

Методы исследования вибрационной чувствительности у больных диабетической полинейропатией

О.Б. Курумчина, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова,
Г.А. Киричкова, И.А. Киселев, О.К. Дарсавелидзе

ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования

В статье проанализированы доступные отечественные и зарубежные методики исследования вибрационной чувствительности (паллестезиометрии) при полинейропатиях. Большое внимание уделено актуальному вопросу современной медицины — диагностике диабетической периферической полинейропатии на ранних стадиях развития патологического процесса. Представлены методы исследования вибрационной чувствительности с помощью неградуированного и градуированного камертонов, вибротестеров различных модификаций и объективных шкал тестирования выраженности нарушений чувствительности у больных сахарным диабетом.

Введение

Сахарный диабет (СД) самое распространенное из эндокринных заболеваний, которое характеризуется хронической гипергликемией и глюкозурией вследствие абсолютной или относительной недостаточности инсулина, приводящей к нарушению обмена веществ, поражению сосудов, нервов и к патологическим изменениям в различных органах и тканях [6]. Это одна из актуальных проблем здравоохранения всех стран мира. Причем с каждым годом увеличивается не только количество больных СД, но и скорость, с которой происходит это увеличение. Как ни парадоксально, развитие здравоохранения прямо и косвенно ведет к увеличению как СД, так и его осложнений: совершенствование методов диагностики

ведет к увеличению продолжительности жизни и репродуктивного возраста больных, в связи с чем, в свою очередь, распространяются «дефектные» гены, а, следовательно, и количество больных с наследственными формами СД. С другой стороны, более совершенные методы диагностики выявляют осложнения СД на ранних стадиях развития патологического процесса, «обеспечивая» рост частоты осложнений в популяции. Сахарный диабет, а точнее гипергликемия, приводит к разнообразным поражениям периферической и центральной нервной системы. Поражение центральной нервной системы определяется как непосредственным воздействием гипергликемии (и в еще большей степени гипогликемии) на церебральные структуры, так и более быстро, по сравнению с людьми, не страдающими СД, развивающимися атеросклеротическими изменениями сосудов головного мозга.

Поражение периферической нервной системы обусловлено также комплексом метаболических и сосудистых нарушений. В первую очередь речь идет не о поражении магистральных сосудов, а об изменениях сосудов микроциркуляторного русла (*vasae nervorum, vasae vasorum*) [8]. Диабетическая полинейропатия (ДН) является наиболее ранним и самым частым осложнением СД, в ряде случаев возникающим за несколько лет до установления диагноза. Наряду с ангиопатией нижних конечностей ДН занимает ведущее место в патогенезе синдрома диабетической стопы. Распространенность ДН колеблется от 10 до 100% случаев СД. Частота диабетической периферической невропатии (ДПН) при СД 1 типа составляет 13–54%, при СД 2 типа 17–45% [11]. Парадокс ДПН заключается в том, что, с одной стороны, пациенты со значительной невропатической болью при обследовании имеют небольшие нарушения, тогда как, с другой стороны, у пациентов с асимптоматиче-

Для корреспонденции: Шнайдер Наталья Алексеевна
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
Тел. оф.: +7 (3912) 20-98-71
E-mail: naschnaider@yandex.ru

ской ДПН, нечувствительными стопами, первым проявлением могут быть язвенные дефекты стоп [15]. Установлено, что от 40 до 70% всех нетравматических ампутаций стоп проводится больным СД, поэтому крайне важно вовремя диагностировать ДПН и провести соответствующие лечебно-профилактические мероприятия [3].

При ДПН в первую очередь страдают сенсорные волокна, появляется болевая гиперестезия, снижаются вибрационная чувствительность и сухожильные рефлексy [1]. Исследование чувствительности включает оценку поверхностной (болевой, температурной, тактильной) чувствительности, отражающей состояние тонких сенсорных волокон, и глубокой (вибрационной, суставно-мышечной) чувствительности, отражающей состояние тонких и толстых сенсорных волокон. По мнению международных экспертов и результатов научных исследований, проведенных в Центре «Диабетическая стопа» (Российская Федерация), для скрининга пациентов с ДПН, составляющих группу риска, рекомендованы следующие методы диагностики: исследование болевой чувствительности с помощью укола неврологической иглой на тыльной поверхности большого пальца стопы; исследование тактильной чувствительности на подошвенной поверхности стоп с помощью монофиламента «Semmes-Weinstein» 10 г; исследование вибрационной чувствительности на большом пальце стоп и лодыжках с помощью камертона С 64 Гц или С 128 Гц.

Учитывая вклад субъективного компонента в оценку результатов исследования чувствительности, рядом авторов предлагается более полное исследование ДПН. Рекомендуются: оценка симптомов выраженности ДПН по специальной шкале (*Neuropathy symptom score NSS*, англ.); шкала нейропатического нарушения трудоспособности (*neuropathy disability score NDS*, англ.); исследование вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона «Rydel-Seiffer» и компьютерных вибротестеров различных модификаций (*vibration perception threshold VPT*, англ.); исследование тактильной чувствительности с помощью монофиламентов 5,0 и 10,0 г (*Semmes-Weinstein monofilaments SWFs*, англ.); исследование глубокого суставно-мышечного чувства на дистальных отделах нижних конечностей; исследование температуры кожи в точках максимального давления на ступнях с помощью компьютерной термографии, компьютерной термометрии и специальных термометров для исследования температуры кожи стоп; исследование состояния сосудистого тонуса с помощью компьютерной реовазографии, компьютерной термографии.

Вибрационная чувствительность страдает уже на ранних этапах развития СД, снижаясь задолго до возникновения других клинических и параклинических признаков ДПН. Если при острой сенсорной ДПН на первое место выходят такие симптомы, как парестезии, внезапная острая боль (жжение), гиперестезии, снижение тактильной чувствительности на нижних конечностях, то хроническая сенсорная ДПН характеризуется нарушением всех видов чувствительности: температурной, болевой и, преимущественно, вибрационной. При хронической ДПН наиболее высок риск безболезненного повреждения стоп [9].

Физиологические основы вибрационной чувствительности

Вибрационная чувствительность чувствительность к колебательным воздействиям. Она относится к экстерорецептивному виду чувствительности и обеспечивается контакторорецепторами [10]. Анализатор вибрационной чувствительности состоит из рецепторов, периферических нервов, проводников и воспринимающих мозговых клеток. Следовательно, нарушение в любой части анализатора может привести к нарушению чувствительности. Однако при ДПН нарушение вибрационной чувствительности может быть обусловлено преимущественным нарушением функции рецепторов и периферических нервов, в меньшей мере нарушениями проводниковой чувствительности на уровне задних столбов спинного мозга.

Следует вспомнить о том, что нервные окончания вибрационной чувствительности (рецепторы) расположены глубоко в тканях к ним относятся тельца Гольджи-Маццони (ТГМ) и тельца Фатера-Пачини (ТФП) (рис. 1) [10]. Пластинчатые ТФП расположены между кожей и подкожными тканями. Они передают чувство давления и вибрации. ТФП и ТГМ также расположены между сухожилием и мышцей, они заключены в сое-

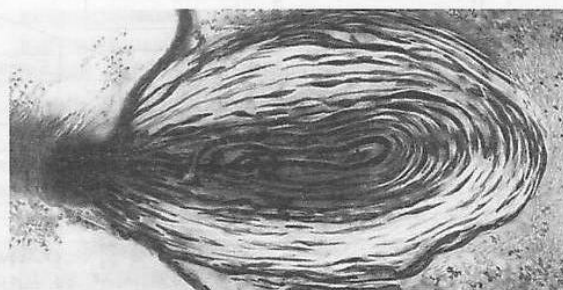


Рис. 1. Тельце Фатера-Пачини: сложный инкапсулированный интерорецептор

динительнотканые капсулы и соединены с мышечными волокнами [5].

Периферические нервы состоят из волокон разного типа. По калибру нервные волокна часто подразделяются на толстые миелинизированные ($A\alpha/A\beta$), тонкие немиелинизированные (C) или слабомиелинизированные. Число тонких немиелинизированных превосходит число толстых миелинизированных волокон примерно в 4–6 раз. В составе нерва волокна, контролирующие двигательные, чувствительные и вегетативные функции, идут рядом. Этим объясняется одновременно возникновение чувствительных и двигательных проявлений при ДПН. При избирательном поражении того иного типа волокон могут возникать более или менее изолированные расстройства [7]. За осуществление вибрационной чувствительности отвечают $A\beta$ (миелинизированные) волокна, диаметром 5–12 микрон, скорость проведения по ним составляет около 25–70 м/с. Помимо вибрационной, эти же волокна отвечают за тактильную чувствительность.

От клеток межпозвоночных узлов импульс по волокнам заднего чувствительного корешка проводится в спинной мозг, где волокна различных видов чувствительности расходятся в разных направлениях. Проводники вибрационного чувства (вместе с проводниками суставно-мышечного чувства и части тактильного), не заходя в серое вещество спинного мозга, исключая волокна, образующие дуги сегментарных рефлексов, вступа-

ют прямо в задний столб своей стороны и в составе пучков Голля и Бурдаха поднимаются, не прерываясь, вверх до продолговатого мозга, где и заканчиваются в ядрах задних столбов (ядрах Голля и Бурдаха).

Патофизиология нарушения вибрационной чувствительности при диабетической полинейропатии

Диабетическая нейропатия является следствием распространенного поражения нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе. Патогенез ее до сих пор изучен не до конца. При гистохимическом исследовании обнаруживают признаки поражения всех отделов периферической нервной системы: уменьшение числа аксонов в стволах периферических нервов, повреждение как миелиновых, так и безмиелиновых волокон, причем дефекты в дистальных отделах нейронов существенно преобладают над проксимальными, уменьшение количества клеток в спинномозговых ганглиях и передних рогах серого вещества спинного мозга. Также наблюдаются очаги сегментарной демиелинизации и ремиелинизации первичного и вторичного (обусловленные аксональной дегенерацией) характера в клетках симпатических ганглиев. На начальных стадиях его поражения появляются признаки дегенерации тонких безмиелиновых волокон, за-



Рис. 2. Общая схема патогенеза диабетической нейропатии [19] (ОВР — окислительно-восстановительные реакции)

тем присоединяется истончение миелинового слоя, расширение эндоневрального пространства, повреждение шванновских клеток (леммоцитов), формирование участков демиелинизации и ремиелинизации, и в конечном итоге наступает сморщивание аксона. Утолщение стенок эндоневральных капилляров вследствие удвоения базальной мембраны, пролиферация эндотелиальных клеток, пристеночное отложение фибрина приводят к сужению просвета сосудов.

Поздние осложнения СД являются результатом взаимодействия многочисленных метаболических, генетических и средовых факторов, среди которых наибольшее значение имеет хроническая гипергликемия [7].

ДПН является следствием прежде всего метаболических нарушений в периферических нервах. Предложено несколько гипотез, объясняющих патогенез ДПН, но все они сводятся к двум основным направлениям метаболическому и сосудистому, многие гипотезы складываются в звенья патогенеза (рис. 2).

Диагностика вибрационной чувствительности

Исследование вибрационной чувствительности у больных ДПН позволяет оценить состояние толстых сенсорных волокон типа Аβ. Вибра-

ционную чувствительность классически исследуют с помощью неградуированного или градуированного камертона (обычно С 64 или С 128 Гц) (рис. 3). Порог вибрационной чувствительности повышается с возрастом, поэтому показатели должны быть сравнены с номограммной кривой, отражающей изменение порога вибрационной чувствительности в зависимости от возраста обследуемого [2].

Исследование вибрационной чувствительности необходимо производить в спокойном и ослабленном состоянии. Камертон прикладывают к костным выступам (концевой фаланге большого пальца стопы, плюсневым костям, лодыжке, шиловидному и локтевому отросткам, головке малоберцовой кости, коленной чашечке, передней верхней ости акромиона, остистым отросткам позвонков и т.д.) и судят об уровне вибрационной чувствительности по времени ощущения вибрации пациентом (в секундах). Для проведения исследования необходимо щелкнуть по браншам камертона до появления вибрации и поместить ножку камертона на костные выступы нижних, а затем и верхних конечностей. Камертон необходимо располагать перпендикулярно исследуемой зоне с постоянным давлением. Больного просят определить момент, когда появляется ощущение, что камертон перестает вибрировать. Если в дистальном отделе больной не ощущает вибрации, то исследование повторяют в более проксимальном участке.

К числу наиболее удобных для исследования точек относятся: концевая фаланга большого пальца, тыльная поверхность первой плюсневой кости, медиальная лодыжка, латеральная лодыжка, коленная чашечка, концевая фаланга указательного пальца, тыльная поверхность второй пястной кости, шиловидный отросток лучевой кости, шиловидный отросток локтевой кости.

Более точная оценка вибрационной чувствительности проводится с помощью градуированного камертона С 128 Гц. На обеих браншах камертона имеется клинообразная шкала с делениями от 1 до 8. При щелчке по браншам камертона вибрация создает оптическую иллюзию и удваивает изображение шкал (рис. 4). Но, по мере снижения амплитуды вибрации, раздвоение постепенно исчезает. В процессе исследования врач должен концентрировать внимание на одной из двух браншей камертона. Больной должен прикрыть глаза и сообщить врачу, когда он перестает ощущать вибрацию. В этот момент следует заметить показания шкалы камертона. Рекомендуется повторить тест несколько раз и полученные результаты усреднить. В норме показатель должен быть выше 6 баллов. Если значение не превышает

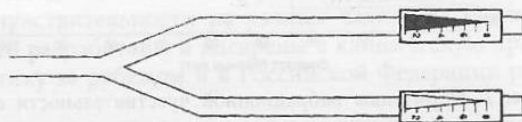


Рис. 3. Градуированный камертон

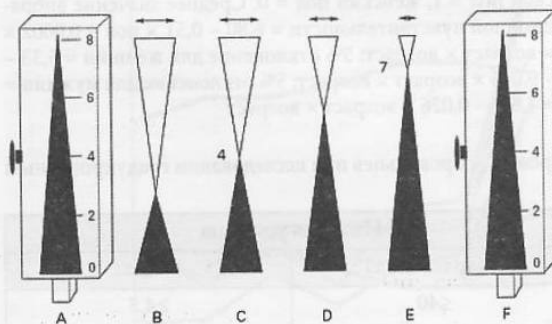


Рис. 4. Градуированный камертон «Rydel-Seiffer» в покое (А) и во время вибрации (В-Е). Расстояние между верхними краями бранш камертона изменяется от 0 (минимальное значение шкалы градуировки камертона) до 8 (максимальное значение градуировки камертона) в зависимости от снижения амплитуды вибрации [25]



Рис. 5. Нормативы вибрационной чувствительности с шиловидного отростка локтевой кости в зависимости от возраста пациента при исследовании градуированным камертоном «Rydel-Seiffer» [25]. Резидуальное стандартное отклонение от средней линии регрессии (Sd_{res}): $Sd_{res} = 0,62$. Среднее значение вибрационной чувствительности = $7,69 - 0,01 \times \text{возраст}$; 5% отклонение = $6,67 - 0,01 \times \text{возраст}$

5 баллов, то это подтверждает диагноз сенсорной ДПН. Пограничное значение (6 баллов) также может указывать на возможное наличие ДПН.

Для определения вибрационной чувствительности с помощью камертона определены нормативы для разного возраста с разных точек тела (рис. 5–7, табл. 1).

У здоровых индивидуумов коэффициент корреляции Спирмена (Sr_{cc}) при исследовании вибрационной чувствительности градуированным камертоном с двух точек варьирует от 0,46 для большого пальца кисти до 0,65 для большого пальца стопы. У больных ДПН Sr_{cc} варьирует от 0,46 для внутренней лодыжки до 0,71 для большого пальца стопы.

При легкой степени выраженности ДПН специфичность метода достигает 95%. При исследовании градуированным камертоном Rydel-Seiffer чувствительность метода варьирует от 29% для шиловидного отростка лучевой кости до 76% для большого пальца стопы. При применении

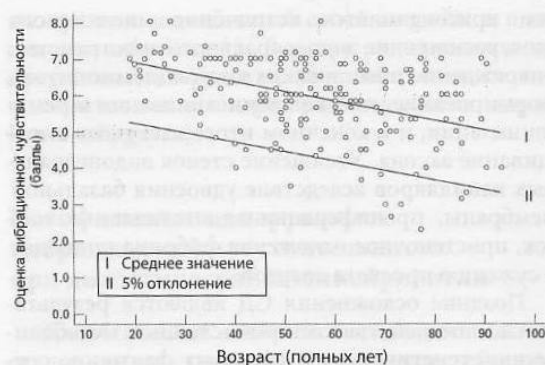


Рис. 6. Нормативы вибрационной чувствительности с большого пальца стопы в зависимости от возраста пациента при исследовании градуированным камертоном «Rydel-Seiffer» [25]. Резидуальное стандартное отклонение от средней линии регрессии (Sd_{res}): $Sd_{res} = 0,99$. Среднее значение вибрационной чувствительности = $7,38 - 0,026 \times \text{возраст}$; 5% отклонение = $5,75 - 0,026 \times \text{возраст}$



Рис. 7. Нормативы вибрационной чувствительности с внутренней лодыжки в зависимости от возраста и пола пациента при исследовании градуированным камертоном «Rydel-Seiffer» [25]. Резидуальное стандартное отклонение от средней линии регрессии (Sd_{res}): $Sd_{res} = 0,89$. Мужской пол = 1, женский пол = 0. Среднее значение вибрационной чувствительности = $6,80 - 0,51 \times \text{пол} - 0,0002 \times \text{возраст} \times \text{возраст}$; 5% отклонение для женщин = $5,33 - 0,026 \times \text{возраст} \times \text{возраст}$; 5% отклонение для мужчин = $4,82 - 0,026 \times \text{возраст} \times \text{возраст}$

Таблица 1. Нормативы вибрационной чувствительности у здоровых добровольцев при исследовании градуированным камертоном Rydel-Seiffer [25]

Верхняя граница		Нижняя граница	
Возраст (лет)	Баллы	Возраст (лет)	Баллы
≤40	≥6,5	≤40	≥4,5
41–85	≥6,0	41–60	≥4,0
>85	≥5,5	61–85	≥3,5
		>85	≥3,0

Примечание. Точки исследования: дорзальная дистальная межфаланговая точка большого пальца кисти, шиловидный отросток лучевой кости, дорзальная дистальная межфаланговая точка большого пальца стопы, внутренняя лодыжка. Шкала градуировки камертона: от 0 до 8 баллов.

Таблица 2. Чувствительность метода исследования вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона «Rydel-Seiffer» и «Vibrameter» у пациентов с полинейропатией легкой степени тяжести (специфичность метода 95%) [по I.S.J. Martina et al. 1998, в модификации]

Локализация	Градуированный камертон «Rydel-Seiffer» (% случаев нарушения чувствительности)	«Vibrameter» (% случаев нарушения чувствительности)
Шиловидный отросток лучевой кости	29	31
Большой палец кисти	32	32
Внутренняя лодыжка	58	48
Большой палец стопы	76	73
Число точек исследования с нарушенной вибрационной чувствительностью		
0	17	22
1	20	17
2	32	31
3 или 4	31	31

«Vibrameter» чувствительность варьирует от 31% для большого пальца кисти до 73% для большого пальца стопы (табл. 2).

Следует отметить, что в большинстве случаев для диагностики нарушений вибрационной чувствительности одной частоты камертона (128 Гц) недостаточно, поэтому камертоновый метод расстройств вибрационной чувствительности является не достаточно точным. Предложены и более усовершенствованные методы диагностики ДПН с помощью камертона мониторинговое определение. Но все же более достоверными методами является определение вибрационной чувствительности на разных частотах. Для этого разработаны и внедрены в клиническую практику за рубежом и в Российской Федерации раз-

личные варианты портативных и компьютерных вибротестеров, например: «Vibration Perception Threshold» (VPT), «Meter» (Xilas Medical, 2005), «Biothesiometer» (USA), «Neurothesiometer» (UK), «Вибротестер МБН» (РФ). Однако применение данных аппаратов в настоящее время представляет ряд сложностей. Во-первых, перечисленные выше зарубежные вибротестеры используют в работе шкалу в вольтах, поэтому данные зарубежных исследователей о нормативах вибрационной чувствительности у здоровых индивидуумов на нижних конечностях, а также о характере патологии у больных ДПН, не сопоставимы с нормативами отечественного «Вибротестера МБН», использующего иной принцип оценки вибрационной чувствительности в децибелах. Во-

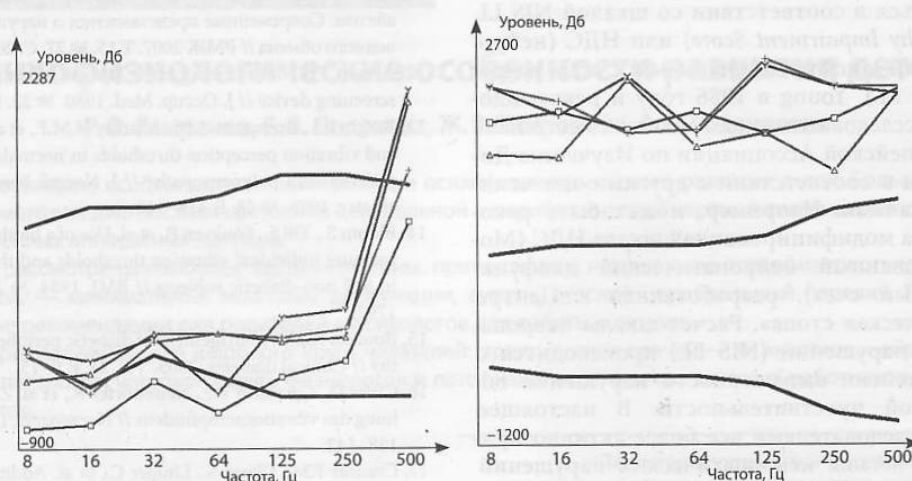


Рис. 8. Показатели вибрационной чувствительности с дистальной фаланги большого пальца стопы: **а** — у здоровых добровольцев, **б** — у больного сахарным диабетом, осложненным умеренно выраженной ДПН (объяснение в тексте). Толстыми линиями обозначен «коридор» допустимых нормативов порогов вибрационной чувствительности для дистальных отделов верхних конечностей

вторых, «Вибротестер МБН» ранее использовался преимущественно для исследования выраженности нарушений вибрационной чувствительности при вибрационной болезни на дистальных отделах верхних конечностей, поэтому нормативные показатели разработаны лишь для концевых фаланг пальцев кистей. Учитывая, что при ДПН преимущественно вовлекаются в патологический процесс дистальные отделы нижних конечностей, необходимо проведение дополнительных исследований для разработки нормативов для концевых фаланг пальцев стоп, лодыжек. Нами показано, что нормативы компьютерного вибротестирования (паллестезиометрии) с использованием «Вибротестера МБН» (Москва) на нижних конечностях статистически значимо отличаются от нормативов для верхних конечностей, разработанных ранее, и характеризуются снижением порогов вибрационной чувствительности в диапазоне низких и средних частот (8–128 Гц) и повышением порогов в диапазоне высоких частот (250–500 Гц) (рис. 8, а).

В то же время у больных с умеренно выраженной ДПН отмечается значительное повышение порогов вибрационной чувствительности (в децибелах) в широком диапазоне частот вибрации (рис. 8, б). Мы полагаем, что применение «Вибротестера МБН» имеет перспективы широкого применения в нейроэндокринологии и нуждается в проведении дополнительных исследований.

Кроме того, для определения степени тяжести ДПН можно использовать количественную оценку имеющихся расстройств. Количественная оценка сенсомоторной нейропатии может проводиться в соответствии со шкалой NIS LL (*Neuropathy Impairment Score*) или НДС (нейропатический дисфункциональный счет), разработанной M.J. Young в 1986 году и рекомендованной исследовательской группой «Neurodiab» при Европейской Ассоциации по Изучению Диабета, или в соответствии с другими аналогичными шкалами. Например, может быть рекомендована модифицированная шкала НДС (Модифицированный нейропатический дисфункциональный счет), разработанная в Центре «Диабетическая стопа». Расчет шкалы невропатических нарушений (NIS LL) производится с учетом степени выраженности нарушений вибрационной чувствительности. В настоящее время исследователями все более активно применяются шкалы невропатических нарушений для объективной оценки поражения периферической иннервации. Составным звеном таких шкал также является определение вибрационной чувствительности [4].

Литература

1. Аметов А.С., Галеев И.В., Козлова Н.А., Строков И.А. Клиника диабетической невропатии // РМЖ. Эндокринология, инфекция, кардиология. 1998. Т. 6, № 12. С. 12–18.
2. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Миленская Т.М. и др. Осложнения сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение, профилактика). М., 1995. 30 с.
3. Галиева О.Р., Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Лечение диабетической невропатии // РМЖ. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Социально-значимые заболевания. 2005. Т. 13, № 10. С. 648–652.
4. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В., Аметов А.С. Диабетическая периферическая сенсомоторная невропатия. Патогенез, клиника и диагностика. Методические рекомендации для эндокринологов, терапевтов, хирургов, невропатологов. М., 2004. 25 с.
5. Друсс П. Топический диагноз в неврологии. Москва, 1996. 400 с.
6. Зиновьева О.Е. Антиоксидантная терапия диабетической невропатии // РМЖ Неврология. Психиатрия. 2006. Т. 14, № 9. С. 647–655.
7. Левин О.С. Полиневропатия. Клиническое руководство. М., 2006. 496 с.
8. Моргоева Ф.А., Строков И.А. Стратегия профилактики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета // РМЖ. Метаболический синдром. Неотложные состояния. Социально значимые заболевания. 2003. Т. 11, № 6. С. 342–348.
9. Светухин А.М., Земляной А.Б. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы // Сахарный диабет. 2002. Т. 4, № 10. С. 10–18.
10. Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. М., 2004. 264 с.
11. Шишкова В.Н. Перспективы применения препарата Актовегин у пациентов с метаболическим синдромом и предиабетом. Современные представления о нарушениях углеводного обмена // РМЖ 2007. Т. 15, № 27. С. 2066–2074.
12. Arezzo T.C., Schaumburg H.H. The use of the Optacon as a screening device // J. Occup. Med. 1980. № 22. P. 461–464.
13. Bergin P.S., Bronstein A.M., Murray N.M.F., et al. Body sway and vibration perception thresholds in normal aging and in patients with polyneuropathy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1995. № 58. P. 335–340.
14. Bloom S., Till S., Sönksen P., et al. Use of a biothesiometer to measure individual vibration thresholds and their variation in 519 non-diabetic subjects // BMJ. 1984. № 288. P. 1793–1795.
15. Boulton A.J.M. Management of diabetic peripheral neuropathy // Clinical diabetes. 2005. Vol. 23. P. 9–15.
16. Claus D., Carvalho V.P., Neundörfer B., et al. Zur unterzuchung des vibrationsempfindens // Nervenarzt. 1988. № 59. P. 138–142.
17. Crausaz F.M., Clavel S., Liniger C., et al. Additional factors associated with plantar ulcers in diabetic neuropathy // Diabet Med. 1988. № 5. P. 771–775.
18. Dyck P.J., Karnes J., O'Brien P.C., et al. Detection thresholds of cutaneous sense in humans. In: Dyck P.J., Thomas P.K.,