

ÖZEL MAKALE



Uygulama Parametresi: Distal simetrik polinöropatinin değerlendirilmesi: Otonom testler, sinir biyopsisi ve deri biyopsisinin rolü (kanıta dayalı gözden geçirme)

Amerikan Nöroloji Akademisi, Amerikan Nöromusküler ve Elektrodiagnostik Tıp Derneği ve Amerikan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Akademisi Raporu

J.D. England, MD
G.S. Gronseth, MD,
FAAN
G. Franklin, MD
G.T. Carter, MD
L.J. Kinsella, MD
J.A. Cohen, MD
A.K. Asbury, MD
K. Szigeti, MD, PhD
J.R. Lupski, MD, PhD
N. Latov, MD
R.A. Lewis, MD
P.A. Low, MD
M.A. Fisher, MD
D.N. Herrmann, MD
J.F. Howard, Jr., MD
G. Lauria, MD
R.G. Miller, MD
M. Polydefkis, MD,
MHS
A.J. Sumner, MD

Yazışma adresi ve reprint istekleri için American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116
guidelines@aan.com

ÖZET

Giriş: Distal simetrik polinöropati (DSP) nöropatinin en sık görülen şeklidir. Bu bozukluğun değerlendirilmesi standart olmadığı için, polinöropatinin değerlendirilmesinde otonom testler, sinir biyopsisi ve deri biyopsisi göz önünde bulundurularak kanıta dayalı kılavuzlar sağlamak için mevcut literatür gözden geçirildi.

Yöntemler: Polinöropati değerlendirmesindeki en iyi kanıtları tanımlamak için MEDLINE, EMBASE ve Current Contents'de 1980 ile Mart 2007 arasında yayınlamış makaleler tarandı. Makaleler dört basamaklı kanıt şemasına göre sınıflandırıldı ve öneriler kanıt seviyesine dayanarak yapıldı.

Bulgular ve Öneriler: 1) Polinöropatili hastaların değerlendirilmesinde otonom sinir sistemi işlev bozukluğunu belirlemek için otonom testler düşünülmelidir (Seviye B). Bu tip testler özellikle şüpheli otonom nöropati (Seviye B) ve distal ince lif duyuşal polinöropatinin (SFSN) (Seviye C) değerlendirmesinde düşünülmelidir. En yüksek tanısal doğruluğu elde etmek için geçerliliği yapılmış testlerden oluşan bir batarya önerilmiştir (Seviye B). 2) Sinir biyopsisi şüpheli amiloid nöropatisi, vaskülite bağlı mononöropati multipleks veya kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatinin (CIDP) atipik formları gibi bazı nöropatilerin değerlendirilmesinde genel olarak yararlı kabul edilmiştir. Ancak, DSP'de sinir biyopsisinin ne zaman yararlı olabileceğine dair bir öneri sunmak için literatür yetersizdir (Seviye U). 3) İntraepidermal sinir lifi yoğunluğunu belirlemede deri biyopsisi geçerliliği gösterilmiş bir tekniktir ve DSP tanısı, özellikle SFSN, için düşünülebilir (Seviye C). Polinöropatinin değerlendirilmesinde daha kesin kılavuzların tanımlanabilmesi için ek ileriye dönük çalışmalar gereklidir.

Neurology® 2009;72:177-184

SÖZLÜK

AAN = Amerikan Nöroloji Akademisi; **AANEM** = Amerikan Nöromusküler ve Elektrodiagnostik Tıp Akademisi; **AAPMR** = Amerikan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Akademisi; **ART** = otonom refleks testi; **BRSI** = baroreflaks sensitivite indeksi; **CASS** = bileşik otonomik etkilene puanı; **CIDP** = kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati; **DSFN** = distal ince lif nöropatisi; **DSP** = distal simetrik polinöropati; **ED** = elektrodiagnostik; **EFNS** = Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu; **HRV** = kalp hızı değişkenliği; **IAN** = idiyopatik otonom nöropati; **IENF** = intraepidermal sinir lifleri; **MSNA** = kas sempatik sinir aktivitesi; **NCS** = sinir iletim çalışmaları; **PGP9.5** = protein-geçirgen 9.5; **PN** = periferik nöropati; **PRT** = kan basıncı düzelleme zamanı; **QAE** = nicel otonom muayene; **QSART** = nicel sudomotor aksion refleks testi; **QSS** = Kalite Standartları Alt komitesi; **QST** = nicel duyuşal değerlendirme; **SFSN** = ince lif duyuşal polinöropati; **TST** = termoregulatoruvar terleme testi.

Polinöropati rölatif olarak sık bir nörolojik bozukluktur.¹ Genel yaygınlığı yaklaşık 100.000'de 2400 (%2.4) kişidir, ancak 55 yaş üstü kişilerde yaygınlığı yaklaşık 100.000'de 8000'e (%8) yükselir.^{2,3} Polinöropatinin birçok etiyojisi olduğu için değer-

lendirilmesi ve yönetiminde mantıklı bir klinik yaklaşım gerekir.

Bu uygulama parametresi talep edilmiş değerlendirme ve bilirkişilerin değerlendirdiği literatürün incelenmesine dayanarak distal simetrik polinöropatinin (DSP) değerlendiril-

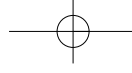
www.neurology.org'da Aralık 3, 2008'de baskı öncesi e-Pub olarak görünmektedir.

Eş zamanlı olarak *PM&R* ve *Muscle & Nerve*'de yayınlanmıştır.

Yazarların bağlı oldukları yerler makalenin sonunda sıralanmıştır.

AAN Görev Belgesi, Kanıt sınıflandırması, Önerilerin Sınıflandırılması ve Çıkar Çatışması Belgesi (ek e-1'den e-4'e kadar), yanı sıra kaynaklar e1- e16, ek veri olarak *Neurology* Ağdoku sayfası *www.neurology.org* 'da verilmiştir. Kalite Standartları Alt Komitesi tarafından 10 Kasım 2007; AAN Uygulama Komitesi tarafından 30 Ocak 2008; Nöromusküler Kılavuzlar Idare Komitesi tarafından 22 Nisan 2008; AAN Yöneticiler Kurulu tarafından Ağustos 20, 2008; AANEM Yöneticiler Kurulu tarafından 1 Mayıs 2008 ve AAPMR Idareciler Kurulu tarafından 7 Nisan 2008'de onaylanmıştır.

Beyan: Yazar açıklamaları makalenin sonunda verilmiştir.



mesinde öneriler sunar. Veri hekimlere polinöropatinin değerlendirilmesinde otonom testler, sinir biyopsisi ve deri biyopsisinin rolünü dikkate alarak kanıta dayalı kılavuzlar sunmak için geliştirilmiştir. DSP tanısı klinik belirtiler, bulgular ve daha önceki vaka tanımında ana hatları verilen elektrodiagnostik ölçütlerin bileşkesine dayanmalıdır.¹ Ayrıntılar için Amaç Tanımına bakınız (*Neurology*[®] www.neurology.org ağdoku sayfasında ek e-1).

UZMAN HEYETİNİN OLUŞTURULMASI Polinöropati Çalışma Kolu Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN), Amerikan Nöromuskuler ve Elektrodiagnostik Tıp Akademisi (AANEM) ve Amerikan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Akademisi'nin (AAPMR) temsilcisi 19 hekimden oluşturuldu. Çalışma kolunun tüm üyeleri polinöropati alanında oldukça fazla deneyim ve bilgiye sahipti. Ek olarak, dört üyenin kanıta dayalı yöntem ve uygulama verisi geliştirilmesinde de uzmanlığı vardı. İkiisi hala (J.D.E., G.F.) ve ikisi de daha önceden (G.S.G., R.G.M.) AAN'nin Kalite Standartları Alt Komitesi'nin üyesidir. Çalışma kolu DSP'nin değerlendirilmesi ile ilgili bir klinik sorular takımı geliştirdi ve bu soruları ele alan alt komite oluşturuldu.

İNCELEME SÜRECİNİN TANIMI Literatür taraması OVID MEDLINE (1966 ile Mart 2007), OVID Excerpta Medica (EMBASE; 1980 ile Mart 2007) ve OVID Current Contents'i (2000 ile Mart 2007) kapsıyordu. Arama sadece insanlarda ve tüm dillerdeki makaleleri içerdi. Seçilen arama terimleri periferik nöropati, polinöropati ve distal simetrik polinöropatidydi. Bu terimler tanı, elektrofizyoloji, otonom testler, sinir biyopsisi ve deri biyopsisi terimleriyle çapraz referanslandı.

Panel uzmanlarından ilk arama yönteminde gözden kaçan ek makaleleri belirlemeleri istendi. Ayrıca, seçilen makalelerin kaynakça dizini olası ilişkili makaleler için gözden geçirildi.

Komite üyelerinin alt grupları özgün aramada belirlenen makalelerin başlık ve özetlerini gözden geçirdi ve polinöropati değerlendirmesi ile ilişkili olanları seçti. Herhangi bir panel üyesinin ilgili bulunduğu makaleler de elde edildi.

Her bir olası ilgili makale en az üç panel üyesi tarafından incelendi. Her bir değerlendirici tanısal test kanıt sınıflandırması şeması kullanarak her bir makaleyi hata riski açısından derecelendirdi (ek e-2). Bu şemada, Sınıf I derecesini elde eden makaleler en düşük hata riskine sahip olanlar olarak değerlendirildi

ve Sınıf IV derecesini elde eden makaleler en yüksek hata riskine sahip olanlar olarak değerlendirildi. Değerlendiriciler arasında makalelerin derecelendirilmesi ile ilgili uyuşmazlık tartışılarak çözümlendi. Son karar tüm heyet tarafından belirlendi. Tavsiye gücünün belirlenmesinde AAN yöntemi kullanıldı (ek e-3).

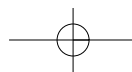
QSS (AAN; ek 1), Uygulama Konuları Değerlendirme Heyeti (AANEM; ek 2) ve Uygulama Kılavuzları Komitesi (AAPMR; ek 3) makalenin taslağını gözden geçirip onayladı. Taslak daha sonra daha ileri inceleme için AAN, AANEM ve AAPMR üyelerine ve sonra da birliktelik için *Neurology*[®] gönderildi. AAN, AANEM ve AAPMR kurulları makalenin son halini değerlendirdi ve onayladı. Değerlendirme sürecinin her bir basamağında, başka değerlendiricilerin önerileri bariz bir şekilde ele alındı. Uygun olduğunda, uzman heyeti belgede değişiklikler yaptı.

KANITLARIN İNCELENMESİ Araştırmada özetleri ile birlikte 1045 kaynak bulundu. Başlıklar ve özetler değerlendirildikten sonra, 106 makale gözden geçirildi ve sınıflandırıldı.

Polinöropatinin değerlendirilmesinde klinik otonomik testlerin rolü. Otonomik sinir sistemi işlev bozukluğu birkaç fenotipte gelişir. Diyabetteki DSP gibi genel polinöropatinin bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir. Bu tip polinöropatiler genellikle nöropatik belirtiler, azalmış veya kayıp aşıl refleksi, azalmış distal duyu, distal kas güçsüzlüğü veya atrofi, anormal sinir iletim çalışmalarının (NCS) bileşimiyle tanı alır.¹ Bu belirtilerin çoğu "kalın lif" duysal ve motor tutulumun kanıtını oluşturur. Bununla birlikte, otonom sinir sistemi tutulumu DSP'yi düşündüren bulgularlar da olabilir. Otonom tutulumlu DSP'de en sık görülen klinik bulgular terleme ve ayakta dolaşım dengesizliği bozukluklarıdır.^{1,3}

İkinci bir fenotip, otonom sinirlerin somatik sinirlere göre oransız bir şekilde tutulduğu amiloidoz ve otoimmün nöropati örneğindeki otonom nöropatidir.⁴ Bu nöropatilerde, otonom lifler tek başına etkilenebilir ve tutulumları somatik lif tutulumundan önce olabilir.⁵

Bir üçüncü rölatif olarak yaygın fenotip, sıklıkla allodini ve bazen eritromelaljinin (kızarmış, sıcak ve ağrılı cilt) eşlik ettiği, ayakları etkileyen yanıcı ağrı ile kendini gösteren distal ince lif duysal polinöropatidir (SFSN). İnce lif polinöropatide otonom ve somatik C liflerinin tutulumu genellikle eş zamanlıdır.⁵



Tablo	Otonom testler için kanıt şeması											
Kaynak	Yıl	Hedef bozukluk	Kestirimi	Referans standardı	Vakalar	Kontroller	Desen	Spektrum	Maskelenme	Sınıf	Duyar	Özgül
17	1992	Distal ince lif nöropatisi	QSART, QST, HRV	Nörolojik muayene ve ED	40	129	Geriyeye dönük derleme	N	N	III	%80	%72
6	1992	Diyabetik PN	QAE	ED	380	357*	Eşzamanlı karşılaştırılmalı	B	Maskesiz/bağımsız	II	QAE: %97	>%90
7	1997	PN, Parkinson, multisistem atrofi	QSART	Eski ölçekler	18	557	Eşzamanlı karşılaştırılmalı	B	Maskesiz/bağımsız	II	>%90	>%90
18	1999	Periferik (ince lif) nöropati	QSART, QST, klinik belirtiler	ED	138	357* (Dr. Low'a göre)	Eşzamanlı karşılaştırılmalı	B	Maskesiz/bağımsız	III	QSART: %80; QST: %67	%93
19	2001	Ağrılı nöropati	QSART, ART, CASS	Klinik değerlendirme	126	357* (Dr. Low'a göre)	Karşılaştırılmalı	N	N	III	ART: %93; QSART: %73	%94
9	1993	Diyabetik PN	CASS	ED ve standart klinik muayene	78	350	Eşzamanlı karşılaştırılmalı	N	Maskesiz/bağımsız	II	>%90	>%90
13	2007	Adrenerjik otonom yetmezlik	BRSI	MSNA	84	29	Eşzamanlı karşılaştırılmalı	B	Maskesiz/bağımsız	II	%86	>%90
12	2005	Multisistem atrofi, PN	PRT, CASS	Klinik muayene	162	32	Eşzamanlı karşılaştırılmalı	B	Maskesiz/bağımsız	II	>%90	>%90
5	2004	DSFN, PN, DN, IAN	CASS	Nörolojik muayene	11	38	Eşzamanlı karşılaştırılmalı	N	Maskesiz/bağımsız	III	%95	%90

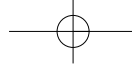
QSART = Nicel sudomotor aksion refleks testi; QST = nicel duyuusal test; HRV = kalp hızı değişkenliği; ED = elektrodüzyanoz; PN = periferik nöropati; QAE = nicel otonom muayene; ART = otonom refleks testi; CASS = bileşik otonomik etkilene puanı; BRSI = barorefleks sensitivite indeksi; MSNA = kas sempatik sinir aktivitesi; PRT = kan basıncı düzelleme zamanı; DSFN = distal ince lif nöropatisi; DN = diyabetik nöropati; IAN = idiyopatik otonom nöropati.

Polinöropatinin değerlendirilmesinde klinik otonomik testlerin faydası nedir ve hangi testlerin duyarlılık ve özgüllüğü en yüksektir? Mevcut otonomik testler kardiyovagal, adrenerjik ve postgangliyonik sudomotor işlev indeksleri sağlar. Aslında, parasempatik ve sempatik otonom işlev indeksleri sağlarlar. Kalp hızı değişkenliği testi kardiyovagal işlevi değerlendirmede basit ve güvenilir bir testtir. Diyabetik polinöropati varlığını NCS ile hemen hemen aynı duyarlılıkta saptar (Sınıf II).⁶ Önerilen yaş kontrollü değerler kullanıldığında parasempatik bozuklukları saptamadaki özgüllüğü yüksektir (%97.5) (Sınıf II).⁷ İçsel kalp hastalıkları bu test sonuçlarını etkiler ve yorumlarken bu olasılık düşünülmelidir.

Kardiyovagal işlev zaman ve sıklık alanlarında farklı indeksler kullanılarak değerlendirilebilir.⁸ Bir yöntemin diğerinden daha iyi olduğunu veya çoklu indekslerin kullanımının üstünlük sağladığına dair zorlayıcı kanıtlar yoktur. En yaygın kullanılan kardiyovagal işlev testi derin solunumla kalp hızı değişkenliğidir ve özgüllüğü yaklaşık %80'dir (Sınıf II).⁹

Barorefleksin vagal bileşeni kan basıncında (KB) oluşturulan değişikliklerle kalp periyot cevabının nicelendirilmesiyle değerlendirilebilir. İyi çalışılmış bir test değiştirilmiş Oxford yöntemidir.¹⁰ Test arteriyel KB'deki artış veya düşmeye kalp periyot cevaplarını değerlendirmeyi içerir. Artan dozlarda IV fenilefrin ile artış ve nitroprusid ile düşüş oluşturulur. Barorefleks duyarlılığı kalp periyodu ile KB ilişkisi eğrisi ile tanımlanır. Doğrusallık gereklidir ($R > 0.85$). Bu testin üstünlüğü vagal barorefleks duyarlılığını değerlendirmesidir, ancak sakıncası girişimsel olması ve yaygın olarak uygulanmamasıdır. Buna yakın bir yöntem kalp periyodu değişimleri Valsalva manevrası ile oluşturulan KB değişiklikleri ile ilişkilendirilerek elde edilebilir.¹¹ Girişimsel ve girişimsel olmayan barorefleks işlev testlerinin özgüllük ve duyarlılığı yüksektir; ancak bu testlerin önemi mevcut kardiyovagal işlev testlerine sadece ek bulgu olarak düşünüldüğü için bu testler nöropati çalışmasında genellikle kullanılmamaktadır (Sınıf II).^{4,9,12,13}

Termoreglatuar terleme testi (TST) sudomotor işlevde terlemeye maruziyetle rengi değişen indikatör bir maddenin kullanıldığı duyarlı bir testtir.^{14,15} Test sonuçları anhidrotik cilt yüzeyi yüzdesi hesaplanarak kısmen nicelendirilebilir. Test sıkıcı, kirli ve zaman alıcı olduğu için rutin olarak uygulanmamaktadır. Ek olarak, TST postgangliyonik, pregangliyonik ve santral lezyonları birbirinden ayırmaz.^{4,15} Sudomotor işle-



vin en nicel testi nicel sudomotor akson refleksi testidir (QSART).¹⁶ QSART postgangliyonik sempatik sudomotor akson boyunca önce antidromik sonra ortodromik ilerleyen uyarılarla yürütülür. QSART distal sudomotor kaybı %75–90 duyarlıkla saptayabilir (Sınıf III).^{7,17-19} Bazı çalışmalar QSART'nin birçok polinöropati tipinde sudomotor bozuklukları yüksek duyarlık ve özgüllükle saptayabileceğini göstermiştir (Sınıf II ve III).^{4-7,16,17,19-21} Üç Sınıf III çalışmasında, QSART'nin distal ince lif polinöropatisini >%75 duyarlıkla saptayabileceği gösterilmiştir.¹⁷⁻¹⁹

Lazer Doppler akımmetre kullanılarak deri kan akımının izlenmesiyle değerlendirilen deri vazomotor refleksi iyi bir şekilde çalışmamıştır. Bu tekniği kullanan bir Sınıf III çalışmasındaki sınırlı veri kabul edilemeyecek kadar büyük bir değişim katsayısı göstermiştir.²²

Otonom testlerle ilgili Sınıf II ve III çalışmalarının incelenmesi, otonom refleks izleme testlerinin bileşiminin tek bir modalitedeki yöntemlere göre oldukça üstün olduğunu gösterir (tablo). QSART, ortostatik kan basıncı, eğime kalp hızı cevabı, derin solumaya kalp hızı cevabı, Valsalva oranı, Valsalva manevrası, eğim ve derin solumunun II ve IV. fazlarındaki atım-atım kan basıncı ölçümlerini kapsayan bileşik otonomik etkilenme puanı (CASS) otonom işlevi değerlendiren, yararlı 10 puanlık bir ölçektir (Sınıf II).^{4,9} Yaklaşık olarak eşit sayıda multipl sistem atrofisi, Parkinson hastalığı, otonom nöropati ve idiyopatik periferik nöropatili hasta seçilerek yapılan otonom yetmezliğin derecelendirildiği 78 kişilik bir çalışmada, bu testlerin bileşimi girişimsel olmayan, duyarlı, özgül ve otonom fonksiyon bozukluğu derecesini evrelendirmede yinelenebilir bir yöntem sunar (Sınıf II).⁹

Sonuçlar. Polinöropatide otonom sinir sistemi tutulumunu belgelendirmek için faydalıdır (Sınıf II ve III). Özgüllük ve duyarlık her bir teste göre değişir. Otonom fonksiyon bozukluğu belgelendirmede CASS'deki otonom refleks izleme testleri bileşiminin kullanılması muhtemelen en yüksek duyarlık ve özgüllüğü sağlar (Sınıf II).

Öneriler. Otonom testler, polinöropatili hastalarda otonom sinir sistemi tutulumunu belgelendirmek için düşünülmelidir (Seviye B). Otonom testler otonom nöropatiden şüphelenilen hastaların (Seviye B) ve distal SFSN'den şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde düşünülmelidir (Seviye C). En yüksek tanısal doğruluğu elde etmek için CASS'deki otonom refleks izleme testleri bileşimi uygulanmalıdır (Seviye B).

Polinöropatinin değerlendirilmesinde sinir biyopsisinin rolü. Sinir biyopsisi vaskülit, sarkoidoz, CIDP gibi inflamatuvar hastalıklar, lepra gibi infeksiyöz hastalıklar ya da tümör veya amiloidoz gibi infiltratif hastalıkların tanısında genellikle faydalı kabul edilir.³ Sinir biyopsisi en çok mononöropati multipleks veya şüpheli vaskülitte değerlidir. Yukarıda belirtilen hastalıkların bazen DSP şeklinde gösterimi olmasına rağmen, DSP'nin değerlendirilmesinde sinir biyopsisinin rolünü araştıran çalışma yoktur.

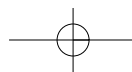
Distal simetrik polinöropatinin etiyolojisini belirlemede sinir biyopsisi ne kadar faydalıdır? İlgili olduğu düşünülen 50 makaleden hiçbiri Sınıf IV üzerinde bir evreye erişmedi. Makalelerin çoğunda sinir biyopsisini düşündüren klinik şüpheler ve özel hastalıkların sinir biyopsisi bulguları tartışılmıştı.²³⁻³⁴ Makalelerin hiçbiri DSP değerlendirilmesinde sinir biyopsisinin ne zaman yapılmasına gerektiğine dair bir yol göstermiyordu.

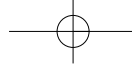
Sonuçlar. DSP'nin değerlendirilmesinde sinir biyopsisinin rolünü destekleyecek veya çürütecek bir kanıt yoktur (Sınıf IV).

Öneriler. DSP'nin etiyolojisini belirlemede sinir biyopsisinin rolü ile ilgili bir öneri yapılamaz (Seviye U).

Polinöropatinin değerlendirilmesinde deri biyopsisinin rolü. Deri biyopsisi polinöropatili hastaların değerlendirilmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan teknikte bacadan 3 mm'lik bir delgi deri biyopsisi yapılır. Mikrotomla kesitler alındıktan sonra, doku anti-protein gen ürünü 9.5 (PGP 9.5) antikorları ile immün boyama yapılır ve immünohistokimyasal ve immünofloresan tekniklerle incelenir. Bu boyama intraepidermal sinir liflerinin (IENF) saptanması ve sayılmasına olanak sağlar. PGP 9.5 immünohistokimyası normal kontrol ve DSP'li hastalarda iyi bir gözlemci ve gözlemciler arası güvenilirlik ile IENF yoğunluğunun saptanmasında güvenilir bir yöntemdir.³⁵⁻³⁸

Mart 2005'de, Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu (EFNS) periferik nöropatide deri biyopsisinin kullanımına dair bir kılavuz yayınladı.³⁵ Bu ayrıntılı derleme deri biyopsisinin teknik yönleri yanı sıra normatif veriler ve diğer klinik, fizyolojik ve patolojik yöntemlerle bağıntısı üzerinde odaklanmıştır. EFNS deri biyopsisinin IENF yoğunluğunun saptanmasında sağlam, geçerli ve güvenilir bir teknik olduğu sonucuna varmıştır. Ana sonuç deri biyopsisinin (IENF yoğunluğu) polinöropatili hastaları (ince lif nöropatisi dahil) normal kontrollerden ayırt etmede tanısal olarak etkin olduğudur. EFNS kılavuzu aynı zamanda distal simetrik polinöropatinin bir ölçütü olarak aksomal şişme gibi IENF morfolojik değişiklikleri ile





ilgili literatürü de gözden geçirmiştir.^{35,39,40} EFNS aksonal şişmenin polinöropatinin ilerlemesinin bir öngörücüsü olduğu sonucuna varmıştır, ancak bu bulgunun tanısal kesinliğini belirlemek için daha ileri çalışmalara gerek vardır.³⁵

Polinöropatinin değerlendirilmesinde deri biyopsisi tanısal doğruluğunun faydası nedir? Belirtisi olmayan normal kontrolleri polinöropati hastalarından ayırt etmesinden öte, EFNS kılavuzu tarafından ele alınmayan bir klinik soru belirtisi olan polinöropatili hastaları belirtisi olmayan polinöropati hastalarından ayırt etmede deri biyopsisinin tanısal doğruluğudur. Mesela, ağrılı ayağı olan hastalarda, deri biyopsisi polinöropatili hastaları diğer ağrılı ayağa neden olan tabloların olduğu hastalardan doğru bir şekilde ayırabilir mi?

Bu farklı soruyu değerlendirmek için Polinöropati Çalışma Kolunun bir alt grubu (J.D.E., R.A.L.,D.H., G.L., M.P. ve G.S.G.) DSP ve DSP'nin SFSN formunda deri biyopsisinin tanısal doğruluğu için literatürü bağımsız şekilde gözden geçirdi. Değerlendirmeye alınabilmesi için polinöropatisi olan ve olmayan hastalarda IENF yoğunluğunu saptayan çalışmalara gereksinim vardı. Ayrıca, çalışma verilerinin polinöropatide cilt biyopsisinin duyarlılık ve özgüllüğünün hesaplanmasına olanak sağlayacak şekilde sunulmuş olması gerekiyordu.

Çalışmaya dahil etme ölçütlerini dokuz çalışma karşılıyordu.^{36,39-40,e1-e6} Birisi bilateral ağrılı ayağı ve normal gücü olan hastalarla yapılan ileriye dönük kohort araştırmasıydı, ancak deri biyopsisi sadece normal NCS olanlarda yapılmıştı.^{e1} Azalmış IENF yoğunluğu ve normal NCS olan hastalarda ağrılı ince lif nöropatisi olduğu varsayılmıştır. Bununla birlikte, çalışma IENF yoğunluğu sonuçlarını ince lif nöropatisi varlığını doğrulayacak bağımsız standart referanslarla karşılaştırmamıştır. Bu nedenle, polinöropatide deri biyopsisinin tanısal doğruluğunu saptama amacıyla, bu çalışma Sınıf IV olarak evrenlenmiştir. Diğer çalışmalar vaka-kontrol deseninde yapılmıştır.^{36,39,40,e2-e6} Bu çalışmalarda, araştırmacılar polinöropatisi belirlenmiş hastalar ve normal kontrollerde deri biyopsisi uygulamışlardır. Hiçbir çalışmada polinöropati ile karışabilecek alt ekstremite ağrısı veya duyuşal şikayetleri olan hastalar alınmamıştır. Bu nedenle çalışmaların hepsinde olası görüngen hatası vardır. Tanısal doğruluk çalışmalarında kanıt sınıflandırması şemasını izleyerek, bu çalışmaların hepsi Sınıf III olarak derecelendirilmiştir.

Vaka-kontrol çalışmalarının hepsi kontrollerle karşılaştırıldığında polinöropatili hastalarda IENF yoğunluğunda belirgin bir azalma göstermiştir.^{36,39,40,e2-e6} Polinöropati tanısında azalmış IENF yoğunluğunun duyarlılığı orta ile iyi arasındaydı (aralık %45 ile 90). Polinöropati yokluğun-

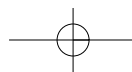
da IENF yoğunluğunun özgüllüğü çok iyiydi (aralık %95 ile 97). Öyleyse, azalmış IENF yoğunluğu olmaması (klinik izlenimin standart tanısal referans olarak kullanımıyla) polinöropatiyi "dışlattırmaz", ancak azalmış IENF yoğunluğu varlığı polinöropati olasılığını önemli derecede artırır.

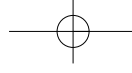
IENF değerlendirmesinin özellikle çarpıcı olduğu DSP şekli şu nedenlerle SFSN'dir: 1) IENF SFSN'de baskın olarak etkilendiği düşünülen somatik miyelinsiz C liflerinin sinir sonlanmalarıdır. 2) SFSN'de çoğu tanımlama ile kalın lif işlevleri (NCS gibi) nesnel ölçütleri normal olduğundan ince lif duyuşal sinirlerin direkt nesnel ölçütü yoktur.^{e7} 3) İnce lif duyuşal işlev bozukluğu (karıncalanma, uyusukluk ve nöropatik ağrı gibi) belirtileri ile ancak daha az oranda nesnel belirtilerle başvuran klinik olarak SFSN şüphelenilen hastalarda SFSN'yi tanımak ve duyuşal şikayetlerin nörolojik olmayan nedenlerinden ayırt etmek güç olabilir.^{e7}

SFSN tanısında geçerliliği yapılmış nesnel altın standart olmadığı için, yazarlar patolojik lezyon mu (deri biyopsisinde ince duyuşal lif patolojisi) geçerli tanısal standart olmalı yoksa SFSN klinik izlenimi mi bağımsız referans standart olmalı diye düşünmektedir. Bu değişken için, SFSN saptanmasında IENF yoğunluğunun özgüllük ve duyarlılığının hesaplanmasında klinik SFSN izlenimi bağımsız referans standart olarak benimsenmiştir.

SFSN değerlendirmesinde IENF yoğunluğu tanısal doğruluğunu değerlendirmek için, literatür klinik olarak SFNS şüphelenilen bireyler (NCS'nin normal olması, DSP belirtileri veya belirti ve bulguları) ve kontrollerde IENF yoğunluğunu değerlendiren ve klinik olarak kesin SFSN için IENF yoğunluğunun tanısal doğruluğunun belirlenebileceği çalışmalar için gözden geçirildi. Dört Sınıf III çalışması bu ölçütleri karşıladı.^{e6,e8-e10} NCS'nin normal olduğu DSP'de ayak bileğinde IENF yoğunluğu değerlendirmesinin duyarlılığı %58 (SFNS belirtisi olan ama bulgusu olmayan bireyler için %20; SFNS belirti ve bulgusu olan bireyler için %100),^{e8} %90^{e6} ve %24^{e9} idi. Bu çalışmalarda testin özgüllüğü %95 ile %97.5 arasında değişmiştir.^{e6,e8,e9} SFSN belirtileri gösteren ve ayakta iğne batması muayenesi anormal olan, ama aşıl refleksleri, vibrasyon hassasiyeti ve NCS'leri normal olan ve ayak dorsalinde IENF yoğunluğu <8 lif/mm olan hastalarla yapılan bir diğer vaka-kontrol çalışmasında SFSN tanısı için duyarlılık %88, özgüllük %91, pozitif öngörü değeri 0.9 ve negatif kestirim değeri 0.83 bulunmuştur.^{e10}

Sonuçlar. PGP 9.5 immünohistokimyası kullanılarak yapılan IENF yoğunluk değerlendirmesi ince lif duyuşal patolojisinin geçerli, yinelenebilir bir imlecidir. IENF yoğunluk değerlendirmesi ile deri biyopsisi polinöropatiden şüphelenilen belir-





tileri olan hastalarda SFSN dahil DSP'nin saptanmasında muhtemelen faydalıdır (Sınıf III).

Öneriler. Polinöropatiden şüphelenilen belirtileri olan hastalarda, deri biyopsisi polinöropati varlığını, özellikle SFSN, göstermek için düşünülebilir. (Seviye C)

GELECEKTEKİ ARAŞTIRMALAR İÇİN ÖNERİLER Bu ayrıntılı derleme polinöropati değerlendirilmesinde mevcut yaklaşımlardaki bazı zayıflıkları ortaya koyar ve araştırma fırsatlarına dikkat çeker.

- Otonom testler. Otonom testler polinöropatide otonom sistem işlev bozukluğunu yüksek derecede doğrulukla belgelendirebilir. Bu özellikle ince lif polinöropatisi ve otonom nöropatiler için uygundur. Otonomik bozuklukların belgelendirilmesinin polinöropati değerlendirme ve tedavisinin geliştirilmesinde önemli olup olmadığını belirlemek için araştırmalar gereklidir. QSART gibi özgül testler ince lif (sudomotor akson gibi) kaybını yüksek derecede duyarlılıkla belgelendirebilir, testi ince lif polinöropatisi tanısını doğrulamakta faydalı kılabilir. IENF yoğunluğunun saptandığı deri biyopsisi de ince lif kaybını belgelendirdiğinden, iki tekniği karşılaştıracak ve bağınıtlandıracak çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Sinir biyopsisi. DSP değerlendirmesinde sinir biyopsisi çalışmaları yoktur. İyi kurgulanmış ileriye dönük çalışmaların sonucunu öğrenmek faydalı olsa da, bu tip çalışmaların yapılması pek mümkün değildir.
- Deri biyopsisi. IENF yoğunluğunun saptandığı deri biyopsisi ince lif kaybının belgelendirilmesinde yararı kanıtlanmış bir tekniktir. Bu teknik farklı tipteki nöropatilerin değerlendirilmesinde eşsiz bir fırsat sunar. Şüpheli polinöropatisi, özellikle SFSN, olan hastaları periferik nöropati ile ilişkisiz duysal şikayetleri veya ağrısı olan hastalardan ayırt etmede deri biyopsisinin tanısallık doğruluğunu tanımlamak için ileri çalışmalara gerek vardır. Alt ekstremitte ağrı veya duysal şikayetleri olan hastalarda SFSN'yi saptamada IENF yoğunluk ölçümünün özgüllük, duyarlılık ve öngörü değerlerini belirlemek için uygun "diğer hastalık" kontrollerinin olduğu ileriye dönük çalışmalar yapılmalıdır. Bu tip çalışmalarda SFSN tanısı için önceden belirlenmiş bağımsız referans standartları özgül olarak belirlenebilir.
- SFSN için bir vaka tanımı geliştirilmelidir. Araştırmacıların bu vaka tanımının klinik ölçütlere mi, patolojik ölçütlere mi (deri bi-

yopsisi gibi) yoksa klinik, paraklinik ve patolojik ölçütlerin bileşimine mi dayanacağını belirlemeleri gerekir.

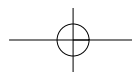
- Sağlıklı kontroller veya hasta kontrollerine karşı SFNS tanısında morfolojik değişikliklerin (aksonal şişme gibi) tanısallık doğruluğunun daha iyi tanımlanması gerekmektedir.
- Deri biyopsisinin SFNS ve DSP'nin tanımlanması ve nicelendirilmesi dışındaki kullanımlarını araştıran çalışmalar bildirilmiştir ve daha da genişletilmelidir. Tüysüz deri ve dermal deri biyopsileri miyelini sinir liflerini içerir ve immün aracılı nöropatiler, Charcot-Marie-Tooth ve ilişkili hastalıkların tanısında kullanışlı olduğu gösterilmiştir.^{e2} Diğer çalışmalarda deri biyopsisi lepra, kalıtsal amiloidoz, vaskülitik nöropati ve Fabry hastalığının izlenmesinde kullanılmıştır.^{e11-e14} Bu ve diğer nöropati tiplerinin tanısı ve izlenmesinde deri biyopsisinin faydasını belirleyecek ek çalışmalar gerekmektedir.
- Seri IENF yoğunluk ölçümü ve IENF rejeneratif kapasitesi çalışılmaktadır ve tedavi çalışmalarında sonlanım ölçütü olarak kullanılmaktadır.^{e15,e16} Deri biyopsisinin bu amaçla kullanımının önemini belirleyecek ve geçerliliğini yapacak daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

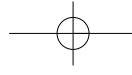
YAZARLARIN ÜYELİKLERİ

Louisiana Devlet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi (J.D.E.,A.J.S.), New Orleans; Kansas Üniversitesi (G.S.G.), Kansas Şehri; Washington Üniversitesi (G.F.), Seattle; Zorunlu Sağlık Sistemi (G.T.C.), Southwest Washington; St. Louis Üniversitesi Tıp Okulu (L.J.K.), St. Louis, MO; Dartmouth Hitchcock Tıp Merkezi (J.A.C.), Lebanon, NH; Pennsylvania Üniversitesi Tıp Okulu (A.K.A.), Philadelphia; Baylor Tıp Koleji (K.S., J.R.L.), Houston, TX; Weill Cornell Tıp Koleji (N.L.), New York, NY; Wayne Devlet Üniversitesi Tıp Okulu (R.A.L.), Detroit, MI; Mayo Kliniği (P.A.L.), Rochester, MN; Loyola Üniversitesi Chicago Stritch Tıp Okulu ve Hines VAH (M.A.F.), IL; Rochester Üniversitesi Tıp Merkezi (D.H.), NY; North Carolina Üniversitesi (J.F.H.), Chapel Hill; Fondazione IRCCS Ulusal Nöroloji Enstitüsü "Carlo Besta" (G.L.), Milan, İtalya; California Pasifik Tıp Merkezi (R.G.M.), San Francisco ve Johns Hopkins Tıp Enstitüleri (M.P.), Baltimore, MD.

AÇIKLAMA

J.D.E.'nin Pfizer ile mali bağlantısı vardır, ayrıca Wyeth ve Pfizer'dan araştırma desteği almıştır. G.S.G. Pfizer, GlaxoSmithKline ve Boehringer Ingelheim'den konuşmacı ücreti almış ve Ortho-McNeil IDMC Kurulunda çalışmıştır. Klinik çalışmasının <2'sinin EMG ve EEG üzerine olduğunu tahmin etmektedir. G.F., A.K.A. ve K.S.'nin bildirecekleri bir şey yoktur. G.T.C. klinik çalışmasının %30'unun EMG üzerine olduğunu tahmin etmektedir. J.A.C. Athena Diagnostics'den konuşmacı ücreti almıştır ve klinik çalışmasının %40'nun EMG/NCS, %10'unun otonom testler ve %10'unun botulinum toksin enjeksiyonu üzerine olduğunu tahmin etmektedir. L.J.K. Amerikan Tıbbi Seminerler, Ülke Yaygın Eğitim, Therapath Laboratuvarları ve CME, LLC'den konuşmacı ücreti almıştır ve Passnet Hava Ambulansında hissesi vardır. Klinik çalışmasının %25'ini NCS/EMG, %4'ünü sinir lifi sayımı için cilt biyopsisi ve %8'ini otonom çalışmalara harcadığını tahmin etmektedir ve hukuki süreçlerde uzman ta-





nikliği için ücret almıştır. J.R.L.'nin Athena Diagnostics ile mali bağlantısı vardır ve NIH/NEI, NIH/NIDCR, Charcot-Marie-Tooth Derneği ve March of Dimes'dan araştırma fonu almıştır. N.L. Talecris Biopharmaceuticals ve Quest Diagnostics için konsultan olarak çalışmaktadır ve Athena Diagnostics'den pay almaktadır, hissesi vardır ve Therapath LLC'nin ortağıdır. Nöropati Derneği'nin Tıbbi ve Bilimsel Yöneticisi'dir, klinik çalışmasının %1'ini cilt biyopsisi üzerine harcamaktadır ve Talecris Biotherapeutics'den araştırma fonu almıştır. R.A.L. Talecris'de danışmandır ve MDA, Baxter Pharmaceuticals ve CMTA'dan araştırma fonu almıştır. Klinik çalışmasının %33'ünü elektromiyografi üzerine geçirmekte olduğunu tahmin etmektedir. CIDP'de IVIg kullanımı ve göğüs küçültmeden sonra nöropatik ağrı konularında bilirkişi tanıklığı için ücret almıştır. P.A.L. klinik çalışmasının %25'ini otonom refleks değerlendirmesine harcadığını belirtmektedir. D.H. NIH, Astellas Farmasötik Şirketi ve MDA/CMT Derneği'nden araştırma fonu almıştır. Klinik çalışmasının %25'inin EMG ve %20'sinin cilt biyopsisi üzerine olduğunu belirtmektedir. J.F.H.'nin FEMI, Johnson & Johnson, Pfizer ve General Electric ile mali bağlantısı vardır. Klinik çalışmasının %40'ını EMG/NCS üzerine için harcadığını tahmin etmektedir. G.L.'nin GlaxoSmithKline ve Formenti-Grunenthal ile mali bağlantısı vardır. Ek olarak, Pfizer, Formenti-Grunenthal, İtalyan Sağlık Bakanlığı ve Regione Lombardia'dan araştırma fonu almıştır. Klinik çalışmasının %25'ini bir poliklinik ağrı merkezinde, %25'ini poliklinik ve klinik hasta muayenesi, %25'ini cilt biyopsisi incelemesi ve %25'ini araştırma için harcadığını tahmin etmektedir. R.G.M.'nin Celgene, Knopp Neurosciences, Medivation, Teva Neuro, Taiji Biomedicals ve Translational Genomics ile mali bağlantısı vardır. M.P. GSK'nin bilimsel danışma kuruluunda, Journal of the Peripheral Nervous System'in editöryal kuruluunda, Pfizer'ın konuşmacılar bürosunda çalışmaktadır ve Joslin diyabet CME programlarına katılmıştır. Astellas Pharma ve Mitsubishi Pharma'dan araştırma fonu almıştır, klinik cilt biyopsilerini değerlendirir, EMG laboratuvarını çalıştırır ve periferik sinir hastalığı olan hastalarla ilgilenir. A.J.S. periferik sinirlerin olası nörotoksik zedelenmesinde bilirkişi tanıklığı için ücret almıştır.

BEYAN

Polinöropati tanısı ve değerlendirmesi karmaşıktır. Uygulama verilerinin polinöropatinin değerlendirilmesinde deneyimli hekimlerin klinik yargılarının yerini alması amaçlanmamıştır. Polinöropati değerlendirmesinde hekimin özel tipteki testleri kullanımını özgül klinik tablolara ve tedavi eden hekimin tıbbi görüşüne dayanır.

Bu demeç AAN, AANEM ve AAPMR'nin bir eğitim hizmeti olarak sunulmuştur. Mevcut bilimsel ve klinik bilgilerin değerlendirilmesine dayanır. Özel bir nörolojik problemin ele alınmasında uygun olası tüm yöntemlerin veya özgül bir test ve işlemi seçmedeki zorunlu ölçütlerin kapsanması amaçlanmamıştır. Ne de mantıklı alternatif yöntemlerin dışlanması amaçlanmıştır. AAN, AANEM ve AAPMR özgül bakım kararlarının duruma göre hasta ve hastaya bakan hekimin imtiyazında olduğunu farkındadır.

EK 1

Kalite Standartları Altkomitesi (AAN): Jacqueline French, MD, FAAN (başkan); Charles E. Argoff, MD; Eric Ashman, MD; Stephen Ashwal, MD, FAAN (eski çalışan); Christopher Bever, Jr., MD, MBA, FAAN; John D. England, MD, FAAN (QSS yardımcısı); Gary M. Franklin, MD, MPH, FAAN (eski çalışan); Deborah Hirtz, MD (eski çalışan); Robert G. Holloway, MD, MPH, FAAN; Donald J. Iverson, MD, FAAN; Steven R. Messe, MD; Leslie A. Morrison, MD; Pushpa Narayanaswami, MD, MBBS; James C. Stevens, MD, FAAN (eski çalışan); David J. Thurman, MD, MPH (eski çalışan); Dean M. Wingerchuk, MD, MSc, FRCP(C) ve Theresa A. Zesiewicz, MD, FAAN.

EK 2

Uygulama Konuları Değerlendirme Paneli (AANEM): Yuen T. So, MD, PhD (başkan); Michael T. Andary, MD; Atul Patel, MD; Carmel Armon, MD; David del Toro, MD; Earl J. Craig, MD; James F. Howard, Jr, MD; Joseph V. Campellone Jr., MD; Kenneth James Gaines, MD; Robert Werner, MD ve Richard Dubinsky, MD.

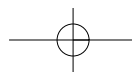
EK 3

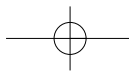
Uygulama Kılavuzu Komitesi (AAPM&R): DEXANNE B. CLOHAN, MD (başkan); WILLIAM L. BOCKENEK, MD; LYNN GERBER, MD; EDWIN HANADA, MD; ARIZ R. MEHTA, MD; FRANK J. SALVI, MD, MS ve RICHARD D. ZOROWITZ, MD.

24 Nisan 2008'de alındı. Son haliyle 29 Ağustos 2008'de yayıma kabul edildi.

KAYNAKLAR

1. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005;64:199-207.
2. Martyn CN, Hughes RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:310-318.
3. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet* 2004;363:2151-2161.
4. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 2003;27:646-661.
5. Singer W, Spies JM, McArthur J, et al. Prospective evaluation of somatic and autonomic small fibers in selected neuropathies. *Neurology* 2004;62:612-618. (Class III)
6. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: re-assessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992;42:1164-1170. (Class II)
7. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 1997;20:1561-1568. (Class II)
8. Ziegler D, Dannehl K, Muhlen, Spuler M, Gries FA. Presence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure response at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992;9:806-814.
9. Low PA. Composite Autonomic Scoring Scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc* 1993;68:748-752. (Class II)
10. Ebert TJ, Morgan BJ, Barney JA, Denahan T, Smith JJ. Effects of aging on baroreflex regulation of sympathetic activity in humans. *Am J Physiol* 1992;263:798-803.
11. Trimarco B, Volpe M, Ricciardelli B, et al. Valsalva maneuver in the assessment of baroreflex responsiveness in borderline hypertensives. *Cardiology* 1983;70:6-14.
12. Vogel ER, Sandroni P, Low PA. Blood pressure recovery from Valsalva maneuver in patients with autonomic failure. *Neurology* 2005;65:1533-1537. (Class II)
13. Schrezenmaier C, Singer W, Muentner-Swift N, Sletten D, Tanabe J, Low PA. Adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in autonomic failure. *Arch Neurol* 2007;64:381-386. (Class II)
14. Low PA, Walsh JC, Huang C, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy: a clinical and pathological study. *Brain* 1975;98:341-356.
15. Fealey RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989;64:617-628.
16. Low PA, Caskey PE, Tuck RR, Fealey RD, Dyck PJ. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol* 1983;14:573-580.





17. Stewart AG, Low PA, Fealey RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 1992;15:661-665. (Class III)
18. Tobin K, Guliani MJ, LaComis D. Comparison of different modalities for detection of small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1909-1912. (Class III)
19. Novak V, Freimer ML, Kissel JT, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology* 2001;56:861-868. (Class III)
20. Low PA, Zimmerman BR, Dyck PJ. Comparison of distal sympathetic with vagal function in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1986;9:592-596.
21. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Proper CJ, Zimmerman I. The effect of aging on cardiac autonomic and postganglionic sudomotor function. *Muscle Nerve* 1990;13:152-157.
22. Low PA, Neumann C, Dyck PJ, Fealey RD, Tuck RR. Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser Doppler velocimetry. *Mayo Clin Proc* 1983;58:583-592. (Class III)
23. Argov Z, Steiner I, Soffer D. The yield of sural nerve biopsy in the evaluation of peripheral neuropathies. *Acta Neurol Scand* 1989;79:243-245.
24. Bosboom WMJ, VanderBerg LH, Franssen H, et al. Diagnostic value of sural nerve demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2001;124:2427-2438.
25. Chia L, Fernandez A, Lacroix C, Adams D, Planté V, Said G. Contribution of nerve biopsy findings to the diagnosis of disabling neuropathy in the elderly: a retrospective review of 100 consecutive patients. *Brain* 1996;119:1091-1098.
26. Deprez M, Ceuterick-DeGrootte C. Clinical and neuropathological parameters affecting the diagnostic yield of nerve biopsy. *Neuromuscul Disord* 2000;10:92-98.
27. Deprez M, Ceuterick-DeGrootte C, Schoenen J, Reznik M, Martin JJ. Nerve biopsy: indications and contribution of the diagnosis of peripheral neuropathy. *Acta Neurol Belg* 2000;100:162-166.
28. Flachenecker P, Janka M, Goldbrunner R, Toyka KV. Clinical outcome of sural nerve biopsy: a retrospective study. *J Neurol* 1999;246:93-96.
29. Gabriel CM, Howard R, Kinsella N, et al. Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:442-446.
30. Molenaar DSM, Vermeulen M, de Haan R. Diagnostic value of sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:84-89.
31. Rappaport WD, Valente J, Hunter GC, et al. Clinical utilization and complications of sural nerve biopsy. *Am J Surg* 1993;166:252-256.
32. Said G. Indications and value of nerve biopsy. *Muscle Nerve* 1999;22:1617-1619.
33. Said G. Value of nerve biopsy. *Lancet* 2001;357:1220-1221.
34. Said G. Indications and usefulness of nerve biopsy. *Arch Neurol* 2002;59:1532-1535.
35. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, et al. EFNS Guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12:1-12.
36. McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol* 1998;55:1513-1520. (Class III)
37. Goranson LG, Mellgren SI, Lindal S, Omdal R. The effect of age and gender on epidermal nerve fiber density. *Neurology* 2004;62:774-777.
38. Smith AG, Howard JR, Kroll R, et al. The reliability of skin biopsy with measurement of intraepidermal nerve fiber density. *J Neurol Sci* 2005;228:65-69.
39. Lauria G, Morbin M, Lombardi R, et al. Axonal swellings predict the degeneration of epidermal nerve fibers in painful neuropathies. *Neurology* 2003;61:631-636. (Class III)
40. Herrmann DN, McDermott MP, Henderson D, Chen L, Akowuah K, Schifitto G, and The North East AIDS Dementia (NEAD) Consortium. Epidermal nerve fiber density, axonal swellings and QST as predictors of HIV distal sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2004;29:420-427. (Class III)

