

Cellegift-indusert perifer polyneuropati og fysioterapi



Gro S. Haugen, Spesialfysioterapeut og spesialist i onkologisk fysioterapi MNFF. Seksjon for kreftrehabilitering, Radiumhospitalet. Kreft, -kirurgi og

transplantasjonsklinikken, Oslo Universitetssykehus, gsu@ous-hf.no

Inger-Lise Nesvold, Spesialfysioterapeut og forsker, PhD. Seksjon for kreftrehabilitering, Radiumhospitalet. Kreft, -kirurgi og transplantasjonsklinikken, Oslo Universitetssykehus.

Åse Sagen, Spesialfysioterapeut og forsker, PhD. Avdeling for kreftbehandling, Kreftsenteret, Ullevål, Oslo Universitetssykehus.

Denne **fagartikkelen** er fagfelleurdert etter Tidsskriftet Fysioterapeuten's retningslinjer. Akseptert 14.02.13. Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Begrepsavklaring: Cellegift brukes synonymt med cytostatika og kjemoterapi når medikamentell kreftbehandling omtales. Cytostatika er gresk og betyr: Cyto = celle, statika = (i)ro.

Sammendrag

- **Innledning:** I takt med økende antall kreftoverlevende og mer omfattende behandling øker de uønskede langtidseffektene av kreftbehandlingen. Cellegift-indusert perifer polyneuropati (CIPP) er en av mange uønskede langtidseffekter. Fysioterapeuters kompetanse er etterspurt ved undersøkelse og behandling av CIPP, men kunnskapsgrunnlaget er tynt, og det er få studier å støtte seg til. Hensikten med denne fagartikkelen er å redegjøre for relevant kunnskap om CIPP og å presentere relevante undersøkelser.
- **Hoveddel:** Nevrotoksiske cellegifter som benyttes i kreftbehandling er først og fremst platinumforbindelser, vinca-alkoider og taxaner. Disse kan gi CIPP med prikkende, stikkende smerter og redusert eller manglende sensibilitet (nummenhet) distalt i ekstremitetene. Det kan også oppstå autonome og motoriske utfall. Nedsatt sensomotorikk gir balanseproblemer og økt risiko for fall. Et spørreskjema som kartlegger ulike symptomer og et sett med funksjonstester for styrke, balanse og finmotorikk presenteres.
- **Avslutning:** Systematisk symptomregistrering og funksjonstesting er nyttige verktøy i arbeidet med pasienter med CIPP. Vitenskapelige fysioterapirelaterte studier bør igangsettes både når det gjelder undersøkelse og behandling.
- **Nøkkelord:** Cellegift-indusert perifer polyneuropati, selvrapporterte symptomer, funksjonstester, fysioterapi.

Innledning

Takket være moderne kreftbehandling blir det stadig flere langtidsoverlevende kreftpasienter. Den relative femårsoverlevelse er 61,7 % for menn og 68,6 % for kvinner når alle kreftdiagnoser ses under ett (1). Omfattende behandling gir økt overlevelse, men

også økt risiko for langtidseffekter og senskader. Dette er plager som vedvarer i lang tid etter sykdom og behandling, eller som oppstår etter behandlingen. Helsevesenet må derfor i større grad enn før behandle kreftoverlevende med langtidseffekter og/eller senskader. «Nasjonal strategi for kreft-

området 2006-2009» peker på behovet for kartlegging og oppfølging av slike plager (2). Nødvendigheten av økt kunnskap og kompetanse hos helsearbeidere blir vektlagt. Samme forhold blir påpekt i den nye nasjonale strategien for kreftområdet, som nå er ute på høring.



Cellegift-indusert perifer polyneuropati (CIPP) er en vanlig langtidseffekt som øker i takt med utbredt bruk av cellegift og økt overlevelse blant kreftpasienter.



KOMPLEKSE NERVEBANER Fordi nervevev har høyt tubulin-innhold kan både tynne og tykke nervefibre bli skadet i cellegiftbehandling. Både sensoriske, motoriske og autonome utfall kan oppstå.

Behandling med ulike nevrotoksiske cellegifter står sentralt i moderne kreftbehandling. Cellegift-indusert perifer polyneuropati (CIPP) er en vanlig langtidseffekt som øker i takt med utbredt bruk av cellegift og økt overlevelse blant kreftpasienter. CIPP symptomer viser seg hyppigst med stikkende, prikkende smerter og nummenhet distalt i ekstremitetene. Hvorvidt pasienten får slike plager, er avhengig av typen og dosen cellegift, andre disponerende faktorer og muligens genetisk følsomhet. De mest nevrotoksiske cellegiftene kan gi akutte symptomer hos ca 40 til 50 % av pasientene. I oppfølgingsstudier er det funnet at plagene vedvarer i flere år hos ca en tredjedel av dem som blir rammet.(3). En del leger henviser disse pasientene til fysioterapeut, men det er lite eller ingen dokumentasjon om behandlingen som tilbys har effekt.

Hensikten med denne fagartikkelen er å redegjøre kort for hva som forårsaker CIPP, beskrive aktuelle symptomer og tiltak for lindring av symptomer, samt å presentere hvordan fysioterapeuter kan undersøke pasienter for CIPP med spørreskjema og funksjonstester utviklet ved Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus (OUS).

Hoveddel

Årsak og skademekanisme ved CIPP

Platinumbaserte cellegifter, vinca-alkaloider og taxaner er tre hovedgrupper av nevrotoksiske cellegifter som brukes hyppig i behandling av de vanligste kreftsykdommene. Pasienter med lungekreft, lymfom, leukemi, sarkom, brystkreft, testikkelkreft, mave/tarmkreft og gynekologisk kreft som behandles med cellegift risikerer å få CIPP (Tabell 1). Forekomsten av CIPP er avhen-

gig av samlet dose og doseringsintensitet. De aktuelle cellegiftene forårsaker CIPP på grunn av axonale og /eller demyeliniserende skader, eller ved at cellene i selve bakhornet

Kort sagt

- Symptomer ved cellegift-indusert perifer polyneuropati (CIPP) er smerter, nummenhet og nedsatt kraft og balanse.
- Et selvutfyllende spørreskjema og funksjonstester er utviklet for undersøkelse av pasienter med mulig CIPP.
- Fysioterapitiltak må velges ut fra funn ved undersøkelsen og erfaring med lignende tilstander da det foreløpig er lite dokumentert kunnskap å støtte seg til.

TABELL 1 Oversikt over de vanligste nevrotoksiske cellegiftene, type kreftsykdom og mulig forekomst av CIPP.

Gruppe cellegift	Kreftsykdom	Motoriske utfall	Sensoriske plager og utfall	Autonome forstyrrelser	Oppstår under behandling	Oppstår etter endt behandling
Taxaner: Paclitaxel Docetaxel	Brystkreft Eggstokkreft Lungekreft	Sjelden, men kan gi nedsatt balanse	Ja	Ja	Ja	Nei
Vinca-alkoide: Vinblastin Vincristin	Lymfom Leukemi	Ja	Ja	Ja	Ja	Sjelden
Platinumforb: Cisplatin Oxalplatin Carboplatin	Lunge- og brystkreft Eggstokkreft Gastrointestinalkreft Testikkelkreft	Sjelden, men kan gi nedsatt balanse	Ja	Ja	Ja	Ja

i ryggmargen går til grunne. Skadeprosessen i nervevevet gir først symptomer fra distale områder og representerer en såkalt lengdeavhengig «dying back» nevropati. Skadene starter distalt og går proximalt. De tynne myeliniserte nervefibrene som leder smerte og temperatur er mest sårbare (3). Vinca-alkoidene, vincristin og vinblastin, som blant annet brukes til behandling av lymfomer og leukemi, er svært nevrotoksiske. Alle tre hemmer dannelsen av mikrotubuli som er intracellulære rørformde proteinstrukturer med stor betydning for alle cellers oppbygning og funksjon. Taxanene, paclitaxel og docetaxel som blant annet brukes til å behandle lungekreft og brystkreft virker også negativt på mikrotubuli.

At cellegiften skader celler på denne måten, er en ønsket effekt i kreftbehandlingen, men gir en uønsket bivirkning på normale celler. Fordi nervevev har høyt tubulin-innhold kan både tynne og tykke nervefibre bli skadet, og både sensoriske, motoriske og autonome utfall kan oppstå. Platinumforbindelser, som cisplatin, oxalplatin og carboplatin, benyttes til behandling av blant annet lunge-, testikkel- og gynekologisk kreft. Disse medikamentene fører til opphopning av platinum i nervecellene i bakhornet i selve ryggmargen. En slik opphopning forårsaker celledød (apoptose). Cis- og oxaliplatin, og muligens vincristin, gir et fenomen som kalles «coasting» som vil si at plagene oppstår etter endt behandling. Hvor hardt pasientene rammes kan være genetisk betinget og forklares med individens ulike evne til nedbrytning av cellegiftene (6). Høy alder (aldersbetinget axontap), diabetes mellitus, alkoholisme og annen perifer nervesykdom/skade predisponerer for CIPP (3,7).

Symptomer

Symptomene oppstår vanligvis etter flere kurser med cellegift, men kan også oppstå

umiddelbart eller først etter endt behandling. Både klinisk erfaring og litteraturen viser redusert livskvalitet hos pasienter som er plaget av CIPP (4,5). De vanligste og tidligste CIPP-symptomene er stikkende/prykkende smerter og nummenhet distalt i fingre og føtter. En fornemmelse av å gå på puter er ofte rapportert. Hanske-/sokkeformet sensibilitetstap er også et vanlig tegn. En del pasienter rapporterer brennende smerter, og noen utvikler overfølsomhet for trykk og berøring. Unormal kulde- og/eller varmefølelse er en følge av utfall i det autonome nervesystemet som kan gi forstyrrelser i perifer blodgjennomstrømming. En del pasienter plages av muskelkramper, hyppigst i leggene, men også under føttene eller andre steder. Disse krampene oppstår ofte om natten og gir markert forstyrret nattesøvn. Generelle muskelsmerter kan være en del av nevropatien. Som følge av CIPP kan det også oppstå motoriske utfall med til dels alvorlige lammelser som droppfoot og relativt sjelden, dropphånd (3). Plagene har en tendens til å vedvare over lengre tid i føttene enn i hendene og eldre personer synes å bli hardere rammet enn yngre (8,9). Plagene avtar over tid, men hos noen kan de bli kroniske (3,5). De sensomotoriske utfallene gir ofte nedsatt balanse. Balanse, eller postural kontroll, er avhengig av motorikk, biomekanikk og afferent informasjon fra det somatosensoriske-visuelle og vestibulære system. De aktuelle pasientene får nevromuskulære og somatosensoriske utfall, som kan svekke balansen og gi økt falltendens. Nedsatt balanse/ustøhet er funnet der dette er blitt undersøkt (7,10). Ved siden av de perifere nerveforstyrrelsene distalt i ekstremitetene, forekommer også affeksjon av nervecellene i hørsel – og likevektsnerven med øresus, nedsatt hørsel og nedsatt balanse som følge. Dette ser man særlig ved bruk av cisplatin. Vincristin kan gi autonome forstyrrelser

som for eksempel nedsatt tarmaktivitet, nedsatt seksualfunksjon og postural hypotensjon (3).

Symptomlindring

Pasienter i klinikken forteller at de møter en del usikkerhet blant helsepersonell vedrørende CIPP. Til nå har man ikke funnet gode tiltak for å forebygge plagene uten at det vil påvirke selve kreftbehandlingen negativt. Den medisinske behandlingen dreier seg kun om lindring av plagene. Vanlige smertestillende medikamenter har liten effekt, men antiepileptika, antidepressiva, lokal anestesi og opioide kan være aktuelt (3). Mange leger henviser til fysioterapi for at pasienten skal få oppfølging av sensomotoriske utfall og smertestillende behandling av ikke-medikamentell art. Utbredt CIPP gir rett til fri behandling hos fysioterapeut etter stønadsforskriftens bokstav C (nevrologi), punkt 3 (11). Anerkjente lærebøker innenfor fysioterapi og medisin omtaler fysioterapi ved perifer polynevropati generelt (12,14). Tiltak som anbefales er: ulike former for sansemotorisk stimulering og sirkulasjonsfremmende tiltak. Dette kan være massasje, aktive øvelser, styrketrening, leddmobilisering, balanseøvelser, elektrotrening og akupunktur. I tillegg forordnes og tilpasses ulike hjelpemidler som spesialsko og ortoser i samarbeid med legespesialister, ortopedi-ingeniører og ergoterapeuter.

Undersøkelse av CIPP

Til grunn for valg av behandlingstiltak bør det ligge en god symptom- og funksjonsundersøkelse. Det er utarbeidet valide og reliable spørreskjema for selvrappotering av symptomer på perifer nevropati etter cellegiftbehandling, slik som Scale for Chemotherapy-Induced long-term Neurotoxicity (SCIN) (15), European Organisation of Research and Treatment of Cancer

TABELL 2 Spørreskjema om mulige CIPP symptomer utviklet ved Radiumhospitalet, OUS.

Hvor mye er du plaget av disse symptomene i det daglige nå for tiden?
Kryss av i skjemaet nedenfor:

Symptomer	Ikke plaget	Noe plaget	Moderat plaget	Sterkt plaget
Prikkende eller stikkende smerter i hender og/eller føtter				
Brennende smerter i hender og/eller føtter				
Nummenhet i hender og/eller føtter				
Putefølelse i hender og/eller føtter				
Overfølsomhet for trykk og berøring				
Unormal kulde- og/eller varmfølelse				
Nedsatt kraft og/eller bevegelighet				
Muskelsmerter				
Vansker med finmotorikk i fingrene				
Muskelkramper				
Ustøhet				
Annet:				

(EORTC) QLQ-CIPN 20 (5) og Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/COG-Ntx) (9). SCIN har seks spørsmål, er utviklet i Norge og kan brukes fritt. Dessverre er det ingen spørsmål om motorisk funksjon i SCIN. Verken EORTC 20 CIPN eller FACT/COG-Ntx-13 foreligger i godkjent norsk oversettelse.

Spørreskjema utviklet ved Radiumhospitalet, OUS

Inspirert av det åpenbare behovet for å undersøke CIPP- pasienter ved Radiumhospitalet, OUS, ble det gjennomført et fagutviklingsarbeid der et spørreskjema og et sett med funksjonstester ble utarbeidet. I mangel av et spørreskjema på norsk som kunne kartlegge de forhold vi var interesserte i, utarbeidet vi et selvrappporterende spørreskjema som kartla CIPP symptomer. Symptomene ble gradert på en skala fra 1 til 4, hvor 1 var «ikke plaget» og 4 «sterkt plaget». Skjemaet ble utprøvd på pasienter med CIPP før det ble tatt i bruk i klinikken. Deretter ble resultatene sammenlignet med det standardiserte FACT/GOG-Ntx-13 (10). Resultatene fra vårt spørreskjema viste stort sammenfall med FACT/GOG-Ntx-13 (resultater ikke publisert enda).

Funksjonstester

Disse testene ble valgt ut fra litteraturen, råd fra kolleger og egne erfaringer. Det ble

gjennomført en liten pilotundersøkelse der ni pasienter ble testet. Ut fra erfaringene ble noen av testene justert. Funksjonstestene gjennomføres under veiledning/observasjon av fysioterapeut. Testpersonen er barbert under utførsel av testene for underestremitetene.

Heving opp på tå begge føtter. Antall opptil 30 registreres. Deltageren står i et hjørne i rommet ca. en fotlengde fra veggen og kan støtte seg lett med en hånd til veggen. Det gis instruksjon om å heve seg opp på tå fortløpende med strake knær og senke seg ned igjen i et moderat tempo så mange ganger som mulig. En heving er godkjent når det kan føres en kulepenn under hælen.

Heving opp på tå en fot. Antall opptil 15 registreres. (En modifisert utgave av «The Standing Heel-Rise test for ankel plantar flexion»). Samme prosedyre som test 1, men på en fot av gangen (16,17).

Løft av forfot begge føtter. Antall opptil 30 registreres. Deltageren står i et hjørne i rommet ca. en fotlengde fra veggen, vedkommende lener seg lett til veggen og korsryggen skal hele tiden ha kontakt med veggen. Begge forfottene skal samtidig løftes fri fra underlaget og senkes ned igjen i et moderat tempo. Gjentas så mange ganger som vedkommende kan klare. Løftet av forfoten er godkjent når det kan føres en kulepenn under metatarsofalangeal-leddene (17).

Løft av forfot, en fot. Antall opptil 15 registreres. Samme prosedyre som test 3, men

nå på en fot av gangen (17).

Plukkeprøve med åpne øyne. Deltageren sitter på en stol, 45 cm høyde, en benk fungerer som bord og stilles inn til den enkeltes passende arbeidshøyde (85 grader albuefleksjon). Ti små gjenstander (fire skruer, ett kronestykke, en kork, en sikkerhetsnål, en mutter, en vingemutter og en stor binders) blir spredt ut over et A4 ark. En boks ti cm bred og fem cm høy plasseres ved arkets øvre høyre hjørne for høyrehendte. (venstre hjørne for venstrehendte). Deltageren skal så raskt som mulig med sin dominante hånd plukke opp en og en gjenstand og slippe dem i boksen. Tiden fra den første til den siste gjenstanden lander i boksen registreres med stoppeklokke (17).

Plukkeprøve med lukkede øyne. Samme prosedyre som pkt. 5. Deltageren skal lukke øynene før gjenstandene blir spredt utover A4 arket (17).

Kraftgrep høyre og venstre hånd måles ved hjelp av dynamometer (f.eks Jamar) Deltageren sitter med høyre henholdsvis venstre overarm lett addusert og 90° fleksjon i albuen. Vedkommende instrueres i å klemme til/ta i så hardt han/hun kan. Middelverdien av tre forsøk registreres (17).

Tandem stående (TS). Deltageren skal stå uten støtte med den ene foten foran den andre. Hælen på den fremre foten skal helt inntil tærne på den bakre. Tiden opp til 30 sekunder registreres med stoppeklokke. Testen kan utføres både med åpne og lukkede øyne.(18,19).

Stående balanse på et og et ben (UST). Modifisert «Unipedal Stance Testing» (UST) (20,21):

Del 1: Åpne øyne. Deltageren står seg på flatt gulv i et hjørne av rommet uten støtte. Deltageren skal stå på henholdsvis høyre og venstre ben uten å støtte seg. Tiden opptil 30 sek. som deltageren klarer å stå på henholdsvis høyre og venstre ben med åpne øyne registreres med stoppeklokke.

Del 2: Lukkede øyne. Deltageren skal «finne» balansen med åpne øyne og så lukke øynene. Tiden opptil 30 sek som deltageren klarer å stå på henholdsvis høyre og venstre ben med lukkede øyne registreres med stoppeklokke.

Timed – Stand- Test (TST). Registrerer hvor lang tid deltageren trenger for å reise seg og sette seg ti ganger opp fra og ned i en 45 cm høy stol uten armlener. Deltageren holder armene i kryss foran brystet (22).

Kommentarer til funksjonstestene TS, UST, og TST

Disse tre testene synes egnet til å teste både balanse og styrke i underekstremitetene. Fordi økt falltendens er en alvorlig konsekvens av CIPP velger vi å kommentere disse tre testene nærmere.

TS er en deltest, både i Bergs Balansetest (18) og i Short Physical Performance Battery (SPPB) (19), og benyttes hyppig i balansetesting. Tandem stående har også blitt benyttet i undersøkelser av pasienter med CIPP av en gruppe nederlandske nevrologer og farmasøytter (9). Disse lot deltagerne gjennomføre testen både med åpne og lukkede øyne og anså at det å holde posisjonen i ti sekunder var normalt. En kanadisk fysioterapeut benyttet hele SPPB i undersøkelse av en pasient med CIPP (7). Et minus med TS kan være at den er lite funksjonell.

UST med åpne og lukkede øyne er en statisk balansetest gjennom «å stå på ett bein» og er benyttet i tidligere undersøkelse av pasienter med perifer polyneuropati. Richardson og medarbeidere (20) undersøkte eldre pasienter med falltendens som følge av perifer polyneuropati. De begrunnet valget av UST med at det å opprettholde balansen i frontalplanet (standfasen i gangsyklusen) krever raske og presise nerveimpulser fra og til fot og ankel. Perifer polyneuropati gir nedsatt statisk balanse og dermed økt risiko for fall som kan gi alvorlige skader. UST med lukkede øyne er svært krevende, og evnen til å mestre dette synker med økende alder. En norsk undersøkelse konkluderte med at testing av balanse er uegnet da selv friske testpersoner har vansker med å mestre oppgaven (22).

TST ble utarbeidet i 1985 for å teste muskulær styrke hos pasienter med proximal myopati (21). En annen variant av testen inngår i SPPB og Bergs balansetest. Denne typen «reise seg og sette seg tester» krever lite utstyr, deltagerne forstår umiddelbart oppgaven og ser selv testens relevans i dagliglivet. Testen måler styrke og både statisk og dynamisk balanse. Vi valgte TST fordi det

her er utarbeidet referanseverdier for begge kjønn fra 20 til 85 års alder. Referanseverdier er nyttig i klinisk arbeid og ikke minst i forskning.

Avslutning

Det er viktig å være oppmerksom på CIPP hos kreftpasienter som er blitt behandlet med neurotoksiske cellegifter. De vanligste subjektive plagene er prikkende/stikkende smerter og nummenhet distalt i ekstremitetene. Funksjonssvikten i underekstremitetene kan gi økt falltendens og plagene vedvarer over tid. Regelmessig utfylling av et spørreskjema som måler mulige CIPP-symptomer og funksjonstester er nyttig både i klinisk arbeid og i forskningsarbeid. Funksjonstestene er gjennomførbare i vanlig klinisk arbeid og gir nyttig informasjon som grunnlag for tiltak. Det er stort behov for vitenskapelige studier både av målemetoder og av intervensjoner hvor man kan utforske ulike fysioterapitiltak for kreftpasienter med CIPP.

Takk

Takk til forskningsrådgiver og professor dr. med. Alv A. Dahl, Radiumhospitalets legater, Senter for pasientmedvirkning og sykepleieforskning, Rikshospitalet og Fond til etter- og videreutdanning av fysioterapeuter.

Referanser:

1. Cancer in Norway 2010. Det norske kreftregisteret 2010.
2. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009; www.regjeringen.no
3. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment and prevention. *Neuro-oncology*. 2012; 14:45-54.
4. Markman M. Chemotherapy-associated neurotoxicity: an important side effect impacting on quality, rather than quantity, of life. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122:511-12.
5. Postma TJ, Aaronsen NK, Heimans JJ, Muller et al. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur J Cancer* 2005; 41:1135-9.
6. Oldenburg J, Kraggerud SM, Cvancarova M et al. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione S-transferase genotypes in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25:708-14.

7. Hile SE, Fitzgerald GK, Studenski SA. Persistent mobility disability after neurotoxic chemotherapy. *Phys Ther* 2010; 90:1649-57.
8. Verstappen CCP, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 2005; 64:1076-7.
9. Elke E, Brouwers M, Huijtema ADR, Boogerd W, Beijnen JH, Schellens JMS. Persistent neuropathy after treatment with cisplatin and oxaliplatin. *Acta Oncol* 2009; 48:832-41.
10. Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL, et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:741-8.
11. Folketryktdloven av 28. februar 1997, paragraf 5, 2. ledd.
12. Wittnik H, Hoskins Michel T, Carr DB. Chronic pain management for physical therapists. 2nd ed. Boston: Butterworth Heinemann, 2002.
13. Melzack R, Wall PD (eds). *Textbook of pain*. London: Churchill Livingstone, 1999.
14. Gjerstad L, Skjeldal OH, Helsest H, et al. *Nevrologi fra barn til voksen*. 3. utg. Nesbru: Vett og Viten, 2003.
15. Oldenburg J, Fosså SD, Dahl AA. Scale for chemotherapy-induced long-term neurotoxicity (SCIN): Psychometrics, validation and findings in large sample of testicular cancer survivors. *Quality of Life research* 2006; 15:791-800.
16. Lunsford BR, Perry J. The standing heel-rise test for ankle plantar flexion: criterion for normal. *Physical Ther* 1995; 75:694-8.
17. Wiberg E, Zechner E. Bedømming av funksjonell kapasitet hos njursjuka - reliabilitetsprøving av ett testbatteri. *Nord Fysioter* 1997; 1:20-9.
18. Berg K, Wood-Daupinee S, Williams JJ et al. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiother Can* 1989; 41:304-11.
19. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferruci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol Med Sci* 1994; 49:85-94.
20. Low Choy NL, Brauer SG, Nitz JC. Timed stance performances reflect differences in age, prevalence of comorbidities, medication use, fall history and activity level: early screening for balance loss is indicated. *Australas J Ageing* 2007; 26:29-34.
21. Hurvitz EA, Richardson JK, Werner RA, Ruhl AM, Dixon MR. Unipedal stance testing as an indicator of fall risk among older outpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 587-91.
22. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Medicine* 1985; 78:77-81.
23. Engebretsen KB, Mork MR, Risberg MA. Reliabilitet, portabel balanseplattform, friske individer - en metodestudie. *Fysioterapeuten* 2007; 5:17-23.

