

**Tynnfiber-nevropati -
En oversikt om tilstanden og presentasjon av en
undersøkelse av tynnfiberfunksjon hos friske
forsøkspersoner**

5. årsoppgave i stadium IV- medisinstudiet ved Universitetet i
Tromsø

Stud.med.
Silja Skogstad - kull 98

Stud.med.
Kristin Nordal - kull 98

Veileder:
Professor dr.med. Svein Ivar Mellgren
Neurologisk avdeling, Institutt for klinisk medisin,
Det medisinske fakultet, Universitetet i Tromsø

Tromsø 2003

INNHALDSFORTEGNELSE

1. SAMMENDRAG.....	side 3
2. TYNNFIBER-NEVROPATI.....	side 4
2.1 anatomi.....	side 4
2.2 definisjon.....	side 4
2.3 symptomer.....	side 5
2.4 etiologi.....	side 5
2.5 diagnostisering.....	side 7
2.5.1 EMG.....	side 7
2.5.2 nevrografi.....	side 9
2.5.3 hudbiopsi.....	side 10
2.5.4 nervebiopsi.....	side 10
2.5.5 autonome tester.....	side 11
2.5.6 kvantitativ sensorisk testing.....	side 11
3. MATERIALE OG METODE.....	side 14
4. RESULTATER.....	side 18
5. DISKUSJON.....	side 19
6 TABELLER/FIGURER.....	side 21
7. LITTERATURLISTE.....	side 28

1. SAMMENDRAG

Tynnfiber-nevropati er en undergruppe av polyneuropatier. Den rammer de tynne myeliniserte og de umyeliniserte nervefibrene. Diagnostikken av tynnfiberneuropati kan være vanskelig og krever egne metoder som kvantitativ sensorisk testing, autonome tester, hudbiopsi og nervebiopsi. I hudbiopsier kvantifiserer man nervefibertettheten etter at de epidermale nervefibrene er farget immunhistokjemisk. Pasienter med mistenkt tynnfiberneuropati kan også undersøkes med full suralbiopsi, men dette er ett såpass invasivt inngrep at det ikke bør anvendes for å avklare om pasienten har nevropati eller annen årsak til smerten. Kvantitativ sensorisk testing med bestemmelse av persepsjonsterskler for kulde og varme er ett nyttig undersøkelseselement ved utredning av pasienter med tynnfiberneuropati. Det er en psykofysisk test som forutsetter at pasienten samarbeider godt, og trykker på en knapp med en gang han/hun kjenner varme eller kulde fra hudområdet som undersøkes. Nevrografi med undersøkelse av nerveledningshastighet gir helt objektive mål for en eventuell funksjonssvikt, men her er det kun ledningshastighet i de myeliniserte fibrene som undersøkes, og man får ingen objektiv vurdering av de umyeliniserte C-fibrene, som fører smerte- og temperaturimpulser. Det finnes ikke noe normalmateriale for kulde og varmepresepsjon nederst på leggen og på utsiden av låret. Dette er lokalisasjoner som man tar hudbiopsier fra for kvantifisering av epidermal nervefibertetthet. For å kunne si noe om et resultat er patologisk eller ikke, og for eventuelt å kunne korrelere med nervefibertetthet er man avhengig av et normalmateriale så vel som data fra pasienter med polyneuropati.

I denne oppgaven presenterer vi en oversikt over tynnfiber-nevropati og resultater av en egen undersøkelse hos friske kontrollpersoner av persepsjonsterskel for kulde og varme på de overnevnte målesteder.

2. TYNNFIBER-NEVROPATI

2.1 ANATOMI.

Det perifere nervesystemet består av både tykke myeliniserte, tynne myeliniserte og umyeliniserte nervefibre. Deres morfologi og funksjon er illustrert i tabell 1.

2.2 DEFINISJON

Tynnfiber- nevropati (eller egentlig nevropati i nervefibrer med liten diameter) er en undergruppe av de sensoriske nevropatier, og kan defineres som en sensorisk nevropati som rammer de tynne myeliniserte og de umyeliniserte fibre og deres funksjon mer eller mindre selektivt. Både somatiske og autonome fibre kan være involvert. De fleste pasientene med tynnfiber nevropati har også en viss affeksjon av de tykke fibre, slik at det ofte ikke foreligger en "ren" tynnfiber-nevropati. Hvor stor grad av tykkfiber affeksjon man kan ha for fortsatt å kalle det en tynnfiber nevropati er det i litteraturen ikke enighet om. Stewart et al (1) definerer tynnfiber-nevropati som en perifer nevropati manifestert ved parestesier (unormale sensasjoner) hvor man også finner tynnfiber dysfunksjon ved nevrologisk undersøkelse. Disse parestesiene er vanligvis smertefulle. I diagnosen inkluderer man også pasienter som har tap av vibrasjonssansen på stortåas grunnledd eller fravær av ankelrefleksen. Tap av vibrasjonssans og redusert eller bortfall av akillesrefleks er imidlertid også i høy grad uttrykk for at tykkere fibre er affisert, og er kliniske viktige tegn på perifer nevropati, eventuelt polynevropati. Har man derimot en mer omfattende affeksjon av de tykke fibre som manifesterer seg i nedsatt proprioseptiv sans i tærne, tap av vibrasjonssansen over ankelleddet, distal svakhet eller unormale funn ved nevrografi eller EMG kan man ikke lenger kalle det en tynnfiber nevropati. Tynnfiberpåvirkningen er da ledd

i en mer generalisert nevropati som rammer alle typer sensoriske og eventuelt motoriske nervefibre i de perifere nervene.

2.3 SYMPTOMER

Pasientene presenterer seg ofte med positive sensoriske symptomer som brenning, stikking eller kløe. Allodynii (en smertefull opplevelse av en stimulering som vanligvis ikke gjør vondt) og kramper kan også forekomme. Smertene kan også være lansinerende, dvs av en dypere, skarpere knivliknende kvalitet. Enkelte pasienter opplever kuldefølelse. Dette kan dels være rent nevropatisk betinget, men kan også være følge av en vaskulær insuffisiens som ved diabetes. De positive symptomene ved tynnfiber nevropati antas å skyldes unormale aksjonspotensialer i skadede nervefibre. Etter hvert som nervene ødelegges, vil aksjonspotensialer ikke kunne genereres. De positive symptomene vil avta og erstattes av bortfallssymptomer også kalt negative symptomer. Pasientene kan subjektivt oppleve denne endringen som en bedring. De negative symptomene er tap av smerte og temperatur og evt. berøringssans (2).

Da autonome nerveimpulser også formidles via tynne nervefibre, er ledsagende autonom dysfunksjon ikke uvanlig. Pasienten kan ha symptomer i form av ortostatisk hypotensjon, blæreatoni, impotens og forstyrrelse i svettmønstreet, oftest i form av anhidrose.

2.4 ETIOLOGI

Årsaker til tynnfiber-nevropati kan være diabetes mellitus, alkoholmisbruk og amyloidose (2). Mange pasienter har imidlertid smertefull nevropati med tynnfiberaffeksjon uten at det kan påvises noen sikker årsak.

Diabetes mellitus. Det anslås at tynnfiber-nevropati utgjør ca. 10% av de ulike former for perifer nevropati som man ser ved diabetes. Tynnfiber-nevropati er ofte tidlig manifestasjon av diabetes nevropati og ettersom grunnsykdommen progredierer, affiseres også tykkere fibre i varierende grad (2).

Alkohol. Alkoholisk polynevropati kan forekomme separat eller sammen med Wernickes encefalopati-Korsakoffs syndrom. Når polynevropati foreligger primært, kan den klassifiseres som en ren sensorisk eller sensorimotorisk type (2).

Amyloidose. Ved amyloidose er det den primære systemiske formen (AL-amyloidose) og den heredofamiliære typen (AF-amyloidose) som er assosiert med nevropati. Om lag 15% av pasientene med primær systemisk amyloidose har perifer nevropati, de fleste med uttalt tynnfiberaffeksjon initialt, mens tykkere fibre rammes senere. Pasientene er utelukkende over 40 år og to tredjedeler er menn. Symptomene er som regel tilstede i ca. ett år før amyloidosed diagnosen stilles. Disse pasientene presenterer seg med oftest med en distal sensorisk nevropati med smertefulle brennende parestesier. Tilstanden er progredierende og etterhvert tilkommer pareser distalt i ekstremitetene og diffus autonom affeksjon, som vanligvis er veldig uttalt (2).

Hereditære nevropatiformer. I klassifikasjonen av arvelige nevropatitilstander inngår hereditær sensorisk og autonom nevropati som en egen gruppe. Denne kan igjen inndeles i undergrupper, type 1 til 5, hvorav type 1, 4 og 5 hovedsakelig er tynnfiber-nevropatier. Hereditær sensorisk og autonom nevropati type 1 er den vanligst forekommende, tilstanden er autosomal dominant arvelig, med debut i 2.-4. dekad. Underekstremitetene rammes distalt med tap av smerte og temperatursans (2).

Tynnfiber-nevropati forårsaket av medikamenter. Medikamenter som kan forårsake tynnfiberneuropati er bl.a. metronidazol, isoniazid, cisplatin og disulfiram (2).

2.5 DIAGNOSTISERING

Ved klinisk undersøkelse av pasienter med tynnfiber-nevropati kan nevrologisk status være normal. En rekke tester kan behøves for å stille diagnosen, og under beskrives de vanligste.

2.5.1 EMG – elektromyografi

Elektromyografi er en nåleundersøkelse av musklers elektriske aktivitet. Både EMG og nevrografi har sin basis i det forhold at både muskel- og nerveceller benytter elektriske signaler i utførelsen av sin funksjon. Begge celletyper har i hvile et membranpotensial på 70-90 mV med innsiden negativt ladet. Ved depolarisering av cellemembranen skjer en forandring av spenningen over membranen og der genereres potensialer som kan fanges opp av den registrerende elektrode. Forskjellige sykkelige prosesser i muskulatur eller perifere nerver vil kunne forårsake forandringer i potensialenes form og størrelse.

Den elektriske aktivitet i muskulatur registreres ved hjelp av nåleelektroder som stikkes inn i aktuell muskel. De elektriske potensialer som genereres ved depolarisering av muskelcellemembranene registreres med nålen i flere forskjellige posisjoner, og potensialene bedømmes med hensyn til form, bredde og høyde. Når muskelen er i hvile sees normalt ingen elektrisk aktivitet.

Ved en nerveskade der muskelcellen mister sin innervasjon, vil muskelfibermembranens egenskaper forandres og cellen blir mer følsom for acetylcholin. Etter ca 2 uker vil den enkelte denerverte muskelcelle begynne å kontrahere seg spontant, og dette vil på EMG-apparatet kunne registreres som spontane enkeltfiberpotensialer.

En motorisk enhet består av en motorisk nervecelle, samt de muskelfibre som denne innerverer. Muskelfibrene som tilhører en motorisk enhet har en utbredning i tverrsnitt på opptil 8-10mm i diameter, og disse ligger blandet med muskelfibre tilhørende andre motoriske enheter. EMG-nålen har et noe mindre opptaksområde, og den kan registrere bare fra de nærmest beliggende 10-15 muskelfibre. Når pasienten aktiverer muskelen lett, vil de motoriske nevroner med lav terskel begynne å fyre. Alle muskelceller som tilhører samme motoriske enhet vil kontrahere seg tilnærmet synkront. Hver muskelcelle vil generere et potensial idet depolariseringen av cellemembranen inntreffer, og EMG-nålen vil da oppta et potensial som vil utgjøre summen av de 10-15 enkeltfiberpotensialene som nålen kan registrere fra. Dette såkalte motor unit potensial vil ha visse normaltkriterier når det gjelder bredde og amplitude. Normalt skal motor unit potensialene ha 2-4 faser, se figur 1 (3).

Ved affeksjon av en perifer nerve vil nevroner settes ut av funksjon og de tilhørende muskelceller miste sin innervasjon. De gjenværende nevroner vil reinnervere disse muskelceller, og man får nye motoriske enheter som inneholder flere muskelfibre. Fra en slik motorisk enhet vil EMG-nålen registrere et potensial som er bredere, har høyere amplitude og som er oppsplittet av form (polyfasisk). Når man finner motor unit potensialer av denne typen, taler det for at det foreligger en motorisk nevropati, se figur 1 (3). EMG gir altså ingen direkte informasjon om sykelig tilstand i de tynne nervefibrene, men er likevel en viktig supplerende undersøkelse i utredningen av polynevropati.

2.5.2 Nevrografi - bestemmelse av ledningshastighet i perifere nerver

Ledningshastigheten kan bestemmes både i motoriske og sensoriske nerver. Det benyttes ofte overflateelektroder både til stimulering og registrering. Ved bestemmelse av motorisk ledningshastighet plasseres den registrerende elektrode over en muskel som innerveres av den nerve som skal undersøkes. Nerven tilføres elektrisk stimulus på to forskjellige steder. Latensene til de to svarpotensialene registreres og avstanden mellom de to punktene måles. Man kan så beregne ledningshastigheten i nerven som blir avstanden mellom de to stimuleringspunktene dividert med tiden som impulsen bruker mellom de to punkter.

Ved stimulering av en motorisk nerve propagerer en impuls også i proksimal retning. Denne går opp til de motoriske forhorncellene i medulla hvor den vender om, går distalt igjen, og ender i den aktuelle muskel hvor den forårsaker en ny kontraksjon av muskelcellen. Ved å bestemme latensen fra stimulus og til denne kontraksjonen i muskelen inntreer (det såkalte F-respons), får man et uttrykk for ledningsevne og hastighet også i den proksimale del av nerven.

Bestemmelse av ledningshastighet i en sensorisk nerve utføres ved at nerven stimuleres på et sted mens det på et annet sted over nerven registreres når aksjonspotensialet passerer.

Ledningshastigheten kan så beregnes når avstanden mellom stimulerings- og registreringspunkt måles.

Ledningshastigheten varierer med temperatur, alder og pasientens lengde, noe man må ta hensyn til ved den kliniske anvendelse.

Ledningshastigheten i de perifere nerver vil spesielt være nedsatt ved demyeliniserende polynevropatier, mens polynevropatier med primær affeksjon av aksoner vil kunne ha normal ledningshastighet men reduserte amplituder av svarpotensialene ved EMG (3).

Resultatet av EMG-undersøkelse sammenholdes oftest med en nevrografiundersøkelse.

Konvensjonell EMG og nevrografiundersøkelse bidrar bare med informasjon om funksjonen i myeliniserte fibre (i tillegg til at EMG er en direkte elektrofysiologisk muskelundersøkelse), og er således lite egnet til å påvise tynnfiber-nevropati. Undersøkelsen har likevel verdi i det en elektrofysiologisk verifisering av tykkfiber affeksjon er et objektive tegn på at det foreligger en eller annen form for nevropati (3).

2.5.3 Hudbiopsi

Stansebiopsier fra hud med kvantifisering av intraepidermale nervefibre er en relativt ny diagnostisk metode ved perifer nevropati. Hudbiopsi tas distalt på legg like over laterale malleol og lateralt midt på låret. Frysesnitt av disse hudbiopsiene immunfarges for påvisning av proteingenprodukt 9.5, og antall intraepidermale nervefibre telles i mikroskop. En undersøkelse som det er redegjort for i Tidsskrift for Den norske lægeforening presenterer verdier av C-fibrer i hudbiopsi fra friske forsøkspersoner (4).

2.5.4 Nervebiopsi

Pasienter med mistenkt tynnfiber-nevropati kan også undersøkes med full nervebiopsi (suralisbiopsi), men dette er et såpass invasivt inngrep at det ikke bør anvendes for å avklare om pasienten har nevropati eller annen årsak til smerte. Vurdering av små myeliniserte og

umyeliniserte C-fibrer i suralisbiopsi forutsetter elektronmikroskopisk undersøkelse og tidkrevende kvantifisering (5).

2.5.5 Autonome tester

Ulike kardiovaskulære reflekser evalueres, for eksempel Vasalvas test og reaksjon på blodtrykksmåling i liggende og stående stilling. Ved blære- og rectumforstyrrelser vil det være relevant med nevrologisk utredning som omfatter cystoskopi, cystometri og ev. sfinkter-EMG. Andre spesialiserte undersøkelser som hovedsakelig benyttes i forskningssammenheng er mikronevrografi og svetteproduksjonstester, som kvantitativ sudomotorisk akson-refleks så vel som termoregulatorisk svettetest (1).

2.5.6 Kvantitativ sensorisk testing

Ulike kvantitative sensoriske tester (QST) er utviklet for å kvantifisere sensorisk funksjon hos pasienter med nevrologiske symptomer. QST måler persepsjonsterskelen for ulike stimuli som vibrasjon, kulde, varme og smerte. Kvantitative sensoriske tester er psykofysiske i natur, og krever godt samarbeid med pasienten. Undersøkelse av temperatursans med termotesting er en viktig undersøkelse. Denne er det tidligere redegjort for i Tidsskriftet (2). De fleste bruker en såkalt "Marstock"-termode der man er i stand til å teste tre populasjoner av tynne fibrer ved å bestemme varmeterskel, kuldeterskel og termal smerte. Pasienten må samarbeide godt, og trykke på en signalknapp når det aktuelle stimulus oppleves. Stimuli repeteres en rekke ganger for å fastsette gjennomsnittlige terskelverdier, og reproduserbarheten hos den enkelte pasient viser seg i de fleste tilfeller å være god (2).

Ved testing av vibrasjonssans genereres vibrasjon (definert som persepsjonen av høy-frekvent sinusoidal mekanisk stimulering) ved hjelp av stimulatorer med en bestemt frekvens og justerbar ampiltude. Frekvenser rundt 200-300 Hz er optimalt fordi Pacinske legemer er mest

sensitiv for vibrasjon i dette området. Stimulering med 100 Hz er også mye brukt i klinisk utredning. (f.eks med Vibrometer (Somedic AB, Sverige, som brukes bl.a. ved Nevrologisk avdeling, UNN, Tromsø)).

Sensoriske stimuli er en objektiv fysisk hendelse, responsen representerer en subjektiv respons fra pasienten. Dersom resultatene er unormale kan dysfunksjonen ligge hvor som helst langs sensorisk ledningsvei mellom sansereseptor, primær sensorisk cortex og assosiasjons-cortex. Videre kan også psykologiske faktorer spille en stor rolle ved sansepersepsjon. QST skiller seg altså fra nevrografi og EMG hvor stimuli genererer en respons som er uavhengig av samarbeid med pasienten.

En undersøkelsemetode som kvantitativ sensorisk testing er forbundet med mange feilkilder. Faktorer som termode størrelse, sted for stimulering og frekvensen av stimuli vil alle være med å påvirke resultatet. Normalverdier fra ett testsystem kan heller ikke automatisk overføres til ett annet testsystem. Temperatur og miljø i testlaboratoriet, instruksjonen som gis til pasienten, pasientens motivasjon så vel som pasientens alder, kjønn og etnisitet kan alle være med å influere på testresultatet. Som en konsekvens av dette bør hvert testlaboratorie ha sine egne normalverdier. Men å lage ett slikt normalmateriale er en tidkrevende og dyr prosess og ikke alltid mulig å gjennomføre for alle testlaboratorier. De er derfor avhengig av å bruke publiserte normalmaterialer. For å oppnå ett mest mulig reproducerbart materiale er det viktig at man gjennomfører testingen på en mest mulig standardisert måte. Pasienten må få en tydelig instruksjon om hvordan testen skal gjennomføres, og denne instruksjonen bør bli gitt av den samme personen hver gang. Rommet skal alltid ha den samme temperaturen og det skal være stille uten noen form for forstyrrelser.

I "Neurology" nr. 2 i 2003 (6) er det nylig publisert en artikkel hvor den diagnostiske nytteverdien av QST blir vurdert. Det er satt ned ett utvalg av eksperter på sensorisk testing for å evaluere relevante publiserte artikler i perioden fra 1975 til 2001. De gjennomgikk totalt 350 artikler. De så på de forskjellige typene av polyneuropatier; diabetes polyneuropati, tynnfiber nevropati, smertesyndromer, toksiske nevropatier og uremisk nevropati og vurderte hvorvidt pasientens resultat ved kvantitativ sensorisk testing kan fortelle noe om pasientens sykdom. De konkluderer med at kvantitativ sensorisk testing har en nytteverdi når det blir brukt sammen med andre typer nevrologiske undersøkelsesmetoder som EMG, nervebiopsi og hudbiopsi.

3. MATERIALE OG METODE

I denne undersøkelsen har vi i samråd med veileder måttet begrense oss til å arbeide med et materiale av presumtivt friske kontrollpersoner. Hensikten var å bli fortrolig med teknikken og å studere terskelverdier for varme og kulde på aktuelle steder hvor der ofte taes hudbiopsi for å bestemme tetthet av nervefibrer i epidermis. Vi har likevel også undersøkt noen pasienter med polynevropati. Dataene for polynevropati-gruppen presenteres imidlertid ikke samlet i denne oppgaven, men enkelte målinger vises for å illustrere metodikken.

Testingen ble utført på Autonom og sensorisk laboratorium ved Nevrologisk avd, UNN i tidsrommet 21.06.02-03.03.03. Vi har testet 88 frivillige, hvorav de fleste er friske menn og kvinner i alderen 17-73 år. Før testen ble utført stilte vi de frivillige en rekke spørsmål. Som eksklusjonskriterier for kontrollpersoner har vi i denne studien brukt:

- Diabetes
- Symptomer på polynevropati (som stikking, brenning, smerte eller "restless legs")
- Variceoperasjon
- Drop-foot
- Guillian-Barre syndrom
- Bruk av visse medikamenter: metronidazol, isoniazid, cisplatin og disulfiram
- alkoholmisbruk

Ved et tilfelle ble det faktisk oppdaget polynevropati hos en frivillig forsøksperson. Denne hadde flere ganger vært hos egen lege med sine symptomer, men fått beskjed om at "smerter og prikking i beina er noe mange sliter med". Denne pasienten ble etterpå innkalt til videre utredning ved Nevrologisk avd, UNN hvor det ble avdekket en lett klinisk og elektrofysiologisk polynevropati.

Utstyret vi har brukt kalles Termotest (Somedic AB, Sverige). En metallblokk som kalles termode (15 X 25mm) ble plassert på testpersonens laterale legg og lår. En ny metodikk for biopsitaking og bestemmelse av nervefibertetthet i hud er etablert for å studere tynnfibernevropati. I de fleste tilfeller tas biopsien distalt på leggen, i sjeldnere tilfeller lateralt på låret. Vi ønsket derfor å bestemme terskelverdier for varme og kuldepersepsjon som ledes i disse fibrene på de samme stedene. Da vil man kunne belyse eventuell korrelasjon mellom nervefibertetthet og funksjon bedømt ved den psykofysiske testen som termotest er.

Pasienten/frivillige ligger på en undersøkelsesbenk uten klær på underekstremitetene med signalknappen i høyre hånd som hviler over brystet. Tommelfingeren plasseres klar på signalknappen. Rommet var stille og uten forstyrrelser, og holdt en temperatur på 23 grader Celcius. Pasientens personlige data ble tastet inn på datamaskinen som er koblet til termotesten. Dette inkluderte navn, kjønn, alder og høyde. Den frivillige ble så nøyaktig instruert om hvordan testen skulle foregå, og fikk gjøre seg kjent med signalknappen som registrerer signal når pasienten trykker på knappen. Samme person ga informasjon til alle som ble testet. Informasjonen gikk ut på at termoden ville endre temperatur, og med en gang man kjenner varme/kulde skal man gi et signal ved å trykke på en knapp. Det ble presisert at det ikke skulle være varmesmerte eller kuldesmerte, signalet skulle gis med en gang man kjenner varme/kulde. Termoden ble først plassert 5 cm over nedre begrensning av høyre laterale malleol. Her ble det så foretatt 10 registreringer hvor den frivillige trykker på knappen når han kjenner varme. Utgangstemperaturen på termodeoverflaten var 30,0 grader Celcius når den ble plassert på teststedet. Overflatetemperaturen på termoden endres ved at intensiteten og retningen på elektrisk strøm reguleres etter Peltier-prinsippet (7). Systemet buffres av vann som fungerer som en varmekilde eller absorberer varme alt etter retningen på strømmen. Temperaturen på overflaten av termoden øker gradvis, og når pasienten gir signalet går

temperaturen gradvis tilbake til 30 grader Celcius. Maksimumstemperatur var 50 grader Celcius for varme og 10 grader Celcius for kulde. Dette ble altså gjentatt 10 ganger. Deretter foretas 10 registreringer på samme sted og pasienten skal nå angi når han føler kulde. Termovens overflate vil nå få gradvis lavere temperatur. Samme prosedyre ble så gjentatt på testpersonens høyre lår. Termoven ble da plassert lateralt midt på låret. Dersom pasienten følte varmesmerte eller kuldesmerte ble dette angitt.

Etter at målingene var utført tegnet datamaskinen resultatene opp i to ulike kurver for hver testperson, en for lår og en for legg. Eksempel på dette sees i figur 2. Til sammenligning viser figur 3 resultatene fra en polynevropatipasient. Det ble beregnet middelvei og standarddeviasjon for varme og kuldepersepsjon på de to ulike målestedene. Limen er forskjellen mellom middelveien av pasientens varmeterskel og pasientens kuldeterskel, denne ble også beregnet. Et eget dataprogram for termotest (Senselab) ble brukt for utskrift av primærdataene. Statistisk analyse på resultatene ble så utført ved hjelp av Statview 4.0 (deskriptiv statistikk, uparret og parret t-test, enkel regresjon).

Vårt materiale av friske frivillige forsøkspersoner består av 59, hvorav 40 var kvinner og 19 var menn. Gjennomsnittsalder var 36,0 år ($SD \pm 14.8$, variasjonsbredde 17-73). Hos kvinnene var gjennomsnittsalderen noe lavere (34.0 ± 13.9) enn hos menn (40.3 ± 16.0), men forskjellen var ikke signifikant ($p=0.13$).

Hos hver enkelt undersøkte person ble det beregnet følgende verdier:

1. VPT legg/VPT lår (varmeperspsjonsterskel for hhv legg og lår) som er antall grader over utgangstemperaturen (30 grader Celcius) hvor forsøkspersonen angir varmefølelse.

2. KPT legg/KPT lår (kuldepersepsjonsterskel for hhv legg og lår) som er antall grader under utgangstemperaturen (30 grader Celcius) hvor forsøkspersonen angir kuldefølelse.
3. Limen legg er VPT legg addert med KPT legg. Dette er et mål på hvor mange grader det er i forskjell på pasientens varme- og kuldepersepsjon.
4. Limen lår er VPT lår addert med KPT lår.

4. RESULTATER

Ved sammenligning av varmepersepsjon for legg og lår fant vi signifikant høyere gjennomsnittsverdi på leggen (VPT legg= 6.3 ± 2.7) enn på låret (VPT lår = 4.5 ± 1.9) ($p < 0.0001$). Figur 4 viser ett regresjonsplott av VPT lår mot VPT legg ($r=0,45$, $p=0,0003$). Kuldepersepsjon viste også en signifikant forskjell mellom legg og lår. KPT legg var 2.3 ± 1.5 og KPT lår 1.6 ± 1.0 ($p < 0.0001$). Figur 5 viser ett regresjonsplott av KPT lår mot KPT legg ($r=0,65$, $p=0,02$). Som en konsekvens av disse forskjellene for varme- og kuldepersepsjon på legg og lår ble det naturlig nok også funnet signifikant forskjell for limen legg og lår med hhv 8.5 ± 3.7 og 6.1 ± 2.5 ($p < 0.0001$). Figur 6 viser ett regresjonsplott av limen lår mot limen legg ($r=0,61$, $p < 0,0001$).

Vi fant ingen signifikant forskjell på kvinner og menn når vi sammenlignet gjennomsnittsverdiene for de ulike målingene.

Ved sammenligning av de ulike verdiene mot alder ble det for de fleste målinger funnet en svak men signifikant høyere terskelavstand fra utgangstemperatur med økende alder. Dette gjaldt VPT legg ($r=0,29$, $p=0,03$) (fig. 7), KPT legg ($r=0,43$, $p=0,007$) (fig.8), limen legg ($r=0,39$, $p=0,002$) (fig.9), KPT lår ($r=0,35$, $p=0,006$) (fig.10) . Limen lår og VPT lår var ikke signifikante med r -verdier på hhv $r=0,21$, ($p=0,11$) (fig.11) og $r=0,009$, ($p=0,49$) (fig.12).

5. DISKUSJON

Termotesting er en nyttig metode for diagnostisering av tynnfiber-nevropati, men må sees i sammenheng med andre typer nevrologiske og nevrofysiologiske undersøkelsesmetoder. Det er etablert en ny metodikk for biopsitaking og bestemmelse av nervefibertetthet i hud for å studere tynnfibernevropati. I de fleste tilfeller tas biopsien distalt på leggen og i sjeldnere tilfeller lateralt på låret. Det er derfor nyttig å bestemme terskel for varme og kuldepersepsjon som ledes i disse fibrene på de samme stedene.

Vi har studert persepsjonsterskler på aktuelle målesteder for biopsitaking hos 59 frivillige friske forsøkspersonene som deltok i forsøket. Vi har ikke funnet noen forskjell på gjennomsnittsverdiene for kvinner og menn slik at vi antar at samme normalmateriale vil kunne brukes hos begge kjønn. Også andre undersøkelser har vist dette (6, 18, 19, 20, 21, 22, 23). Vårt normalmateriale er imidlertid begrenset både i antall og når det gjelder alders- og kjønnsfordeling. For å kunne bruke disse verdiene er man også avhengig av å kunne utføre termotesten under de samme fysiske forutsetninger som forelå i vårt testlaboratorie. Flere forfattere har publisert sine normative data (6, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17) og det har vist seg at forskjeller i målested, hvor fort termoden endrer temperatur, termostørrelse etc kan føre til forskjellige resultater (6, 18, 19, 20, 21, 22, 23). Når det gjelder spørsmålet om det kan være kjønnsforskjeller nevnes at Mellgren og medarbeidere (Abstract, Neurology A387, 60 March 2003) nylig har vist at nervefibertettheten hos friske menn er litt, men signifikant lavere enn hos kvinner. En undersøkelse blant de ovennevnte publikasjoner (15) rapporterer også om lavere terskelverdier (d.v.s. større sensitivitet for stimulering) hos kvinner. Dette spørsmålet behøver derfor videre utforskning, men det er grunn til å anta at forskjellene er små og betyr lite i klinisk sammenheng.

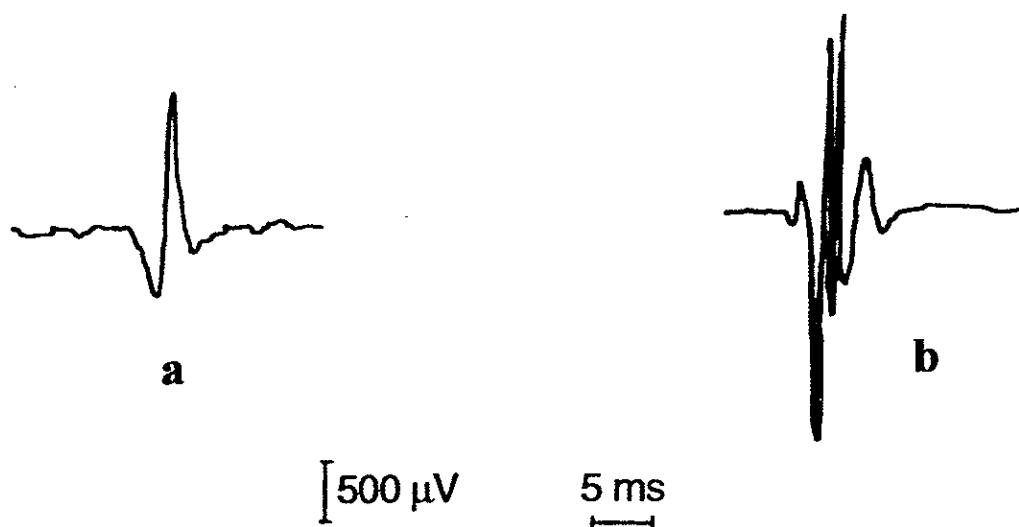
Vi har også funnet store og signifikante forskjeller ved undersøkelse av varme- og kuldepersepsjon på legg og lår. Persepsjonsterskelen for legg er høyere enn for lår. Dette viser at persepsjonsterskelen er lengdeavhengig. Dette er offest tydeligst hos pasienter med polynevropati der spesielt de lange nervefibrene er syke og har åpenbar funksjonssvikt, men er altså også til stede hos normale.

I tidligere publiserte artikler har man funnet at terskelverdi for varme og kuldepersepsjon øker noe med alderen. Dette har vi også observert i vårt materiale, men ikke så tydelig når det gjelder målingene på låret (VPT lår og limen lår viste ikke signifikant alderssammenheng). Dette kan muligens forklares ut fra at vårt materiale er lite og at gjennomsnittsalderen er forholdsvis ung, men der er også grunn til å peke på den ”normale nevrologiske prosess” som kommer med alderen og som manifesterer seg tydeligst i de lengste nervefibrene. Vi mener dette er en viktig årsak til mer aldersavhengige måleresultater distalt på leggen i forhold til proksimalt på låret.

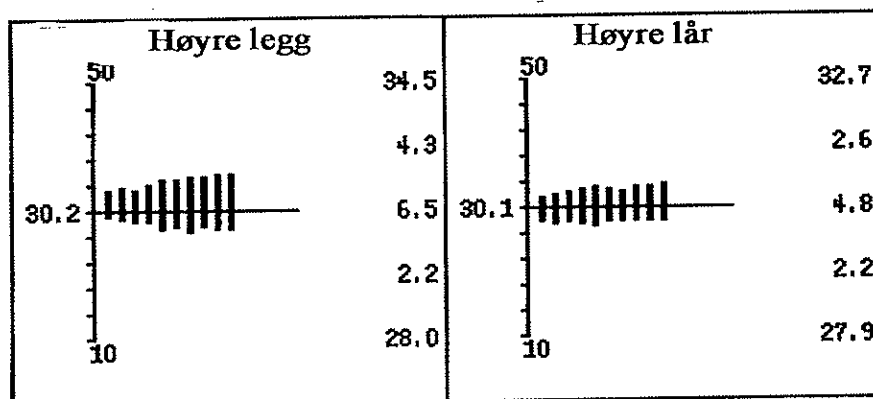
6. TABELLER/FIGURER

Tabell 1: Det perifere nervesystemet, morfologi og funksjon

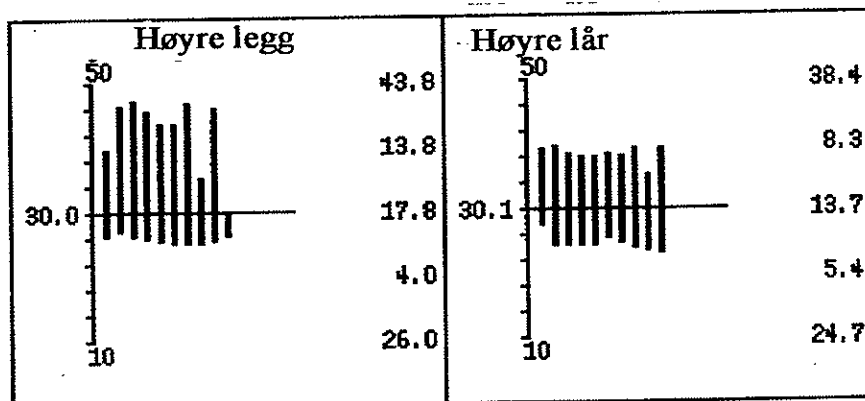
Morfologi	Funksjon
<p>Tykke myeliniserte fibre</p> <p>(50-120 m/s)</p>	<p>A_{α} Efferenter til skjelettmuskulatur (α-motoneuroner).</p> <p>Afferente fibrer fra senespolen. Vibrasjons- og proprioepsjonafferenter.</p> <p>A_{β} Afferenter fra lav terskel- mekanoreseptorer</p>
<p>Tynne myeliniserte fibre</p>	<p>A_{γ} Efferenter til muskelspolen</p> <p>A_{δ} Kuldereseptor afferenter</p> <p>B Preganglionære sympatiske afferenter</p>
<p>Tynne umyeliniserte fibre</p> <p>(0,5-2 m/s)</p>	<p>C Varmereseptor afferenter</p> <p>Nocireseptor afferenter</p> <p>Noen berøringsafferenter</p> <p>Autonome efferenter</p> <p>Autonome afferenter</p>



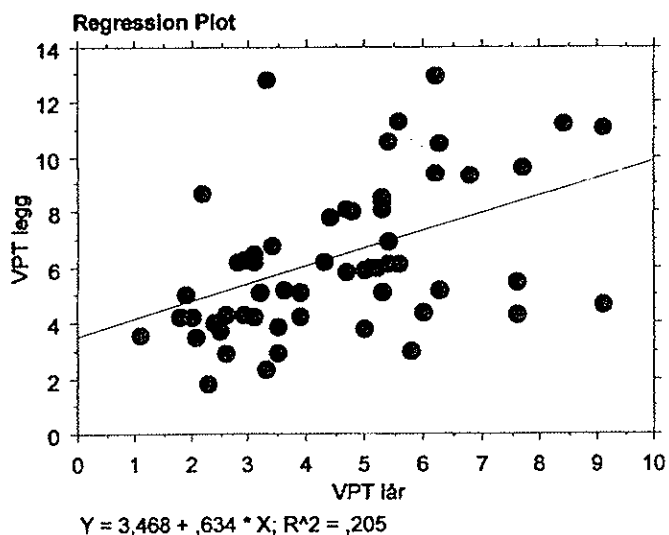
Figur 1: Eksempler på motor unit potensiële hos en frisk person (a) og hos en pasient med nevropati (b). (Etter ref. nr. 3 og med tillatelse fra forfatteren).



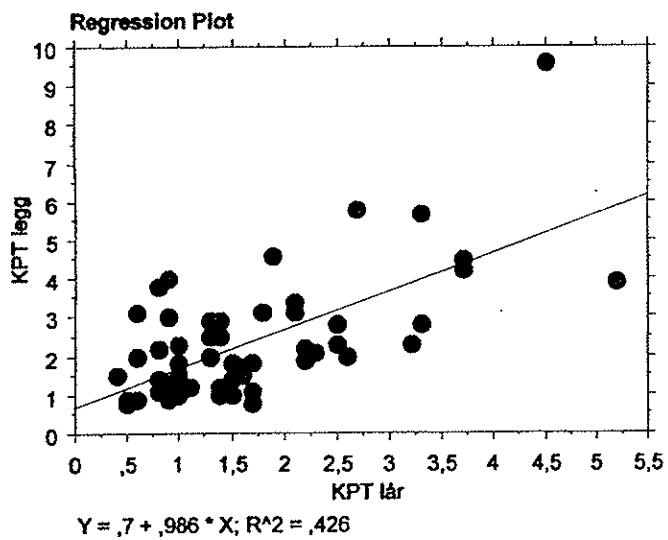
Figur 2: Utskrift av resultat fra termotesting hos frisk person



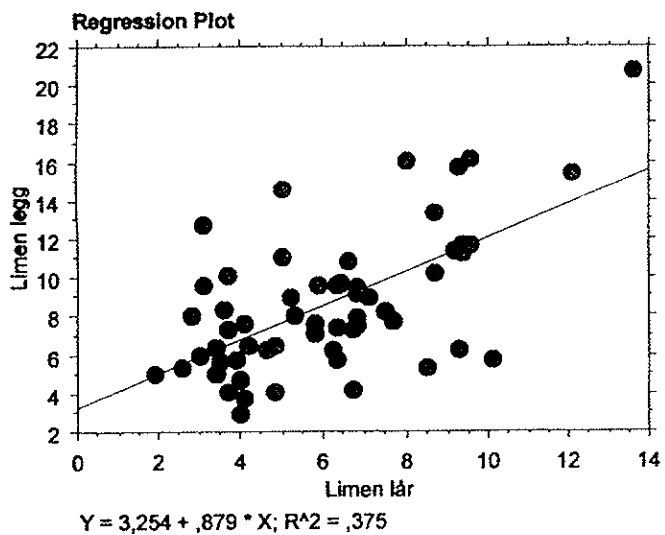
Figur 3: Utskrift av resultat fra termotesting hos pasient med tynnfiber-nevropati. Hos svært mange pasienter med perifer nevropati kan enkeltmålinger vise lavere verdier særlig når personen er usikker på når vedkommende kjenner stimulus. Man kan da enten fjerne slike verdier (for eksempel når pasienten sier "jeg trykte for tidlig"), eller hvis personen bekrefter at det for eksempel var varme som kjentes, likevel ta verdien med i gjennomsnittsberegningen.



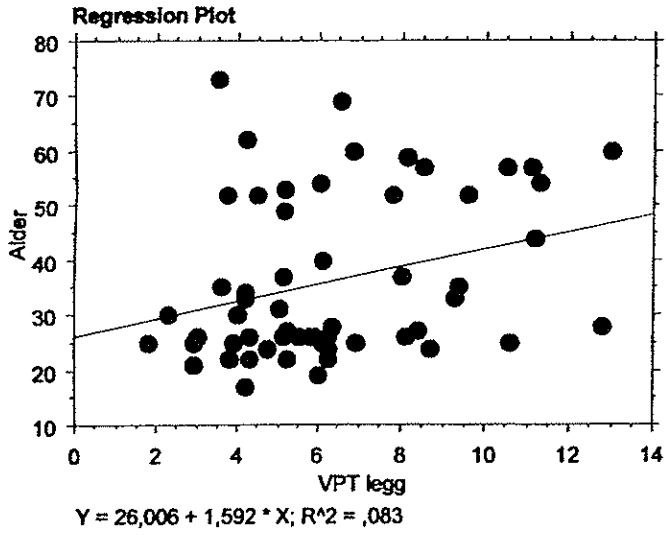
Figur 4



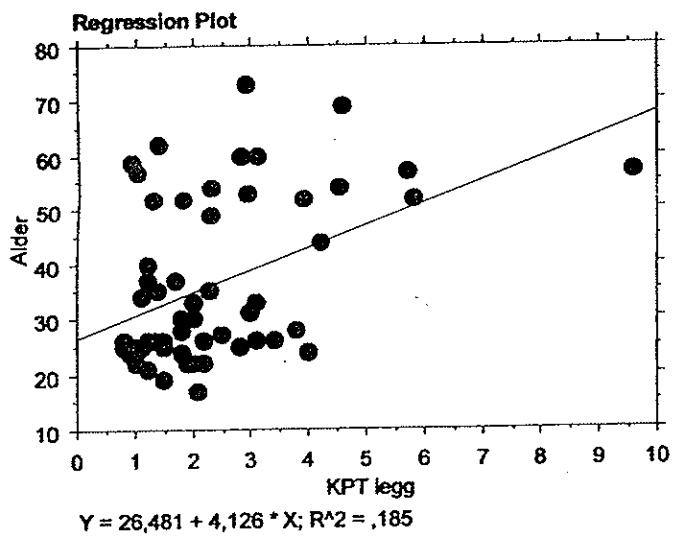
Figur 5



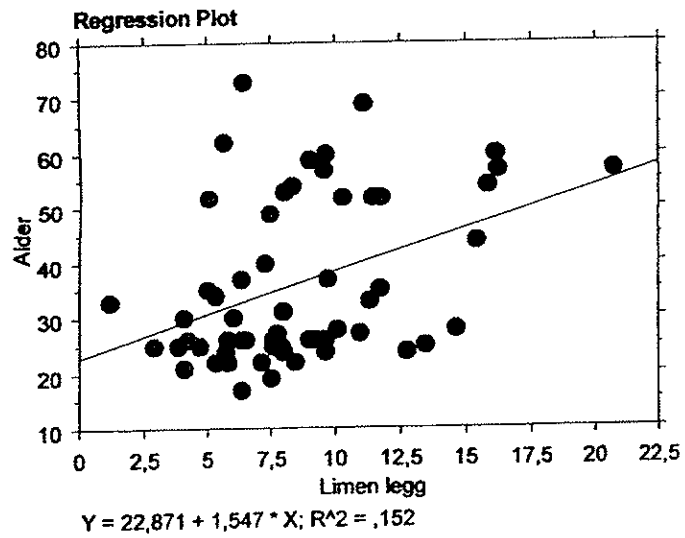
Figur 6



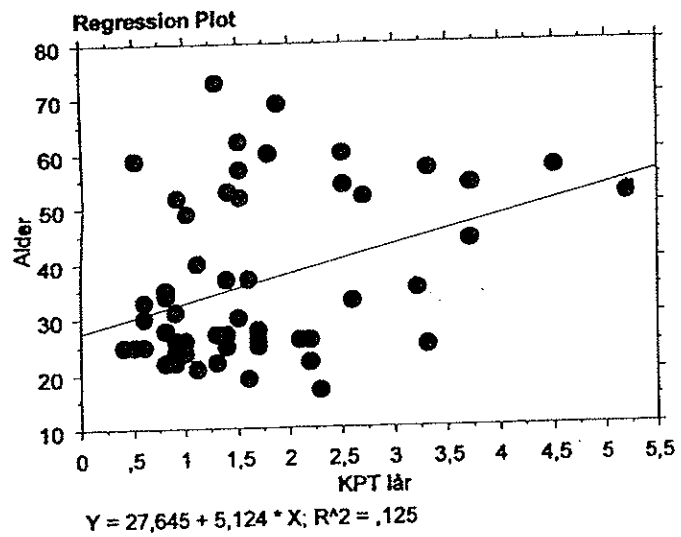
Figur 7



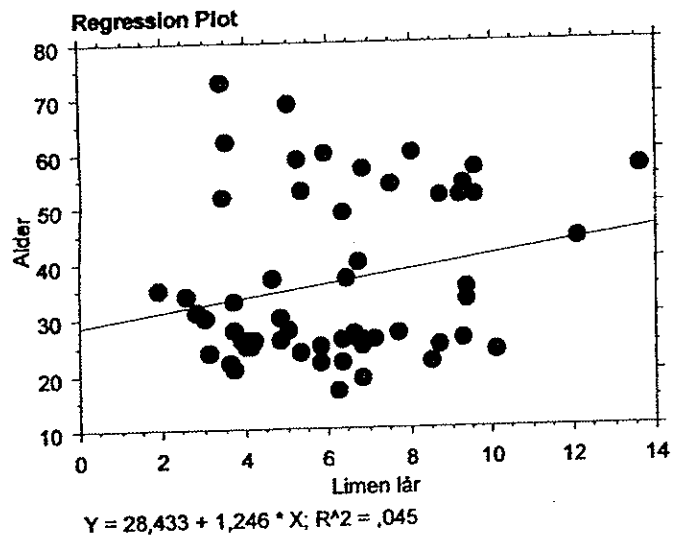
Figur 8



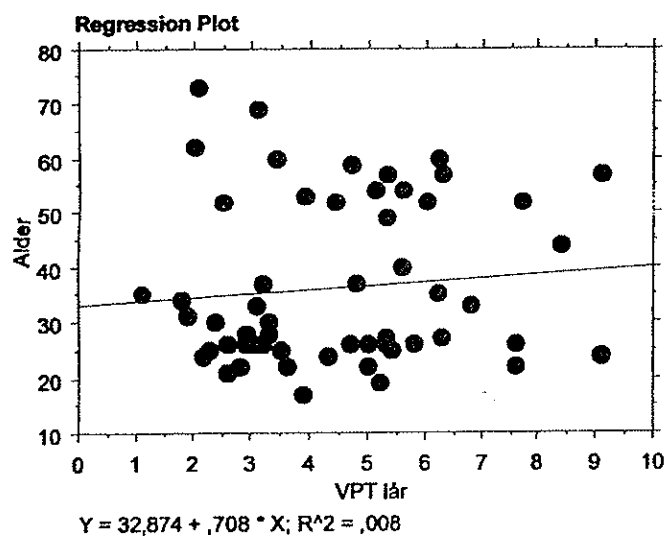
Figur 9



Figur 10



Figur 11



Figur 12

7. LITTERATURLISTE

1. Stewart JD, Low PA. Small-fiber neuropathy. I: Low PA, red. Clinical autonomic disorders, 1.utg. Boston, MN: Little, Brown, 1993: 653-66.
2. Johnsen SH, Løseth, Mellgren SI. Tynnfiberneuropati. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 1476-9.
3. Torbergsen T. Elektromyografi og nevrografi. I:Gjerstad L, Skjeldal O H, Helseth E, red. Nevrologi og nevrokirurgi. Fra barn til voksen. Nesbru: Vett og Viten, 2003: 85-90.
4. Mellgren SI, Omdal R, Fosse E, Skjesol A, Goransson L, Lindal S. Hudbiopsi for kvantifisering av intraepidermale nervefibrer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121; 2159-61.
5. Mellgren SI, Moxnes W, Lindal S, Johansen R, Solberg T. Nervebiopsi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119; 3146-9
6. M.E. Shy, MD; E.M. Frohman, MD, PhD; Y.T. So, MD, PhD; J.C. Arezzo, PhD; D.R. Cornblath, MD; M.J. Giuliani, MD; J.C. Kincaid; J.L. Ochoa, MD, PhD, DSC; G.J. Parry, MD; and L.H. Weimer, MD Quantitative sensory testing. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60: 898-904.
7. Kenshalo DR, Bergen DC. A device to measure cutaneous temperature sensitivity in humans and subhuman species. *J. Appl Physiol* 1975; 39: 1038-40.
8. Lacomis David, MD. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 26: 173-188
9. Yarnitsky David, MD. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 1997; 20: 198-204
10. Omdal R, Bekkelund SI, Mellgren SI, Husby G. C-fibre function in systemisk lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 613-17.
11. Claus D, Hiltz MJ, Hummer I, Neundorfer B, et al.: Methods of measurement of thermal thresholds. *Acta Neurol Scand* 1987; 76:288-296.

12. Doeland HJ, Naura JJP, van Zandbergen JB, van der Eerden HAM, van Dieman NJG, Bertelsmann FW, Heimanns JJ: The relationships of cold and warmih cutaneous sensation to age and gender. *Muscle Nerve* 1989; 12:712-715.
13. Dyck PJ, Zimmerman I, Gillen DA, Johnson BS, Karnes JL, O'Brien PC: Cool warm and heat pain detection thresholds:testing methods and inferences about anatomic distribution of receptors. *Neurology* 1993;43:1500-1508.
14. Kenshalo DR, Holmes CE, Wood PB: Warm and cool thresholds as a function of rate of stimulus temperature change. *Percept Psycophys* 1968;3:81-84.
15. Meh D, Denislic M: Quantitative assessment of thermal and pain sensitivity. *J Neurol Sci* 1994;127:164-169.
16. Yarnitsky D, Sprecher E, Tamir A, Zaslansky R, Hemli JA: Variance of sensory threshold measurments: discrimination of feigners from trustworthy performers. *J Neurol Sci* 1994;125:189-196.
17. Yarnitsky D, Sprecher E, Tamir A, Zaslansky R, Hemli JA: Heat pain tresholds: normative data and repeatability. *Pain* 1995; 60:329-332.
18. Croze S, Duclaux R: Thermal pain in humans: influence of the rate of stimulation. *Brain Res* 1978; 157:418-421.
19. Kojo I, Pertovaara A: The effects of stimulus area and adaption temprature on warm and heat pain thresholds in man. *Int J Neurosci* 1987;32:875-880.
20. Molinari HH, Greenspan JD, Kenshalo DR: The effects of rate of temprature change and adapting temperatureon thermal sensitivity: *Sensory Processes* 1977;1:354-362.
21. Pertovaara A, Kojo I: Influence of the rate of temprature change on thermal tresholds in man. *Exp Neurol* 1985; 87: 439-445.
22. Swerup C, Nielsen BY: Dependence of thermal tresholds in man on the rate of temperature change. *Acta Physiol Scand* 1987; 131:623-624.

23. Yarnitsky D, Ochoa JL: Warm and cold specific somatosensory systems: psychophysical thresholds, reaction times and peripheral conduction velocities. *Brain* 1991;114:1819-1826.