen leiden tot aanzienlijke beperkingen of verlies van het vermogen om te lopen. Bij sommige patiënten met een dergelijke 'progressieve idiopathische axonale (poly)neuropathie' kan behandeling met medicijnen die de functie van het afweersysteem beïnvloeden ('immuunsuppressiva') effectief zijn, zelfs indien er geen ontsteking of vasculitis (dit is een specifieke bloedvaatwandontsteking) aanwezig is in een zenuwbipt. Het lijkt dus aannemelijk dat progressieve idiopathische axonale neuropathie een immunologische origine heeft.

In een vergelijkende studie tussen 12 patiënten met chronische idiopathische axonale polyneuropathie, 10 patiënten met progressieve idiopathische axonale neuropathie, en 10 patiënten met een vasculitis (poly)neuropathie (hoofdstuk 5) werd onderzocht of progressieve idiopathische axonale neuropathie als apart ziektebeeld beschouwd zou kunnen worden, of als een moeilijk vast te stellen beperkte (niet-systemische) vasculitis neuropathie zonder de daarvoor kenmerkende afwijkingen in het zenuwbipt. De resultaten wijzen uit dat door de systematische herbeoordeling van zenuwbiptmateriaal er een kleine kans bestaat om alsnog vasculitis aan te tonen. De aanwezigheid van afwijkingen die verdacht zijn voor vasculitis suggereert enerzijds dat sommige patiënten met progressieve idiopathische axonale neuropathie toch vasculitis zouden kunnen hebben, ook al ontbreken de specifieke afwijkingen die daarvoor bewijzend zijn. Anderzijds sluit de afwezigheid van ontsteking in het zenuwbipt een immunologische origine van progressieve idiopathische axonale neuropathie niet uit.

Als de oorzaak van de polyneuropathie is vastgesteld, kan gerichte behandeling gegeven worden. Indien er echter geen oorzaak gevonden wordt en de diagnose chronische idiopathische axonale polyneuropathie of progressieve idiopathische axonale neuropathie wordt gesteld zijn de behandelingsmogelijkheden beperkt, behoudens die gericht zijn op de bestrijding van pijn. Er bestaat dus een noodzaak om, gezien de optredende beperkingen en de negatieve invloed op de kwaliteit van leven door de polyneuropathie, naar andere behandelingsmogelijkheden voor chronische idiopathische axonale polyneuropathie te zoeken. Voor progressieve idiopathische axonale neuropathie en niet-systemische vasculitis neuropathie wordt in het algemeen behandeling met corticosteroiden als eerste keus beschouwd, maar ook hier zijn effectievere behandelingen gewenst die het afweersysteem beïnvloeden teneinde ziekteprogressie te voorkomen en de prognose te verbeteren.

Volgens de methoden van The Cochrane Collaboration[®] werd naar bewezen effectieve medicamenteuze behandelingen gezocht voor chronische idiopathische axonale polyneuropathie (hoofdstuk 6) en niet-systemische vasculitis neuropathie (hoofdstuk 7). Het blijkt dat er geen gerandomiseerde studies zijn verricht naar de medicamenteuze behandeling van chronische idiopathische axonale polyneuropathie en niet-systemische vasculitis neuropathie, en dat er vooralsnog geen bewezen effectieve therapie kan worden aanbevolen. Omdat hart- en vaatziekten en een wellicht ook een afwijkende suikerstofwisseling mogelijke risicofactoren zijn voor chronische idiopathische axonale polyneuropathie is nader onderzoek naar preventieve behandeling daarvan wenselijk. De behandeling van niet-systemische vasculitis neuropathie met corticosteroiden al dan niet in combinatie met andere immuunsuppressiva behoeft nader onderzoek in gerandomiseerde studies.