



**Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Ιατρική Σχολή Αθηνών
Χειρουργικός Τομέας
Β' Ορθοπαιδική Κλινική**

Διευθυντής: Καθηγητής Γεώργιος Μπάμπης

**Η ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΘΟΔΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΓΧΥΣΗ
ΑΥΤΟΛΟΓΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΣ
ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΕΝΟΥ ΣΕ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ ΩΣ ΠΙΘΑΝΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΛΥΣΗ ΣΤΙΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ
ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ: ΤΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΟΥ
ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΡΠΙΑΙΟΥ ΣΩΛΗΝΑ**

**-ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ, ΔΙΠΛΗ ΤΥΦΛΗ, ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ,
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ-**

**ΤΟΥ
ΜΙΧΑΗΛ – ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥ Σ. ΜΑΛΑΧΙΑ
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. ΜΠΑΜΠΗΣ

**Ομότιμος Καθηγητής Ορθοπαιδικής
Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α.**

Ε.-Ο. ΤΖΟΝΣΟΝ

**Ομότιμη Καθηγήτρια Περιγραφικής Ανατομικής
Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α.**

Β. ΝΙΚΟΛΑΟΥ

**Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής
Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α.**

Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

- 1. Παπαγγελόπουλος Παναγιώτης** Ομότιμος Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- 2. Γεώργιος Μπάμπης** Ομότιμος Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- 3. Τζόνσον Ελισάβετ-Ουρανία** Ομότιμη Καθηγήτρια Περιγραφικής Ανατομικής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- 4. Κελέκης Χρυσόστομος-Αλέξης** Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- 5. Χρονόπουλος Ευστάθιος** Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- 6. Νικολάου Βασίλειος** Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- 7. Μαυρογένης Ανδρέας** Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Όρκος Διδάκτορος Ιατρικής Σχολής

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Επειδή η διάσημος των Ιατρών Σχολή, του Πρυτάνεως επινεύσαντος ες τους εαυτοίς διδάκτορας δοκιμάσαι με καταξίωσιν, αυτή τε και τη Πρυτανική δημοσία τηνδε δίδωμι πίστιν. Ηγήσθε με τους διδάξαντας με ταύτην την τέχνην, ίσα γενέτησιν εμοίσι, τη δε τέχνη μηδαμή επ' ευμαρίη χρήσεσθαι τη εμαυτού εν τω βίω, αλλ' εις δόξαν θεού και ανθρώπων σωτηρίην και της πίστεως αυτής τιμήν τε και όνησιν παν με ό,τι ιητρού έργον εστί, πιστώς και ακριβώς κατά δύναμιν και κρίσιν την εμήν επιτελέων, τοίσι δε νοσέουσιν, ήν τε πλούσιοι τυχώσιν όντες ήν τε πένητες, ομοίη σπουδή την εκ τέχνης επαγινέων επικουρίην μηδέ, παραβόλως αποπειρώμενος την τεο ζόην αποκυβεύσειν μηδ' τητρεύσειν επί χρηματισμώ ή φάτιος ιμέρω. Ες οικίας δε οκόσας αν εσίω, εσελεήσεσθαι επ' ωφελείη καμνόντων εκτός εών πάσης αδικίης. Α δ' αν εν θεραπήη ή ιδω ή ακούσω ή και άνευ θεραπήης κατά βίον ανθρώπων, ά μη μήποτε εκλαλέεσθαι έξω, σιγήσεσθαι άρρητα ηγευμένος τα τοιαύτα, της δε τέχνης επιμελήσεσθαι κατά δύναμιν σπουδήν πλείστην ποιευμένος ακριβώςαι ταύτης τα θέσμια. Τοίσι δε ομοτέχνοισι φιλόφρονα και φιλόανθρωπον εμαυτόν αεί παρέξειν και σφέας αδελφοίσιν ίσον επικρινέοιν άρρεσι πάν σφι προθύμως συμβαλλόμενος εξ ότεο αν ωελίη γένοιτο τοίσι κάμνουσι. Ταύτην μοι την επαγγελίην επιτελέα ποιέοντι είη επαύρασθαι βίου και τέχνης και Θεόν κτήσασθαι αρηγόνα, παραβαίνοντι δε τανάντια τουτέων.

*Η έγκρισις διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνώμών του
Συγγραφέως.*

Μ. 5743/32, αρθρ. 202, παρ. 2.

Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

Short Curriculum Vitae

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

[EDUCATION]

High School: Costeas-Geitonas World School, Athens, Greece

Graduation year: 1999

Graduation's grade: Excellent, 19.3 /20

1. Greek National Board of Orthopaedics: Specialty in General Orthopaedic Surgery & Traumatology. February 2016. Athens, Greece

2. National Kapodistrian University of Athens, Greece: Medical School

Way of entrance: National Boards 1999

Graduation date as a M.D.: 08/2005

Graduation's grade: Very Good, 7,5 /10

3. National Kapodistrian University of Athens, Greece: Law School, Department of Political Science & Public Administration

Way of entrance: Department's Admission Test 12/2006

Graduation year as a Political Scientist: 2011

Graduation's grade: Very Good, 8,0 /10

4. Panteion University of Social & Political Sciences, Athens, Greece: Sociology Department

Way of entrance: Department's Admission Test 12/2011

Estimated Date of Graduation: September 2018

Μετα-πανεπιστημιακή Εκπαίδευση

[Post-graduate Education]

1. PhD (started: 07/2014, officially approved: 12/04/2018) in the National Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, 2nd Orthopaedic Department (Professor GC Babis). Subject: "Ultrasound-guided platelet-rich plasma injection as a possible therapeutical solution in peripheral neuropathies: the example of the carpal tunnel syndrome"
2. National Scholarship "Georgios Noulis" of the Greek National Arthroscopic Assosiation at the International Centre for Hip, Knee & Foot Surgery. Sport Traumatology. ATOS Hospital, Heidelberg, Germany. 02/2016 since 08/2017
3. Clinical Observership in Saint Michael's Hospital - Orthopaedic Department. University of Toronto. Toronto, Canada. 7-21/11/2017
4. Accepted in HSS-Stavros Niarchos Foundation Orthopaedic Seminar Program. Hospital for Special Surgery. New York, USA. 28/11-02/12/2017
5. Clinical Observership in ATOS Hospital, International Centre for Hip, Knee & Foot Surgery – Sport Traumatology. Heidelberg, Germany. 18-23/10/2017
6. Clinical Observership in ATOS Hospital, International Centre for Hip, Knee & Foot Surgery – Sport Traumatology. Heidelberg, Germany. 20-27/09/2017
7. EULAR On-Line Introductory 7 month's Ultrasound Course: 10/2012 since 04/2013. Final Exam (Diploma): 06/2013. Graduation's grade: Excellent, 87 /100
8. "Training in basic skills of new technologies". National Institute of Continuous Education: 50 hours Seminar. 12/02/2007 till 18/05/2007, Samos Region, Greece
9. "Modern Health Management into the hospital: Quality services-effective communication". 25 hours Seminar. 19-23/10/2009. Tripoli, Greece

Γλώσσες [Languages]

1. **English:** "Proficiency in English language". University of Michigan

2. **German:** C1-medical (medical council of North Baden) and B2 Diploma (TELC Institute), very good knowledge
3. **Greek:** as native language

Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση

[Continuous Medical Education]

1. 2nd Athens Shoulder Course. 1-2/02/2018. Athens, Greece.
2. 29th Knee & Hip Annual Holiday Course. Hospital for Special Surgery. New York, USA. 30/11-2/12/2017 (accepted in this upcoming event).
3. Great Expectations. Stryker Reconstruction and Trauma Symposium. Toronto, Canada. 17-18/11/2017
4. ATOS Castle-Meeting 2017. Specialized treatment for Hip, Knee and Foot (“ATOS Schloss Kongress 2017. Spezialisierte Behandlung von Huefte, Knie und Fuss”). 21/10/2017. Heidelberg, Germany
5. Knee replacement and cartilage repair: Past, present and future (“Knieendoprothetik und Knorpelregeneration – Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft”). 18/10/2017. Heidelberg, Germany
6. 73rd Greek National Congress of Orthopaedic Surgery & Traumatology. 11-14/10/2017, Athens, Greece
7. Short Hip Expert Training Minimally Invasive Hip Arthroplasty. 31/3/ 2017. Charite Berlin, Germany
8. Unicompartmental Knee Osteoarthritis Seminar (“Thementag - Unikompartimentelle Gonarthrose”). 18.3.2017. Heidelberg, Germany
9. Ligamys Day: Hand’s-on Workshop (Mathys). Zurich, Switzerland. 03.02.2017
10. Smith & Nephew Knee Expert Class Early Intervention. 20-21/1/2017. Duesseldorf, Germany
11. Arthrex Training Course. Advanced Techniques in Ankle and Achilles Repair. 18-19/11/2016. Munich, Germany
12. 10th International Heidelberg Castle-Meeting. Knee Current Concepts. 10-12/11/2016. Heidelberg, Germany
13. Arthrex Training Course. Hip Arthroscopy. Level II. 14/10/2016. Munich, Germany
14. Arthrex Training Course. Hip Arthroscopy. Level I. 13/10/2016. Munich, Germany
15. XXI Federation of European Societies for Surgery of the Hand (FESSH) Congress 2016. 22–25/06/2016 | Santander, Cantabria, Spain
16. AMIC Hip Expert Meeting: Cartilage lesion in the hip- and now? 17/06/2016. Heidelberg, Germany
17. 17th EFORT Congress. 01-03/06/2016. Geneva, Switzerland
18. Knee Arthroscopy Training Course. 15-16/04/2016. Larisa, Greece
19. American Academy of Orthopaedic Surgeons. The AAOS 2016 Annual Meeting. 01-05/03/2016. Orlando, Florida, USA

20. 27th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EUROSON 2015. 6-8/11/2015. Athens, Greece.
21. 71th Greek National Congress of Orthopaedic Surgery & Traumatology, 10/2015, Athens, Greece
22. 16th EFORT Congress. 27-29/05/2015. Prague, Czech Republic.
23. AO TRAUMA: " Management of Fractures of the Hand and Wrist ". 24-26/04/2015. Athens, Greece
24. 23rd Annual European Orthopaedic Research Society (EORS). 02-04/09/2015. Bristol, UK
25. 70th Greek National Congress of Orthopaedic Surgery & Traumatology. 10/2014, Athens, Greece
26. 24th Annual Meeting, Musculoskeletal Ultrasound Society (MUSOC), 7-10/09/2014, Leuven, Belgium
27. 69th Greek National Congress of Orthopaedic Surgery & Traumatology. 10/2013, Athens, Greece
28. 68th Greek National Congress of Orthopaedic Surgery & Traumatology. 3-6/10/2012, Athens, Greece
29. 22nd Annual Meeting, Musculoskeletal Ultrasound Society (MUSOC), 19-22/09/2012, Leuven, Belgium
30. 31st Annual Congress of Macedonian-Thrace Orthopaedic Society, 19-21/04/2012, Thessaloniki, Greece
31. 3rd Musculoskeletal Sonography Course for Rheumatologists, Intermediate Level, 29-31/03/2012, Belgrade, Serbia
32. Annual Distal Hand & Upper Limb's Greek Congress, 12/2011, Thessaloniki, Greece
33. Advanced Musculoskeletal Ultrasound Workshop, 18-20/11/2011, Bratislava, Slovakia Republic
34. AO TRAUMA: "Advances in Operative Fracture Management", 10-12/11/2011, Patras, Greece
35. 67th Greek National Congress of Orthopaedic Surgery & Traumatology, 12-16/10/2011, Athens, Greece
36. "Cyphoplasty": Workshop in Models, 15/10/2011, Athens, Greece
37. AO TRAUMA: "Foot & Ankle", 07-09/04/2011, Athens, Greece
38. AO TRAUMA: "Principles in Operative Fracture Management", 10-12/03/2011 Ioannina, Greece
39. Internal Fixation of carpal fractures: Today's treatment: Workshop. 15/10/2010, Athens, Greece
40. 66th Greek National Congress of Orthopaedic Surgery & Traumatology , 13-16/10/2010, Athens, Greece
41. 1st Musculoskeletal Ultrasound Interventional Course, 09/2010, Bath City, UK
42. 2nd International Seminar on Hand-Upper Limb Surgery: "Shoulder Surgery-Current Concepts": Workshop in Models: "Arthroscopic Rotator Cuff Repair". 27/05/2010, Athens, Greece
43. 2nd International Seminar on Hand-Upper Limb Surgery: "Shoulder Surgery-Current Concepts": Workshop in Models: "Arthroscopic Bankart Repair". 28/05/2010, Athens, Greece
44. 2nd International Seminar on Hand-Upper Limb Surgery: "Shoulder Surgery-Current Concepts": Workshop in Models: "Proximal Humeral Fractures and Arthroplasty". 29/05/2010, Athens, Greece
45. World Annual Congress of Osteoporosis. 05/2010, Florence, Italy
46. 10th International Congress of Sports Medicine of Greece & 8th Greek-Cypriot Sports Medicine Congress, 19-21/03/2010, Veroia City, Greece
47. Seminar in "Diagnostic Ultrasonography of Joints & Soft Tissues", 21/03/2010, Veroia City , Greece
48. Regional Orthopaedic Seminar of Peloponnisos. 19-21/02/2010, Tripoli, Greece

49. 65th Greek National Congress of Orthopaedic Surgery & Traumatology. 7-10/10/2009, Thessaloniki, Greece
50. 2-day Intense Education of Hellenic College of Orthopaedic Surgeons. 6-7/09/2009. Athens, Greece
51. 64th Greek National Congress of Orthopaedic Surgery & Traumatology. 8-11/10/2008, Athens, Greece
52. 2nd Greek National Spine Congress. 25-27/10/2008, Chalkidiki, Greece
53. 34th Greek Medical Congress, 09/2008, Athens, Greece
54. National Greek Congress of Psychiatry, 05/2008, Crete Island, Greece
55. 22nd Greek National Neurosurgery Congress. 11-14/06/2008, Athens, Greece
56. Educational Seminar: "Introduction in Laparoscopic Surgery". 15/03/2008, Ioannina, Greece
57. 1st Greek National Spine Congress, 09/2007, Athens, Greece
58. 21st Annual Greek Congress of Neurosurgery, 06/2007, Rhodes Island, Greece
59. 32nd National Greek Congress of General Surgery, 10/2006, Athens, Greece
60. 1st National Greek Congress of Agricultural Doctors. 06/2006, Chalkidiki, Greece
61. 11th Scientific Congress of Greek Medical Students. 05/2005, Alexandroupoli, Greece
62. 10th Scientific Congress of Greek Medical Students. 04/2004. Thessaloniki, Greece

ΤΩΡΙΝΗ ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗ

[CURRENT POSITION]

Clinical Research Fellow

3rd Orthopaedics Clinic, Hygeia Private Hospital, Athens, Greece

ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗ

[PAST EXPERIENCE]

1. Clinical Fellow at the International Centre for Hip, Knee and Foot Surgery, Sports Traumatology. ATOS Hospital. Heidelberg, Germany. Annual (English-spoken)

- Scholarship “Georgios Noulis” of the Greek National Arthroscopic Association.
01/02/2016 since 07/08/2017
2. National Kapodistrian University of Athens, Greece, 2nd Orthopaedic Department, “Konstantopouleio” General Hospital Neas Ionias: Resident Orthopaedic Surgeon: 01/06/2012 since 02/2016
 3. Participation in Operations, Medical Office and Extra Hour’s work (Overtime) : Microsurgery and Upper Limb Department, KAT Trauma Hospital: 12/2013-05/2015
 4. Participation in Medical Office and Extra Hour’s work (Overtime): Pediatric Orthopaedic Department, KAT Trauma Hospital: 05/2014-05/2015
 5. Microsurgery and Upper Limb Department, KAT Trauma Hospital (under Chef’s Dr. D. Efstathopoulos Supervision): Resident Orthopaedic Surgeon: 05/2013-11/2013
 6. 2nd Orthopaedic Department, Regional Panarkadian General Hospital of Peloponissos Administrative District, Tripoli City: Resident Orthopaedic Surgeon: 12/2008 since 05/2011
 7. General Surgery Department, Kyparissias’s City General Hospital: Resident General Surgeon (as part of the orthopaedic residency): 12/2007since 11/2008
 8. Mandatory General Practice as a M.D., General Hospital –Health Center, Ikaria Island: 02/2006 since 12/2007
 9. M.D. in the Medical Office of the Hellenic Army Academy: Compulsory Military Service: 10/2011 since 01/2012
 10. M.D. in the Military Emergency, North Dodecanisa Islands Brigade, Kos Island: 05/2011 since 09/2011

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ [PUBLICATIONS]

A. Διεθνείς Δημοσιεύσεις – Παρουσιάσεις [International Publications-Presentations]

A1. Δημοσιεύσεις [Publications]

Pubmed/Medline Publications

1. Platelet-Rich Plasma Ultrasound-Guided Injection in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Placebo-Controlled Clinical Study. J Tissue Eng Regen Med. 2017 Sep 5. doi: 10.1002/term.2566. (main author)

2. A Comparative Clinical Study Of Ultrasound-Guided A1 Pulley Release Versus Open Surgical Intervention In The Treatment Of Trigger Finger. World J Orthop. 2017 Feb 18;8(2):163-169. (main author)
3. Platelet-Rich Plasma single injection as a novel treatment in the carpal tunnel syndrome: a pilot study. Neural Regen Res. 2015 Nov;10(11):1856-9. (main author)
4. Platelet-Rich Plasma guided injections: clinical application in peripheral neuropathies. Frontiers in Surgery. Review Article, Published on 13 Oct 2014. (main author)
5. A non-traumatic fracture of a custom made Wagner Cone Prosthesis Hip Stem. A case report. J Long Term Eff Med Implants. 2017;27(1):77-83. (second author)
6. The clinical outcome of one-stage high tibial osteotomy and anterior cruciate ligament reconstruction. A current concept systematic and comprehensive review. Arch Bone Jt Surg. 2018 May;3(6):161-168. (main author)
7. Accuracy, inter-observer and intra-observer reliability of ultrasound in the early diagnosis of occult scaphoid fractures: diagnostic criteria and a way of interpretation. Manuscript Accepted / Under Publication. Journal of Surgical Orthopaedic Advances. (main author)
8. The clinical outcome of the different HemiCAP and UniCAP knee implants: a systematic review. Manuscript Accepted / Under Publication. Orthopedic Reviews. (main author)

Peer Reviewed Non Pubmed's International Publications

9. Prereduction wrist flexion-extension and rotation as a prognostic factor of final mobility in distal radial end fracture. Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica. Vol 64, No4(2013)

Non Peer Reviewed International Publications

10. A percutaneous sonographically assisted technique as a minimally invasive treatment of trigger finger patients: Clinical outcome. J Hand Surg Eur Vol. 41E | Supplement 1 | June 2016 | ISSN 1753-1934. page S14 (main author)
11. Basal thumb arthrosis: Clinical outcome of sonographically guided versus empirical corticosteroid infiltrations. J Hand Surg Eur Vol. 41E | Supplement 1 | June 2016 | ISSN 1753-1934. page S15 (main author)
12. Ultrasound-guided versus 'blind' infiltrations in the management of persistent lateral epicondylitis. J Hand Surg Eur Vol. 41E | Supplement 1 | June 2016 | ISSN 1753-1934. page S16 (main author)
13. The impact of the economic crisis on orthopaedic research in Greece. Orth Proceedings | Supplement of the Bone and Joint J | Published 8 May 2017. (main author)
14. A comparative study of ultrasound-guided injections in palmar aponeurosis. Orth Proceedings | Supplement of the Bone and Joint J | Published 8 May 2017. (main author)

15. Comparing guided to blind dissolution of supraspinatus calcific deposits. Orth Proceedings | Supplement of the Bone and Joint J | Published 8 May 2017. (main author)
16. Early ultrasonography versus late X-rays in occult scaphoid fractures. Orth Proceedings | Supplement of the Bone and Joint J | Published 8 May 2017. (main author)
17. A new ultrasound scale grading carpal tunnel syndrome. Orth Proceedings | Supplement of the Bone and Joint J | Published 8 May 2017. (main author)

A2. Διεθνώς Βραβευμένες Παρουσιάσεις

[Internationally Awarded Presentations]

1. Scaphoid fractures with negative initial x-ray's: the sonographic subperiosteal hematoma as the main diagnostic criterion in the E.R. Forte Session - awarded Oral Presentation. EFORT 2015 Annual Meeting (presenter)
2. Platelet-Rich Plasma Ultrasound-Guided Injection In The Treatment Of Carpal Tunnel Syndrome: A Placebo-Controlled Clinical Study. 18th EFORT Congress. Vienna, Austria. 31/05-02/06/2017. Awarded as one of the top-10 poster presentations in Wrist & Hand section of the 18th EFORT congress (main author)

A3. Διεθνείς Παρουσιάσεις [International Presentations]

1. The Operative Treatment Of Spontaneous Chronic High Hip Dislocation In A Patient With Neurofibromatosis Type I. 19th EFORT Congress. Barcelona. Spain. 30/05-01/06/2017 [accepted presentation in this up-coming event / Presentation Number: 2028]
2. Long Term Results Of Xylocaine Only Versus Xylocaine And Corticosteroid Bursal Injection After An Ultrasound-Guided Double-Needle Irrigation In Patients With Shoulder Calcific Tendinopathy. 19th EFORT Congress. Barcelona. Spain. 30/05-01/06/2017 [accepted oral presentation in this up-coming event / Presentation Number: 168] (main author)
3. Ultrasound-Guided Platelet-Rich Plasma (PRP) Versus Platelet-Poor Plasma (PPP) Injections In Patients With Chronic Plantar Fasciitis: A Comparative Clinical Trial. 19th EFORT Congress. Barcelona. Spain. 30/05-01/06/2017 [accepted oral presentation in this up-coming event / Presentation Number: 167] (main author)
4. Arthroscopic Microfracture vs. arthroscopic autologous matrix-induced chondrogenesis for the treatment of articular cartilage defects of the talus. 18th ESSKA Congress. Glasgow. Scotland. 9-12/05/2018 [accepted oral presentation in this up-coming event / Presentation Number: FP23]

5. Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) and High Tibial Osteotomy (HTO) for medial Varus Osteoarthritis (OA) of the knee. Arthroscopic Second look and Clinical outcome. 18th ESSKA Congress. Glasgow. Scotland. 9-12/05/2018 [accepted poster presentation in this up-coming event / Presentation Number:1114]
6. Platelet-rich Plasma versus corticosteroid intra-articular injections in trapezometacarpal arthritis: a prospective randomized controlled clinical trial. AAOS 2018. New Orleans, Louisiana, USA. 06-10/03/2018. [accepted oral presentation in this up-coming event / Application Number: 7514] (main author)
7. Platelet-Rich Plasma Ultrasound-Guided Injection In The Treatment Of Carpal Tunnel Syndrome: A Placebo-Controlled Clinical Study. 18th EFORT Congress. Vienna. Austria. 31/05-02/06/2017 (main author)
8. A single ultrasound-guided PRP (platelet-rich plasma) infiltration in chronic plantar fasciitis: a double-blinded randomized comparative clinical study. 27th Interdisciplinary Research Conference on Injectable Biomaterials and Interventional Procedures | GRIBOI. Athens, Greece. 18-21/05/2017 (main author)
9. The placebo effect of the guided PRP injections in patients with lateral epicondylitis: a double-blinded randomized controlled clinical trial. 27th Interdisciplinary Research Conference on Injectable Biomaterials and Interventional Procedures | GRIBOI. Athens, Greece. 18-21/05/2017 (main author)
10. Ultrasound-guided percutaneous medial tenotomy in plantar fasciitis: a comparative clinical trial. AAOS 2017. San Diego, California, USA. 14-18/03/2017 (presenter)
11. A Comparative Clinical Study Of Ultrasound-Guided Versus 'Blind' Methylprednisolone Infusion Of Trapeziometacarpal Arthritis. 17th EFORT Congress. Geneva. Switzerland. 01-03/06/2016 (presenter).
12. A Comparative Clinical Trial Of Ultrasound-Guided Versus "blind" Injections Of Betamethazone For The Treatment Of Chronic Epicondylopathy. 17th EFORT Congress. Geneva. Switzerland. 01-03/06/2016 (presenter).
13. A Comparative Clinical Study Of Ultrasound-Guided A1 Pulley Release Versus Open Surgical Intervention In The Treatment Of Trigger Finger. Oral Presentation. 17th EFORT Congress. Geneva. Switzerland. 01-03/06/2016 (presenter).
14. Hydrodissection In The Treatment Of Nerve Entrapment Syndromes: A Clinical Trial On A Novel Theory. Oral Presentation. 17th EFORT Congress. Geneva. Switzerland. 01-03/06/2016 (presenter).
15. Delta Cross Sectional Area (CSA) for the accurate sonographic diagnosis and a new 3-stage classification system of the carpal tunnel syndrome (CTS). 17th EFORT Congress. Geneva. Switzerland. 01-03/06/2016 (presenter).
16. Basal thumb arthrosis: clinical outcome of sonographically-guided versus empirical corticosteroid infiltrations. XXI Federation of *European Societies for Surgery of the Hand* (FESSH) Congress 2016. 22–25/06/2016. Santander, Cantabria, Spain (presenter).
17. High frequency ultrasound for the detection of median nerve's entrapment: a comparative study using the contralateral hand on the same patients. XXI Federation of *European Societies for Surgery of the Hand* (FESSH) Congress 2016. 22–25/06/2016. Santander, Cantabria, Spain (presenter).
18. Early diagnosis of occult radial head fractures in the Emergency Room. XXI Federation of *European Societies for Surgery of the Hand* (FESSH) Congress 2016. 22–25/06/2016. Santander, Cantabria, Spain (presenter).
19. Skier's Thumb: the dynamic ultrasound as a valuable tool for the staging and follow-up of the disease. XXI Federation of *European Societies for Surgery of the Hand* (FESSH) Congress 2016. 22–25/06/2016. Santander, Cantabria, Spain (presenter).
20. A percutaneous sonographically assisted technique as a minimally-invasive treatment of trigger finger patients: clinical outcome. XXI Federation of *European Societies for Surgery of the Hand* (FESSH) Congress 2016. 22–25/06/2016. Santander, Cantabria, Spain (presenter).

21. Ultrasound-guided mechanical release of the median nerve inside the carpal tunnel: clinical evaluation of a theoretical approach. XXI Federation of *European Societies for Surgery of the Hand* (FESSH) Congress 2016. 22–25/06/2016. Santander, Cantabria, Spain (presenter).
22. Ultrasound-guided versus “blind” infiltrations in the management of persistent lateral epicondylitis XXI Federation of *European Societies for Surgery of the Hand* (FESSH) Congress 2016. 22–25/06/2016. Santander, Cantabria, Spain (presenter).
23. Ultrasound guided injections of Platelet-Rich Plasma as conservative treatment in mild or moderate carpal tunnel syndrome: preliminary results. Oral Presentation. 16th EFORT Congress. Prague. Czech Republic. 27-29/05/2015 (presenter)
24. Ultrasound-guided Double Needle Aspiration Versus Blind Corticosteroid Injection In Calcific Tendinosis. 2016 AAOS Annual Meeting, Orlando, USA, March 1–5 (presenter).
25. A new ultrasound scale grading carpal tunnel syndrome. 23rd Annual European Orthopaedic Research Society (EORS), Bristol, UK, 02-04/09/2015 (presenter)
26. Evaluation of ultrasound-guided hydroneurolysis in carpal tunnel syndrome. 23rd Annual European Orthopaedic Research Society (EORS), Bristol, UK, 02-04/09/2015 (presenter)
27. A comparative study of ultrasound-guided injections in plantar aponeurosis. 23rd Annual European Orthopaedic Research Society (EORS), Bristol, UK, 02-04/09/2015 (presenter)
28. Early ultrasonography versus late X-ray's in occult scaphoid fractures. 23rd Annual European Orthopaedic Research Society (EORS), Bristol, UK, 02-04/09/2015 (presenter)
29. The impact of the economic crisis on the orthopaedic research in Greece. 23rd Annual European Orthopaedic Research Society (EORS), Bristol, UK, 02-04/09/2015 (presenter)
30. Comparing guided to blind dissolution of supraspinatus calcific deposits. 23rd Annual European Orthopaedic Research Society (EORS), Bristol, UK, 02-04/09/2015 (presenter)
31. Ultrasound Rotator Cuff partial and full thickness tears at Emergency Room. Musculoskeletal Ultrasound Society, 22nd Annual Meeting, Leuven, Belgium 19-22/9/2012, poster presentation
32. Ankle Strain's management with Diagnostic Ultrasound in the Army's Academy. Musculoskeletal Ultrasound Society, 22nd Annual Meeting, Leuven, Belgium 19-22/9/2012, poster presentation

A4. Διεθνείς Προσκλήσεις

International Invitations (Invited Speaker)

1. "The role of ultrasound in nerve entrapment syndromes: accurate diagnosis and interventional therapeutic procedures". 27th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EUROSON 2015. 6-8/11/2015. Athens, Greece.

B. Ελληνικές Παρουσιάσεις
[Greek Presentations]

1. 71th National Greek Orthopaedic Congress, Athens, 7-10/10/2015. "Ultrasound-guided versus blind betamethazone injections in the treatment lateral epicondylitis. A comparative clinical study"
2. 71th National Greek Orthopaedic Congress, Athens, 7-10/10/2015. "Basal thumb Osteoarthritis: A clinical study of ultrasound-guided versus blind methylprednisolone infiltrations"
3. 71th National Greek Orthopaedic Congress, Athens, 7-10/10/2015. "Is there a sonographic compelling target-sign for the accurate diagnosis of lateral epicondylitis?"
4. 70th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2014: "Dynamic sonographic evaluation in rotator cuff's impingement syndrome as gold standard examination"
5. 70th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2014: "Investigation of unknown thyroid diseases in orthopaedic patients: use of MSK ultrasound"
6. 70th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2014: "Double needle aspiration of chronic calcific tendinitis under ultrasonographic guidance: a middle earth?"
7. 70th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2014: "The diagnosis of ankle tendinopathies with grey scale ultrasonography"
8. 70th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2014: "Plantar Fasciitis: can we count on musculoskeletal ultrasonography for the accurate diagnosis and treatment?"
9. 70th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2014: "Management of Hand Tendinopathies with portable bed side sonography"
10. 70th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2014: "Lower limb muscle belly lesions Ultrasonographic Grading"
11. 67th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2011: Comparative study: ultrasonography versus electromyography in diagnosis of carpal tunnel syndrome. The diagnostic value of the swelling of the retinaculum and median nerve.
12. 67th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2011: "External fixation as definitive treatment in tibial fractures of the elderly patients".
13. 67th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2011: "Intercutaneous mini open technique in achilles tendon's full thickness tear confirmed by real time intraoperative sonography".
14. 67th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2011: " Temperature's changes due to diathermy's use during knee arthroscopy".
15. 67th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2011: "Comparative study between U/S & MRI in R/C tears".
16. 67th National Greek Orthopaedic Congress, Athens 2011: "Comparative clinical study of three different nailing techniques in the treatment of pertrochanteric fractures (Gamma nail, Endovis type nail, DHS)"
17. Annual Distal Hand & Upper Limb's Greek Congress, Thessaloniki 12/2011: "Evaluation of the open palm's technique in Dupuytren's disease: clinical study"
18. Annual Distal Hand & Upper Limb's Greek Congress, Thessaloniki 2011: "Rotator Cuff's partial or full thickness tears with the tool of the diagnostic ultrasound in the orthopaedic office"

19. Annual Distal Hand & Upper Limb's Greek Congress, Thessaloniki 2011: "Results of the expandable humeral nail in shaft fractures"
20. Annual Distal Hand & Upper Limb's Greek Congress, Thessaloniki 2011: "Diagnosis of chronic R/C's tendinopathy with the use of grey scale ultrasound by orthopaedics"
21. Annual Congress of the Macedonia-Thrace Orthopaedic Society, Thessaloniki 2012: "The use of cementless TKR with plasma spray-coated tibial implant: clinical results"
22. Annual Congress of the Macedonia-Thrace Orthopaedic Society, Thessaloniki 2012: "Morton's neuroma: sonographic diagnosis and intraoperative ... after an initial negative MRI"
23. Annual Congress of the Macedonia-Thrace Orthopaedic Society, Thessaloniki 2012: "Ankle Sprain's sonographic staging and management in the military office"
24. Annual Congress of the Macedonia-Thrace Orthopaedic Society, Thessaloniki 2012: "Total metatarsophalangeal arthroplasty of the first toe in hallux rigidus: case report"
25. Annual Congress of the Macedonia-Thrace Orthopaedic Society, Thessaloniki 2012: "Differential diagnosis and preoperative planning of soft tissue morphoma's with the use of ultrasound in the orthopaedic office"
26. Annual Congress of the Macedonia-Thrace Orthopaedic Society, Thessaloniki 2012: "Hemiarthroplasty combined with trochanteric cable plate in unstable pertrochanteric fractures: our experience"
27. Ankle & Foot's Annual Greek Congress, Porto Cheli 2009: "Ankle Diagnostic and Therapeutic Tendinoscopes: clinical study"
28. 2nd Greek Spine Congress, Chalkidiki 2008: "Anatomical status- evaluation and management of spinal fractures in southwest Peloponnisos"
29. 2nd Greek Spine Congress, Chalkidiki 2008: "Spndylolesthesis (isthmic or degenerative) in southwest Peloponnisos"
30. 2nd Greek Spine Congress, Chalkidiki 2008: "Epidemiology of spinal fractures in a public health center"
31. 2nd Greek Spine Congress, Chalkidiki 2008: "Management of the intraspinal discic disease in a small regional hospital"
32. 2nd Greek Spine Congress, Chalkidiki 2008: "Cogenative abnormalities of the lumbar spine and lower back pain: is there an etiologic relationship between them?"
33. 2nd Greek Spine Congress, Chalkidiki 2008: "Management of acute ischialgia with positive laseque clinical sign in the emergency room: what do we have to do finally?"
34. 2nd Greek Spine Congress, Chalkidiki 2008: "The tool of X-Ray's standard study for the diagnosis of symptomatic degenerative spondylarthropathy in a greek island's health center near the boarder"
35. 22nd Annual Greek Congress of Neurosurgery, Athens 2008: "Management of cranial injuries in southwest Peloponnisos"
36. 22nd Annual Greek Congress of Neurosurgery, Athens 2008: "Case report: Acoustic neurinoma with acute labyrinthic clinical symptoms"
37. 22nd Annual Greek Congress of Neurosurgery, Athens 2008: "Epidemiologic study of brain injuries in a regional general hospital"
38. 34th Greek Medical Congress, Athens 2008: "Management of brain trauma in a small aegean island"
39. 21st Annual Greek Congress of Neurosurgery, Rhodes 2007: "Osfyalgia-Ischialgia in regional general hospital"
40. 21st Annual Greek Congress of Neurosurgery, Rhodes 2007: "Case of brain-spinal fluid's leakage in Ikaria Island"
41. Annual Greek Congress of General Surgery, Athens 2006: "Facial injuries in Ikaria island"
42. Annual Greek Congress of General Surgery, Athens 2006: "Autologous flap's treatment of nose carcinomas in Ikaria's general hospital-health center"
43. Annual Greek Psychiatric Congress, Crete 2008: "Thyroidic diseases in combination with psychotic illnesses in the level of an isolated medical office"

44. Annual Greek Psychiatric Congress, Crete 2008: “A case report of folie au deaux disease”
45. Annual Greek Psychiatric Congress, Crete 2008: “Epidemiologic characteristics of psychiatric diseases in an isolated village of an Aegean island”
46. 1st National Greek Congress of Agricultural Doctors: “Epidemiologic characteristics and management of insect-related diseases in Greece”
47. 1st National Greek Congress of Agricultural Doctors: “Differential Diagnosis and treatment of allergenic reactions in the emergency room”
48. 11th Scientific Congress of Greek Medical Students, Alexandroupoli, 2005: “Exercise-Induced Asthma”
49. 11th Scientific Congress of Greek Medical Students, Alexandroupoli, 2005: “Phychosurgery: functional neurosurgery in the treatment of medical illnesses”
50. 10th Scientific Congress of Greek Medical Students, Thessaloniki, 2004: “Case report in Cardiology: Takayasu disease”

C. Άλλες εκπαιδευτικές δραστηριότητες
[Academic and other educational activities]

1. Educating medical students of the Athens Medical School, National & Kapodistian University, 2nd Orthopaedic Department (as Ph.D. Candidate in Orthopaedics): a. 1-2 Academic Lectures per month, b. Supervision and teaching at the orthopaedic E.R. (each week) and in the wards (each week) of Konstantopouleion General Hospital, 2nd Orthopaedic Department
2. Instructor (and speaker) of the monthly-based program for orthopaedic resident’s lectures in Panarkadian General Hospital of Tripolis (January, 2010 till April, 2011)
3. Regular speaker in the weekly-based “Rounds” of clinical fellows at the International Center for Hip, Knee and Foot Surgery, Sport Traumatology, ATOS Hospital, Heidleberg, Germany [Officially recognized teaching center of ISAKOS and ESSKA] (from February 2016 till August 2017)
4. Regular speaker regarding “Orthopaedic Trauma” in primary care doctors (Panarkadian General Hospital of Tripolis) (from December, 2009 till April, 2011)
5. Worked during the Ph.D. on a 3D median nerve’s experimental model via ultrasonographic imaging

D. Βιβλία [Books]

1. «**Το Πικραμύγδαλο**» [“The Bitter Almond”], **Μυθιστόρημα** [Novel Book in greek language], 504 pages, **Εκδόσεις Ιωλκός** [Iolkos publishing company], 1st edition – December 2012, 2nd edition – January 2015
2. «**Σιωπηλή Αθήνα**» [“Silent Athens”], **Μυθιστόρημα** [Novel Book in greek language], 375 pages, **Εκδόσεις Γαβριλίδης** [Gavriilidis publishing company], December 2016

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ανατρέχοντας στην πλέον πρόσφατη βιβλιογραφία καταγράφηκε ένα ενδιαφέρον πόρισμα γύρω από τη συντηρητική θεραπεία των περιφερικών νευροπαθειών. Ορισμένες *in vitro* και *in vivo*, κλινικές και εργαστηριακές μελέτες, υποστήριζαν ότι το PRP (Platelet-rich Plasma) δρούσε θεραπευτικά σε συγκεκριμένες παθήσεις των περιφερικών νεύρων. Εντούτοις, από όσο γνωρίζουμε, δεν είχε μελετηθεί κλινικά σε σχέση με το Σύνδρομο του Καρπιαίου Σωλήνα (ΣΚΣ), την μακράν πιο συχνή μορφή συνδρόμου παγίδευσης περιφερικού νεύρου. Θεωρήθηκε ότι ίσως να είχε ενδιαφέρον να μελετηθεί η μέθοδος αυτή ως μια νέα εναλλακτική λύση στη συντηρητική θεραπεία του ΣΚΣ.

*Το παρόν πόνημα αφιερώνεται
στον πατέρα μου, Σταμάτη,
που «έφυγε» κοιτώντας, όπως πάντα, μπροστά.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Α. Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή στηρίχτηκε στις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγηση του καθηγητή Ορθοπαιδικής του Ε.Κ.Π.Α., κυρίου Γεώργιου Μπάμπη.

Την επιμέλεια και τις στρατηγικές αποφάσεις για τις διεθνείς δημοσιεύσεις της εν λόγω κλινικής μελέτης ανέλαβε ο Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής του Ε.Κ.Π.Α., κύριος Βασίλειος Νικολάου. Οι προαναφερθέντες υπήρξαν και εκ των δασκάλων μου κατά την πορεία της απόκτησης της ειδικότητάς μου στην Ορθοπαιδική Χειρουργική και Τραυματιολογία. Τους ευχαριστώ ξεχωριστά για αυτό.

Η καθηγήτρια Ανατομίας με εξειδίκευση στη Νευροανατομία, κυρία Ελίζαμπεθ Τζόνσον, μέλος της τριμελούς επιτροπής της διδακτορικής διατριβής, με βοήθησε με τις συμβουλές και την εμπειρία της κατά την αποστολή της τελικής κλινικής μελέτης προς δημοσίευση.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω το προσωπικό του Αιματολογικού Τμήματος του «Κωνσταντοπούλειου» Γ.Ν. Νέας Ιωνίας για την πολύτιμη αρωγή του στο εργαστηριακό κομμάτι της μελέτης.

Ακόμη, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους κυρίους Δημήτριο Ευσταθόπουλο, Εμμανουήλ Φανδρίδη, Παναγιώτα Αρεταίου και Φίλιππο Γιαννούλη, ειδικευμένους Ορθοπαιδικούς του Τμήματος Άνω Άκρου και Μικροχειρουργικής του Γ.Ν. Κ.Α.Τ., οι οποίοι μου έδωσαν τη δυνατότητα να εξετάσω, κλινικά και υπερηχογραφικά, ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με σύνδρομο

καρπιαίου σωλήνα (ΣΚΣ). Αρκετοί από αυτούς τους ασθενείς εντάχθηκαν εν συνεχεία στο πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης.

Για τον ίδιο λόγο, αλλά και για την ακούραστη καθοδήγησή τους στην πορεία της ειδικότητάς μου, ευγνωμονώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ορθοπαιδικής του Ε.Κ.Π.Α., κύριο Ευστάθιο Χρονόπουλο, τον Επίκουρο Καθηγητή Ορθοπαιδικής Ε.Κ.Π.Α., κύριο Ηλία Παπαδόπουλο, και τους ειδικευμένους Ορθοπαιδικούς του «Κωνσταντοπούλειου» Γ.Ν. Νέας Ιωνίας, κυρίους Ιωάννη Σούρλα, Μαρία-Κυριακή Κασέτα και Παρασκευή Παπαλεωνιδοπούλου.

Σημαντική βοήθεια, με τις πολύτιμες συμβουλές της, προσέφερε στο στατιστικό κομμάτι της διδακτορικής διατριβής, η ιατρός, ειδική Βιοπαθολόγος και διδάκτωρ Στατιστικής, κυρία Χρυσάνθη Παπαναστασοπούλου-Κάζα.

Περαιτέρω, οφείλω να αναγνωρίσω ότι η ενασχόλησή μου με τον υπέρηχο μυοσκελετικού -και κατ' επέκταση η σύλληψη του παρόντος επιστημονικού πρωτοκόλλου- δε θα είχαν ξεκινήσει ποτέ αν δε μου έδινε ελεύθερο βήμα προς τούτο ο διευθυντής μου, κατά τα πρώτα χρόνια της ειδικότητας, στο Παναρκαδικό Π.Γ.Ν. Τρίπολης, κύριος Αθανάσιος Φόρτης.

Για το τέλος αφήνω τους σημαντικότερους από όλους, τους γονείς μου, Σταμάτη και Λώρη. Οι άνθρωποι αυτοί προσπάθησαν με όλη τους την ψυχή να μου εμφυσήσουν κάτι από την ομορφιά αυτού του κόσμου, που όμως φάνταζε για χρόνια απόκοσμο. Το ξεχωριστό ήθος τους, η πάλη τους για τον άνθρωπο και η αθεράπευτη περιέργειά τους για την αληθινή γνώση των πραγμάτων άφησαν ανεξίτηλα σημάδια στην επαγγελματική και προσωπική πορεία των παιδιών τους. Ελπίζω κάποτε να φανώ αντάξιός σας.

B. Η διεθνής υποστήριξη των αποτελεσμάτων της διδακτορικής διατριβής

1.1 Διεθνείς Δημοσιεύσεις

Η παρούσα διδακτορική διατριβή οδήγησε στη δημοσίευση των παρακάτω άρθρων σε έγκυρα διεθνή περιοδικά (Pubmed's):

18. Platelet-Rich Plasma Ultrasound-Guided Injection in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Placebo-Controlled Clinical Study. J Tissue Eng Regen Med. 2017 Sep 5. doi: 10.1002/term.2566.
19. Platelet-Rich Plasma single injection as a novel treatment in the carpal tunnel syndrome: a pilot study. Neural Regen Res. 2015 Nov;10(11):1856-9.
20. Platelet-Rich Plasma guided injections: clinical application in peripheral neuropathies. Frontiers in Surgery. Review Article, Published on 13 Oct 2014.

Περιοδικά Non Pubmed's:

21. A new ultrasound scale grading carpal tunnel syndrome. Orth Proceedings | Supplement of the Bone and Joint J | Published 8 May 2017.

1.2 Διεθνείς Ανακοινώσεις

Τα αποτελέσματα της εν λόγω διδακτορικής διάτριβης παρουσιάστηκαν και κοινωνήθηκαν σε διάφορα ετήσια διεθνή συνέδρια, όπως αυτά της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας (EFORT 2017, Vienna, Austria / EFORT 2016, Geneva, Switzerland / EFORT 2015, Prague, Czech Republic), της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Χειρουργικής Χεριού (FESSH 2016, Santander, Spain) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ορθοπαιδικής Έρευνας (EORS 2015, Bristol, UK).

Διεθνείς ανακοινώσεις των αποτελεσμάτων της διδακτορικής διατριβής:

3. Platelet-Rich Plasma Ultrasound-Guided Injection In The Treatment Of Carpal Tunnel Syndrome: A Placebo-Controlled Clinical Study. 18th EFORT Congress. Vienna. Austria. 31/05-02/06/2017.
4. Hydrodissection In The Treatment Of Nerve Entrapment Syndromes: A Clinical Trial On A Novel Theory. Oral Presentation. 17th EFORT Congress. Geneva. Switzerland. 01-03/06/2016.
5. Delta Cross Sectional Area (CSA) for the accurate sonographic diagnosis and a new 3-stage classification system of the carpal tunnel syndrome (CTS). 17th EFORT Congress. Geneva. Switzerland. 01-03/06/2016 .
6. High frequency ultrasound for the detection of median nerve's entrapment: a comparative study using the contralateral hand on the same patients. XXI Federation of *European* Societies for Surgery of the *Hand* (FESSH) Congress 2016. 22–25/06/2016. *Santander*, Cantabria, Spain.
7. Ultrasound-guided mechanical release of the median nerve inside the carpal tunnel: clinical evaluation of a theoretical approach. XXI Federation of *European* Societies for Surgery of the *Hand* (FESSH) Congress 2016. 22–25/06/2016. *Santander*, Cantabria, Spain.
8. Ultrasound guided injections of Platelet-Rich Plasma as conservative treatment in mild or moderate carpal tunnel syndrome: preliminary results. Oral Presentation. 16th EFORT Congress. Prague. Czech Republic. 27-29/05/2015.
9. A new ultrasound scale grading carpal tunnel syndrome. 23rd Annual European Orthopaedic Research Society (EORS), Bristol, UK, 02-04/09/2015.

10.Evaluation of ultrasound-guided hydroneurolysis in carpal tunnel syndrome. 23rd Annual European Orthopaedic Research Society (EORS), Bristol, UK, 02-04/09/2015.

1.3 Διεθνείς Βραβεύσεις

Η αναρτημένη ανακοίνωση με τίτλο: «Platelet-Rich Plasma Ultrasound-Guided Injection In The Treatment Of Carpal Tunnel Syndrome: A Placebo-Controlled Clinical Study» βραβεύθηκε πρόσφατα ως μια από τις 10 καλύτερες εργασίες του 18^{ου} ετήσιου συνεδρίου της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας (18th EFORT Congress. Vienna. Austria. 31/05-02/06/2017), στην ενότητα Hand & Wrist.

Γ. Ο διεθνής αντίκτυπος

Το άρθρο που δημοσιεύσαμε τον Οκτώβριο του 2014, στο έγκυρο διεθνές περιοδικό *Frontiers in Surgery*, υπό τον τίτλο, ‘Platelet-Rich Plasma guided injections: clinical application in peripheral neuropathies’, αποτέλεσε την πρώτη και μοναδική μέχρι σήμερα δημοσιευμένη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πάνω στο αντικείμενο της κλινικής εφαρμογής των περινευρικών εγχύσεων PRP.

Περαιτέρω, η πιλοτική μελέτη που δημοσιεύσαμε το Νοέμβριο του 2015, στο έγκυρο διεθνές περιοδικό (Impact Factor: 1,77) *Journal of Neural Regeneration Research*, υπό τον τίτλο, ‘Platelet-Rich Plasma single injection as a novel treatment in the carpal tunnel syndrome: a pilot study’, υπήρξε η πρώτη δημοσιευμένη διεθνώς κλινική εφαρμογή των εγχύσεων PRP σε ασθενείς με ΣΚΣ.

Τέλος, η κλινική μελέτη που δημοσιεύσαμε το Σεπτέμβριο του 2017, στο υψηλού κύρους διεθνές περιοδικό (Impact Factor: 4) *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, υπό τον τίτλο, ‘Platelet-Rich Plasma Ultrasound-Guided Injection in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Placebo-Controlled Clinical Study’, αποτέλεσε την πρώτη τυχαιοποιημένη, συγκριτική, διπλή-τυφλή, κλινική μελέτη (Randomized Controlled Trial, RCT, Level I), που συνέκρινε την

υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση PRP με την έγχυση placebo φαρμάκου, σε ασθενείς με ΣΚΣ.

Χρονολογικά, θα μπορούσε με ασφάλεια να ειπωθεί ότι η δημοσίευση της αρχικής πιλοτικής μελέτης της διδακτορικής διατριβής, με τίτλο, 'Platelet-Rich Plasma single injection as a novel treatment in the carpal tunnel syndrome: a pilot study', στο έγκυρο διεθνές περιοδικό Journal of Neural Regeneration Research, το Νοέμβριο του 2015, σε συνδυασμό με την παλαιότερη συστηματική ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, που είχαμε δημοσιεύσει στο περιοδικό Frontiers in Surgery ('Platelet-Rich Plasma guided injections: clinical application in peripheral neuropathies', Οκτώβριος 2014), αποτέλεσαν το έναυσμα για τον μετέπειτα σχεδιασμό και δημοσίευση 3 έτερων κλινικών μελετών (514, 515, 516), από διαφορετικά ερευνητικά κέντρα, πάνω στο ίδιο θέμα.

Είναι αξιοσημείωτο ότι οι μελέτες αυτές (δύο συγκριτικές και ένα case report), οι οποίες εκδόθηκαν μετά τη δημοσίευση της δικής μας, τελικής συγκριτικής μελέτης στο Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine ('Platelet-Rich Plasma Ultrasound-Guided Injection in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Placebo-Controlled Clinical Study', Σεπτέμβριος 2017), επιβεβαίωσαν τα κλινικά αποτελέσματα του πειράματός μας. Έτσι, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η παρούσα διδακτορική διατριβή άνοιξε νέους δρόμους στην κλινική έρευνα του PRP, λαμβάνοντας, διεθνώς, τη θέση του πρωτοπόρου στο πεδίο αυτό.

Μάλιστα, για την παρουσίαση των κλινικών εφαρμογών των υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενων εγχύσεων στα σύνδρομα νευρικής παγίδευσης, ο γράφων υπήρξε ο μοναδικός Ορθοπαιδικός, που ήταν προσκεκλημένος ομιλητής (invited speaker) στο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπερήχου στην Ιατρική και τη Βιολογία (27th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EUROSON 2015. 6-8/11/2015. Athens, Greece), με θέμα ομιλίας: "The role of ultrasound in nerve entrapment syndromes: accurate diagnosis and interventional therapeutic procedures".

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΕΠΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:

**« Η ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΘΟΔΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΓΧΥΣΗ
ΑΥΤΟΛΟΓΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΣ
ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΕΝΟΥ ΣΕ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ ΩΣ ΠΙΘΑΝΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΛΥΣΗ ΣΤΙΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ
ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ: ΤΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΟΥ
ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΡΠΙΑΙΟΥ ΣΩΛΗΝΑ»**

Α. Η Νόσος

-Το Σύνδρομο του Καρπιαίου Σωλήνα-

1. Γενικά - Περιγραφή – Ορισμός

Το Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα (ΣΚΣ) πρωτοπεριγράφηκε το 1854 από τον Paget (8). Από τότε, το ΣΚΣ αναφέρεται συχνά στην ιατρική βιβλιογραφία, καθώς παραμένει μια από τις συχνότερες παθήσεις που εξετάζονται στα ορθοπαιδικό και ρευματολογικό ιατρείο (9). Παρά ταύτα το ΣΚΣ λογίζεται ακόμη και σήμερα ως μια σύνθετη, χρόνια, εμμένουσα πάθηση, με υψηλότατο κόστος ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης και χαμένων εργατοημερών (12, 13, 14). Μάλιστα, ενώ η συχνότητα της νόσου αυξάνει με αλματώδη ρυθμό, βαρύτερες μορφές ΣΚΣ διαγιγνώσκονται σε ηλικιωμένους ασθενείς, γεγονός που δημιουργεί πρόσθετο προβληματισμό με την αναμενόμενη σταδιακή γήρανση του πληθυσμού (16).

Η Αμερικανική Ακαδημία Ορθοπαιδικών Χειρουργών (AAOS) όρισε το ΣΚΣ ως «τη συμπτωματική πιεστική νευροπάθεια του μέσου νεύρου στο ύψος του καρπού» (10). Πρόκειται για ένα σύνδρομο παγίδευσης νεύρου, το οποίο περιγράφεται ως μονονευροπάθεια ή ριζοπάθεια προκαλούμενη από τη μηχανική παραμόρφωση του μέσου νεύρου εξαιτίας εξωγενούς ασκούμενης συμπιεστικής δύναμης (9).

Το μέσο νεύρο νευρώνει αισθητικά τα τρία έξω δάκτυλα και το ήμισυ έξω του παράμεσου, με αποτέλεσμα όταν συμπιεστεί να δίνει

νευρολογική συμπτωματολογία με τη συγκεκριμένη κατανομή (11). Αντιθέτως, η παλάμη μένει κλινικά ανεπηρέαστη, αφού λαμβάνει αισθητική νεύρωση από τον επιπολής αισθητικό κλάδο του μέσου νεύρου. Ο κλάδος αυτός καταλήγει στο αντιβράχιο, 6 εκατοστά εγγύς του καρπιαίου εγκάρσιου συνδέσμου, αφού πρώτα περάσει επιφανειακά του συνδέσμου, με αποτέλεσμα να μένει ανεπηρέαστος από τις αλλαγές πίεσης εντός του καρπιαίου σωλήνα (11).

Η ακριβής αιτιολογία του συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα παραμένει ασαφής. Πολλές θεωρίες έχουν προταθεί, αλλά καμία στρατηγική πρόληψης, στηριζόμενη σε αυτές τις θεωρίες, δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Συγχρόνως, οι συντηρητικές θεραπείες, όπως οι εγχύσεις τοπικών κορτικοστεροειδών ή οι λειτουργικοί νάρθηκες, συχνά δεν προσφέρουν κλινική βελτίωση διάρκειας άνω του ενός μηνός (17).

2. Ανατομία

2.1 Η φυσιολογική ανατομία του καρπιαίου σωλήνα

Η ενδεδειγμένη γνώση της σύνθετης ανατομίας του καρπιαίου σωλήνα και των γειτονικών αυτού δομών είναι προαπαιτούμενο για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας, των σημείων και των συμπτωμάτων του ΣΚΣ. Αυτή η γνώση κρίνεται απαραίτητη για το γιατρό που θα προβεί σε χειρουργική διάνοιξη του καρπιαίου σωλήνα, αλλά και σε θεραπευτική, υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη ή «τυφλή» έγχυση ουσιών εντός του καρπιαίου σωλήνα. Επιπλέον, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε και να είμαστε «υποψιασμένοι» για τις πιθανές ανατομικές παραλλαγές του μέσου νεύρου που –όχι σπάνια- θα μπορούσαν να είναι και η αιτία του ΣΚΣ (22).

Ο καρπιαίος σωλήνας (ΚΣ) εντοπίζεται στη βάση της παλάμης. Ο σωλήνας αυτός αποτελείται κατά τα τρία τέταρτα από οστέινο τοίχωμα, ελέω των οσταρίων του καρπού, ενώ η πρόσθια επιφάνειά του καλύπτεται από ένα χοντρό ινώδη σύνδεσμο, τον εγκάρσιο σύνδεσμο του καρπού. Ο εγκάρσιος σύνδεσμος προσφύεται κερκιδικά στο φύμα του

σκαφοειδούς και στο μείζον πολύγωνο, και ωλένια στο άγκιστρο του αγκιστρωτού και το πισοειδές οστό. Το έδαφος του καρπιαίου σωλήνα απαρτίζεται από τα οστά: σκαφοειδές, μηνοειδές, αγκιστρωτό, κεφαλωτό, μείζον και έλασσον πολύγωνο, τα οποία καλύπτονται από τον αρθρικό θύλακο και τους εν τω βάθει παλαμιαίους κερκιδοκαρπικούς συνδέσμους (1, 19).

Διαμέσου της στενής αυτής ανατομικής περιοχής του καρπού διέρχονται: 1) οι οκτώ καμπήρες τένοντες των δακτύλων (δύο τένοντες για κάθε ένα εκ των τεσσάρων δακτύλων πλην του αντίχειρα), 2) ο μακρός καμπήρας του αντίχειρα, 3) τα τενόντια έλυτρα και 4) το μέσο νεύρο (1). Για το λόγο αυτό, εάν για οποιαδήποτε αιτία αυξηθεί ο όγκος των στοιχείων που εμπεριέχονται μέσα στον καρπιαίο σωλήνα, μπορεί να προκληθεί συμπίεση του μέσου νεύρου. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση ισχαιμίας στο νεύρο, η οποία εκδηλώνεται με πόνο, καύσος και αιμωδίες (7).

Περαιτέρω, ο καρπιαίος σωλήνας είναι ένα οστεοϊνώδες διαμέρισμα που συνδέει το πρόσθιο διαμέρισμα του περιφερικού αντιβραχίου με το μέσο παλαμιαίο διάστημα της άκρας χείρας. Στο έδαφος του καρπιαίου σωλήνα σχηματίζεται μια ανάστροφη κυρτή οστέινη αψίδα, που σχηματίζει μια αύλακα ομοιάζουσα με σήραγγα, η οποία καλείται καρπιαία αύλακα (sulcus carpi). Αυτή η αύλακα επικαλύπτεται παλαμιαία από το παχύ κοινό έλυτρο των καμπήρων (flexor retinaculum, FR), το οποίο σταθεροποιεί τον καρπό, μετατρέποντας την καρπιαία αύλακα στον κλειστό καρπιαίο σωλήνα.

Το FR μπορεί να διαχωριστεί σε 3 συνεχή τμήματα: 1) ένα εγγύς λεπτό τμήμα, που καλείται εν τω βάθει περιτονία αντιβραχίου, 2) το μέσο τμήμα ή αλλιώς, εγκάρσιος σύνδεσμος και 3) το άπω τμήμα, που σχηματίζεται από την παλαμιαία απονεύρωση και εκτείνεται περιφερικά μεταξύ των μυών του θέναρος και του υποθέναρος. Για το λόγο αυτό συστήνεται η χειρουργική διάνοιξη επί ΣΚΣ να μην περιορίζεται μόνο στο μέσο διαμέρισμα του εγκαρσίου συνδέσμου (18).

Το ύψος του καρπιαίου σωλήνα είναι κατά μέσο όρο 20 χιλιοστά στο επίπεδο του αγκιστρωτού. Το ύψος αυτό είναι μικρότερο σε σχέση με το ύψος του εγγύς (24 χιλιοστά) ή του περιφερικού (25 χιλιοστά) τμήμα του καρπιαίου σωλήνα (20). Το στενότερο σημείο του σωλήνα (περίπου 16 χιλιοστά) εντοπίζεται 1 εκατοστό από τη μέση γραμμή του περιφερικού στοίχου των καρπιαίων οσταρίων (21).

Το μέσο νεύρο συνοδεύεται από τους 4 επιπολής καμπήρες τένοντες, τους 4 εν τω βάθει καμπήρες των δακτύλων και τον μακρύ καμπήρα τένοντα τον αντίχειρα. Ο τελευταίος είναι ο πλέον κερκιδικά ευρισκόμενος εντός του σωλήνα.

Στην είσοδο του τούνελ, το μέσο νεύρο βρίσκεται ραχιαίως του μακρού παλαμικού μυ ή αλλιώς μεταξύ του FR και του μακρού παλαμικού. Σε ουδέτερη θέση του καρπού, το μέσο νεύρο πορεύεται προσθίως του επιπολής καμπήρα του δείκτη ή προσθίως του επιπολής καμπήρα του μέσου δακτύλου. Στο περιφερικό τμήμα του τούνελ, το μέσο νεύρο σχηματίζει 6 κλάδους: τον κινητικό κλάδο του θέναρος, 3 ξεχωριστά παλαμιαία δακτυλικά νεύρα (το έξω και έσω του θέναρος και το έξω του δείκτη) και τα κοινά δακτυλικά νεύρα του δεύτερου και τρίτου μεσοδακτύλιου διαστήματος. Σε ποσοστό 56%, ο προαναφερθείς κλάδος του θέναρος περνά από ξεχωριστό τούνελ πριν καταλήξει στους μύες του θέναρος (19).

Η περιοχή που νευρώνει αισθητικά το μέσο νεύρο συνίσταται στην παλαμιαία επιφάνεια των 3 κερκιδικώς ευρισκόμενων δακτύλων, και το έξω ήμισυ του παράμεσου δακτύλου. Όσον αφορά τη ραχιαία επιφάνεια, το μέσο νεύρο δίνει νευρώση στις 2 άπω φάλαγγες των 3 πρώτων δακτύλων και το έξω ήμισυ του παράμεσου δακτύλου. Τέλος, αναφορικά με την κινητική λειτουργία, το μέσο νεύρο νευρώνει τους αντιθετικούς μύες (βραχύς απαγωγός του αντίχειρα, αντιθετικός του αντίχειρα και επιπολής καμπήρας του αντίχειρα) και τους 2 πρώτους ελμινθοειδείς μύες.

2.2 Ανατομικές παραλλαγές των στοιχείων του καρπιαίου σωλήνα

Οι ενδεχόμενες ανατομικές παραλλαγές μπορούν να ερμηνεύσουν την ποικιλία των συμπτωμάτων. Παράλληλα ανεβάζουν τον κίνδυνο ιατρογενών κακώσεων (19).

2.2.1 Ανατομικές παραλλαγές του μέσου νεύρου

Το διφυές μέσο νεύρο παρατηρείται σε ποσοστό 1-3,3% των περιπτώσεων και μπορεί να σχετίζεται με διατήρηση της μέσης αρτηρίας ή με επικουρικό κλάδο του επιπολής καμπτήρα του τρίτου δακτύλου (23). Σε περίπτωση διφυούς μέσου νεύρου, η έξω μοίρα του είναι και η πιο σημαντική (19).

2.2.2 Ανατομικές παραλλαγές του κινητικού κλάδου του μέσου νεύρου

Κατά τον Lanz (24), ανευρίσκονται διάφορες παραλλαγές του κινητικού κλάδου του μέσου νεύρου: α. ο εξωσυνδεσμικός τύπος, που είναι και ο πιο συχνός (46%), β. ο υποσυνδεσμικός τύπος (31%) και γ. ο διασυνδεσμικός τύπος (23%). Ο Kozin (25) βρήκε ότι το 4% των περιπτώσεων είχαν δυο κινητικούς κλάδους που χιάζονταν στον εγκάρσιο σύνδεσμο.

Οι νευρικές δεσμίδες που προορίζονται για τον κινητικό κλάδο οριοθετούνται στην κερκιδική επιφάνεια του μέσου νεύρου στο 60% των περιπτώσεων, προσθίως στο 20% και κεντρικά σε ποσοστό 18% (26). Αυτές οι παραλλαγές εξηγούν την ποικιλία στην κλινική εικόνα, εν σχέσει με την κινητική λειτουργία του αντίχειρα, σε περιπτώσεις σοβαρής πίεσης του μέσου νεύρου (26).

2.2.3 Ανατομικές παραλλαγές του επιπολής παλαμιαίου δερματικού κλάδου του μέσου νεύρου

Όχι σπανίως, ο παλαμιαίος δερματικός κλάδος ενδέχεται να περνά δια του εγκαρσίου συνδέσμου ή να πορεύεται στην ωλένια πλευρά του μέσου νεύρου (23).

2.2.4 Ωλένιο νεύρο εντός του καρπιαίου σωλήνα

Είναι εξαιρετικά σπάνιο να βρεθεί το ωλένιο νεύρο μέσα στον καρπιαίο σωλήνα. Αυτή η ανωμαλία συνδυάζει κλινικά συμπτώματα, συγχρόνως, από το μέσο και το ωλένιο νεύρο (23).

2.2.5 Αναστομώσεις με λοιπά νεύρα

Πρόκειται για διαφορετικών τύπων αναστομώσεις μεταξύ του μέσου και του ωλένιου νεύρου κατά μήκος του αντιβραχίου και της άκρας χείρας. Εκτός από τις συχνότερες αναστομώσεις τύπου Berretini ((27), συχνότητα: 67-92%,) Riche and Cannieu ((28), συχνότητα: 77-100%), χαρακτηριστική, αν και όχι και τόσο συχνή (5-40%), είναι η αναστόμωση Martin-Grueber, μεταξύ μέσου και ωλενίου νεύρου, στο αντιβράχιο (28).

2.2.6 Αγγειακές Αναστομώσεις

Η υπολειμματική -από την εμβρυϊκή ανάπτυξη- παραμονή της αρτηρίας του μέσου νεύρου παρατηρείται σε ποσοστό 1 έως 16% των περιπτώσεων ΣΚΣ (29). Όπως προαναφέρθηκε, είναι δυνατή η συνύπαρξη διφυούς νεύρου με εμμένουσα αρτηρία. Η επιπλοκή αυτή προκαλεί θρόμβωση, που οδηγεί στην εμφάνιση οξέως ΣΚΣ (30).

2.2.7 Παραλλαγές μυών και τενόντων

Σε κάποιες περιπτώσεις ο μακρός παλαμικός τένοντας πορεύεται μέσα στον καρπιαίο σωλήνα, για να καταλήξει στην εν τω βάθει μοίρα της παλαμιαίας απονεύρωσης, προκαλώντας πίεση στο μέσο νεύρο (όπως και σπανιότερα μπορεί ο μακρός παλαμικός μυς να έχει αντίστροφη πορεία, καλούμενος και ανάστροφος μακρός παλαμικός μυς, με

αποτέλεσμα να δίνει μυϊκές δεσμίδες εντός του καρπιαίου σωλήνα) (31). Ακόμη μπορεί να παρατηρηθούν παραλλαγές του επιπολής καμπτήρα των δακτύλων μυ (32) ή των ελμινθοειδών μυών, αμφοτέρων ως επέκτασής τους μέσα στον καρπιαίο σωλήνα (31).

3. Επιδημιολογία

3.1 Γενικά

Περίπου 2,7 εκατομμύρια ιατρικές επισκέψεις, ετησίως, στις ΗΠΑ, συνδέονται με συμπτώματα της πηγεοκαρπικής και της άκρας χείρας (2). Η διάγνωση, μεταξύ άλλων, περιλαμβάνει ποικίλους τύπους συνδρόμων παγίδευσης, τενόντιες διαταραχές, σύνδρομο υπερχρήσης και άτυπα σύνδρομο πόνου (2). Το πιο συχνό σύνδρομο νευρικής παγίδευσης είναι το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα (ΣΚΣ), που υπολογίζεται ότι καταλαμβάνει το 90% όλων των συνδρόμων παγίδευσης (11, 32), ενώ, παράλληλα, αποτελεί και μια από τις πιο συνήθεις διαγνώσεις, όσον αφορά τις παθήσεις των άνω άκρων (4, 32). Έτσι, αναμένεται ότι ένας στους πέντε ασθενείς που παραπονούνται για συμπτώματα πόνου, αιμωδιών και μούδιασμάτων στα χέρια θα διαγνωσθεί πάσχων από ΣΚΣ, με βάση την κλινική εξέταση και τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο (32).

Κατά τον Rask (6), το 3,8% του γενικού πληθυσμού υπολογίζεται ότι πάσχει από ΣΚΣ, ενώ ο επιπολασμός της νόσου είναι 276:100.000 ανά έτος. Σύμφωνα με άλλους συγγραφείς, η επίπτωση και ο επιπολασμός ποικίλλουν σημαντικά, 0,125 - 1% και 5 - 16% αντίστοιχα, ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου (34, 35, 36, 37, 38, 39, 40). Οι Palmer et al. (12) υπολόγισαν ότι μεταξύ 400.000 και 500.000 περιστατικών, ετησίως, στις ΗΠΑ, υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία ΣΚΣ, με οικονομικό κόστος που ξεπερνά τα 2 δισεκατομμύρια δολάρια ανά έτος. Η συχνότητα των χειρουργικών επεμβάσεων ΣΚΣ στο Ηνωμένο Βασίλειο υπολογίζεται σε 43-74 ανά 100.000 κατοίκους ετησίως (33).

Το ΣΚΣ διαγιγνώσκεται συχνότερα στις γυναίκες, σε αναλογία 3:2, σε σχέση με τους άντρες (7). Από το 1950 και εντεύθεν, πλήθος μελετών επιβεβαιώνουν την αυξημένη συχνότητα του συνδρόμου στο γυναικείο πληθυσμό (5, 7, 34, 37). Σε μελέτη (surveillance study) προερχόμενη από το Ηνωμένο Βασίλειο (41), σημειώνεται ότι η ετήσια επίπτωση του συνδρόμου ήταν 139,4 ασθενείς ανά 100.000 γυναίκες και 67,2 ανά 100.000 άντρες, με το λόγο γυναικών προς αντρών να υπολογίζεται σε 2,07.

Είναι πιο συχνά αμφοτερόπλευρο, ενώ αφορά κυρίως ασθενείς μέσης ηλικίας -μεταξύ 40 και 60 ετών- με ηλικιακή αιχμή (peak age) γύρω στα 55 με 60 έτη (5). Παρόλα αυτά παρατηρείται και σε ασθενείς πιο ηλικιωμένους ή και νεότερους, ακόμα και κάτω των 20 ετών (8, 32). Στην πρώτη δημοσιευμένη μελέτη σε επίπεδο πληθυσμού (population based study), οι Stevens et al. (37) βρήκαν ότι η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 50 έτη για τους άντρες και τα 51 έτη για τις γυναίκες.

Επιπλέον, έχουν ανευρεθεί και εθνοτικές διαφορές στην επιδημιολογία του ΣΚΣ. Μια έρευνα στο προσωπικό του Πολεμικού Ναυτικού των ΗΠΑ έδειξε ότι η συχνότητα διάγνωσης του ΣΚΣ στους λευκούς εργαζόμενους ήταν 2 με 3 φορές υψηλότερο από ότι στους μαύρους (45). Οι Nathan et al. (42) βρήκαν ότι ο επιπολασμός του ΣΚΣ σε πληθυσμό βιομηχανικών εργατών στις ΗΠΑ ήταν συγκριτικά πολύ χαμηλότερος για τους Ιάπωνες εργάτες εν σχέσει με τους Αμερικανούς. Οι Gorsche et al. (43) ανέφεραν ότι η επίπτωση του ΣΚΣ σε τρεις διαφορετικούς πληθυσμούς, α. Ασιατών μιγάδων, β. λευκών και γ. άλλων εθνικοτήτων, ήταν αντίστοιχα, 12, 12,2 και 7,2 ανά 100 κατοίκους. Το ΣΚΣ φαίνεται ότι είναι πιο σπάνιο στους μη λευκούς Νοτιοαφρικάνους, εν συγκρίσει με τους οποίους οι λευκοί και οι ασιατικοί πληθυσμοί βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης (44).

3.2 Ο ρόλος της επαγγελματικής ενασχόλησης στη συχνότητα εμφάνισης ΣΚΣ

Το ΣΚΣ αποτελεί μια από τις πλέον αναγνωρισμένες επαγγελματικές παθήσεις (occupational health conditions), ειδικά όταν η εργασία είναι χειρωνακτική και υπάρχει επαναλαμβανόμενη χρήση

δονούμενων εργαλείων. Οι Einhorn και Leddy υπολόγισαν την επίπτωση του ΣΚΣ στο 1%, όσον αφορά το γενικό πληθυσμό και στο 5%, όσον αφορά εργάτες συγκεκριμένων βιομηχανιών, που απαιτούσαν σταθερή, επαναλαμβανόμενη χρήση των χεριών και των καρπών (38). Το 1999, το Ομοσπονδιακό Γραφείο των ΗΠΑ για τα Εργατικά Στατιστικά (US Bureau of Labour Statistics) ανακοίνωσε ότι ο μέσος αριθμός χαμένων εργατοημερών ήταν υψηλότερος για το ΣΚΣ (27 ημέρες), από ότι σε όλες τις άλλες μείζονες «αναπηρικές» (disabling) ασθένειες ή τραυματισμούς (2).

Επαγγελματικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της απαίτησης άσκησης ισχυρής χειρωνακτικής δύναμης, της σταθερά επαναλαμβανόμενης χρήσης των χεριών και της χρήσης δονούμενων εργαλείων (hand-arm vibration), σχετίζονται άμεσα με το ΣΚΣ. Όταν το ΣΚΣ εμφανίζεται ως αποτέλεσμα τεκμηριωμένης επαγγελματικής έκθεσης, τότε αναφέρεται ως «επαγγελματικά-σχετιζόμενο ΣΚΣ» ("work-related carpal tunnel syndrome") (47).

Μετρήσεις του Εθνικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ για την Επαγγελματική Ασφάλεια και Υγεία (Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) έδειξαν ότι 15 έως 20% των Αμερικανών αντιμετωπίζουν κίνδυνο εμφάνισης «σωρευτικής τραυματικής διαταραχής» (Cumulative Trauma Disorders, CTDs), ενός συνόλου - σχετιζόμενων με την επαγγελματική εργασία- ασθενειών που προκαλούνται από υπερχρήση μιας συγκεκριμένης μυοσκελετικής ομάδας για την επίτευξη εργασίας που επαναλαμβάνεται κατά εκατοντάδες ή χιλιάδες φορές (46). Κατά τους Brain et al. το ΣΚΣ είναι η συχνότερη πάθηση που εντάσσεται στην ομάδα αυτή (48). Σε αυξημένο κίνδυνο βρίσκονται χειριστές κοπτικών μηχανών, ταμίες, συσκευαστές κρέατος, εργάτες που ράβουν καθίσματα αυτοκινήτων, μηχανικοί αεροσκαφών, μανάβηδες και εργάτες που συναρμολογούν μικρά εξαρτήματα.

Οι επαγγελματικά-σχετιζόμενοι παράγοντες κινδύνου δε μπορούν να οδηγήσουν από μόνοι τους στην εμφάνιση του ΣΚΣ. Αντιθέτως υποστηρίζεται ότι το ΣΚΣ προκαλείται από έναν συνδυασμό διαφορετικών παραγόντων. Η πλειοψηφία των διαγνωσθέντων ΣΚΣ αποδίδεται σε ενδογενείς παράγοντες κινδύνου (intrinsic risk factors).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η εμφάνιση του ΣΚΣ συσχετίζεται επίσης με ανθυγιεινές συνήθειες και τρόπους ζωής (49,50).

Οι Nathan et al. (55) υποστήριξαν ότι οι εργάτες που έπασχαν από ΣΚΣ παρουσίαζαν 75% υψηλότερη πιθανότητα, σε σχέση με τους υγιείς εργάτες, να έχουν ιστορικό αλκοολισμού, 19% υψηλότερη πιθανότητα να έχουν υπάρξει καπνιστές και 5% παραπάνω πιθανότητα να κάνουν χρήση καφεΐνης. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ακόμα ότι ο υψηλός δείκτης BMI αυξάνει την επίπτωση του ΣΚΣ (51, 52, 53).

Οι Garland et al (45) βρήκαν ότι το φύλο είναι ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για εμφάνιση ΣΚΣ από ότι η έκθεση σε επαγγελματικές συνθήκες αυξημένου κινδύνου. Παλαιότερα, σε μια κλινική σειρά 654 χειρών, ο Phalen παρατήρησε ότι δεν ευρέθη στατιστική συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης ΣΚΣ και συγκεκριμένου επαγγέλματος (7). Επιπλέον, θεώρησε ότι η επαγγελματικά-σχετιζόμενη καταπόνηση σπάνια είναι ο καθοριστικός παράγοντας για την έκλυση του ΣΚΣ. Περαιτέρω, σε μια προοπτική μελέτη διερεύνησης προγνωστικών παραγόντων εμφάνισης του ΣΚΣ, η οποία πραγματοποιήθηκε σε βιομηχανικές εργάτες (χρονικής διάρκειας 17 ετών), δεν βρέθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ επίπτωσης ΣΚΣ και κάποιας σταθερά επαναλαμβανόμενης εργασίας (54).

Ένα από τα κύρια μειονεκτήματα των μελετών αυτών που υποδεικνύουν θετική συσχέτιση μεταξύ επαγγέλματος και ΣΚΣ είναι η μεγάλη ποικιλία των κριτηρίων που χρησιμοποιούν για τη διάγνωση του συνδρόμου. Έτσι, μελέτες που συντάχθηκαν τη δεκαετία του '80 εξαρτούσαν τη διάγνωση του συνδρόμου από τα αναφερόμενα υποκειμενικά συμπτώματα του ασθενή, όπως επίσης και από φυσικά σημεία κατά την κλινική εξέταση. Όμως, τα φυσικά σημεία διάγνωσης του ΣΚΣ έχουν χαμηλή αναπαραγωγιμότητα (reproducibility) και μικρή συσχέτιση με τα υποκειμενικά συμπτώματα των ασθενών.

Ιδεωδώς, η διάγνωση του ΣΚΣ πρέπει να βασίζεται σε ένα συνδυασμό συμπτωμάτων, φυσικών σημείων και ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων. Αντιθέτως, η δημοσίευση που χρησιμοποιείται συχνότερα ως παραπομπή στο διαδίκτυο αναφορικά με την έκθεση σε σταθερά επαναλαμβανόμενη εργασία (ως παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΣΚΣ), στηρίζει τη διάγνωση του συνδρόμου αποκλειστικά σε αναφερόμενα από τον ασθενή συμπτώματα και στην κλινική εξέταση (56).

Παρόλη τη χρήση πιο αξιόπιστων μεθόδων για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του ΣΚΣ, τα αποτελέσματα των μελετών της δεκαετίας του '90 υπήρξαν αντικρουόμενα. Οι Stetson et al. (57) μελέτησαν

βιομηχανικούς εργάτες (απασχολούμενους σε διαφορετικές θέσεις εργασίας) και βρήκαν αυξημένη επίπτωση ΣΚΣ (με βάση το ηλεκτρομυογράφημα) σε επαγγέλματα που απαιτούσαν αυξημένη χειρωνακτική δύναμη και υψηλό αριθμό επαναλήψεων. Ομοίως, οι Osorio et al. (58) μελέτησαν 56 εργαζόμενους σε οπωροπωλεία και βρήκαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ διαγνωσθέντος ΣΚΣ και εργασιών με υψηλό αριθμό επαναλήψεων και αυξημένη χειρωνακτική δύναμη.

Σε μία σχετικά πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, βρέθηκε ότι η τακτική χρήση δονούμενων μηχανημάτων υπερδιπλασίαζε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΣ (60). Οι συγγραφείς ανέδειξαν, επιπλέον, τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΣ σε επαγγέλματα που απαιτούσαν υψηλό αριθμό επαναλήψεων κάμψης - έκτασης του καρπού και δραγμού (60). Εντούτοις, δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ εργασίας στο πληκτρολόγιο ηλεκτρονικού υπολογιστή και ΣΚΣ. Κάποιες, μάλιστα, μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση μεταξύ επαγγελματικής έκθεσης και εμφάνισης ΣΚΣ (55, 59).

4. Παθογένεση

4.1 Γενικά

Σύμφωνα με εμβιομηχανικές και ιστολογικές μελέτες, το πιο χαρακτηριστικό εύρημα στο ΣΚΣ είναι η μη-φλεγμονώδης ίνωση και η πάχυνση του εγκάρσιου συνδέσμου (61). Η ακριβής παθογένεση του ΣΚΣ παραμένει, εντούτοις, ασαφής. Αρκετές θεωρίες έχουν προταθεί για την ερμηνεία των κλινικών συμπτωμάτων και ευρημάτων στις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες.

4.2 Αυξημένη Πίεση (Increased Pressure)

Οι δομικές αλλαγές του καρπιαίου σωλήνα ως ανταπόκριση στην τοπικά αυξημένη πίεση είναι ένα κλινικά σημαντικό φαινόμενο της

μηχανικής του καρπιαίου σωλήνα (74, 75). Σύμφωνα με τη θεωρία της μηχανικής συμπίεσης, συμπτώματα του ΣΚΣ οφείλονται στη συμπίεση του μέσου νεύρου μέσα στον καρπιαίο σωλήνα. Η φυσιολογική πίεση μέσα στον καρπιαίο σωλήνα έχει καταγραφεί να κυμαίνεται σε ένα σύνηθες εύρος 2-10 mm Hg (11) και πάντως όχι πάνω από 15 mm Hg, όταν ο καρπός βρίσκεται σε ανατομικά ουδέτερη θέση (76, 77, 78). Εντούτοις, η πίεση του καρπιαίου σωλήνα επί παρουσίας ΣΚΣ δεκαπλασιάζεται σε θέση καρπιαίας έκτασης και οκταπλασιάζεται σε θέση κάμψης (79). Δεν είναι, μάλιστα, σπάνιο να φτάσει ακόμη και τα 200 mm Hg (76, 78). Πειραματικές μελέτες έχουν προτείνει μια δόσοεξαρτώμενη σχέση, σύμφωνα με την οποία όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια και το ποσό της πίεσης, τόσο σημαντικότερη είναι η νευρική δυσλειτουργία (80).

Το κύριο μειονέκτημα της θεωρίας αυτής είναι ότι ερμηνεύει τις συνέπειες της νευρικής συμπίεσης αλλά δεν ανευρίσκει το αίτιο της μηχανικής αυτής συμπίεσης. Οι Brain et al (48) απέδωσαν τα συμπτώματα του ΣΚΣ σε μια «αυτόματη» (“spontaneous”, 48) συμπίεση του μέσου νεύρου μέσα στον καρπιαίο σωλήνα. Ο όρος «αυτόματος» (ή «αυθόρμητος») χρησιμοποιήθηκε λόγω της απουσίας σαφούς συσχέτισης με κάποια πάθηση της πηγεοκαρπικής. Η συμπίεση θεωρήθηκε ότι προκαλούνταν από διάφορους παράγοντες, όπως η κάκωση υπερχρήσης, η υπερλειτουργία, η επαναλαμβανόμενη ή μακράς διάρκειας έκταση του καρπού ή ο δραγμός αντικειμένων και η ασυνήθιστη χειρωνακτική εργασία (48).

4.3 Ισχαιμική βλάβη (Ischemic Injury)

Η θεωρία της μικροαγγειακής ανεπάρκειας προτείνει ότι η ανεπάρκεια της τροφοδοσίας αίματος οδηγεί σε εξάντληση των θρεπτικών στοιχείων και του οξυγόνου που φτάνουν στο νεύρο, με περαιτέρω συνέπεια τη σταδιακή απώλεια της ικανότητας να μεταδίδει νευρικά σήματα. Τελικά αναπτύσσεται ουλώδης και ινώδης ιστός μέσα στο ίδιο το νεύρο. Ανάλογα με τη σοβαρότητα του τραυματισμού, οι αλλαγές στο νεύρο και τους μύες που νευρώνει μπορεί να γίνουν μόνιμες.

Ξεχωριστή σημασία για την κατανόηση της θεωρίας αυτής κατέχει ο νευραγγειακός φραγμός (“blood-nerve-barrier”), ο οποίος σχηματίζεται από το εν τω βάθει ευρισκόμενα κύτταρα του περινευρίου και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των ενδονευρικών τριχοειδών που συνοδεύουν το μέσο νεύρο μέσα στον καρπιαίο σωλήνα. Αυτά τα ενδονευρικά τριχοειδή

σχηματίζονται από τροφοφόρους κλάδους που εκπορεύονται από την κερκιδική και την ωλένια αρτηρία, εγγύς του εγκεφαλικού καρπιαίου σωλήνα (81). Αύξηση στην πίεση εντός του καρπιαίου σωλήνα μπορεί να προκαλέσει κατάρρευση του νευραγγειακού φραγμού και να επάγει τη συσσώρευση πρωτεϊνών και φλεγμονωδών κυττάρων (81). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η δημιουργία ενός «μίνι συνδρόμου διαμερίσματος» ('miniature closed compartment syndrome') (82). Ασθενείς με αγγειακά προβλήματα ή εκτεταμένη έκθεση σε στατικά χειρωνακτικά φορτία είναι ιδιαίτερα ευπαθείς σε μια τέτοια κατάρρευση του νευραγγειακού φραγμού (82).

Οι Seiler et al. (62) έδειξαν (με χρήση laser Doppler flowmetry) πως η φυσιολογική αιματική ροή εντός του μέσου νεύρου αποκαθίσταται μέσα σε 1 λεπτό από τη διάνοιξη του εγκεφαλικού συνδέσμου. Ένας αριθμός πειραματικών μελετών υποστηρίζει τη θεωρία της ισχαιμίας λόγω εξωτερικά εφαρμοζόμενης συμπίεσης και επικράτησης αυξημένης πίεσης μέσα στον καρπιαίο σωλήνα (63). Η ανάπτυξη ισχαιμίας, και ως εκ τούτου κλινικών συμπτωμάτων, εξαρτάται από την -επαρκή ή μη- αιμάτωση του μέσου νεύρου, αλλά και τη συστολική αρτηριακή πίεση. Κατά τους Gelberman et al. (83), η ισχαιμική βλάβη αποτελεί την κύρια αιτία εμφάνισης του ΣΚΣ. Στο συμπέρασμα αυτό οδηγήθηκαν μετά την παρατήρηση ότι τα κλινικά συμπτώματα λύνονται αυτόματα μετά τη χειρουργική απελευθέρωση του μέσου νεύρου. Μάλιστα, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, η ισχαιμική βλάβη στο ΣΚΣ διακρίνεται σε 3 ξεχωριστά στάδια: α. αυξημένη ενδοαυλική πίεση, β. βλάβη τριχοειδών με εκροή υγρού και οίδημα και γ. παρεμπόδιση της αρτηριακής ροής (79).

Σύμφωνα με τους Kiernan et al. (64), η καθυστέρηση της νευρικής αγωγιμότητας στο μέσο νεύρο μπορεί να εξηγηθεί από την ισχαιμική συμπίεση και δεν είναι απαραίτητο να αποδίδεται πάντα σε διαταραγμένη μυελινοποίηση (disturbed myelination). Επιπλέον, οι Tucci et al. μέτρησαν πενταπλάσια επίπεδα ιντερλευκίνης-6 και προσταγλανδίνης E2 σε ασθενείς με ΣΚΣ σε σύγκριση με ασυμπτωματικούς εθελοντές (65). Οι εν λόγω ερευνητές συμπέραναν πως μια τέτοια διαφορά στις τιμές μπορεί να είναι αποτέλεσμα οξειδωτικών αλλαγών που ακολουθούν τυπικά τη χρόνια ισχαιμία και τη βλάβη εξ επαναιμάτωσης (65).

Σε κάθε περίπτωση, σημαντικό βήμα στη νευρική κάκωση είναι η απομυελίνιση, η οποία εμφανίζεται όταν το νεύρο υποβάλλεται επανειλημμένα σε εξωτερικές μηχανικές δυνάμεις (9). Απαιτούνται

πιέσεις πολύ πάνω από τη συστολική αρτηριακή πίεση ώστε να προκληθεί τοπικά εντοπισμένη απομυελίνιση (11). Η απομυελίνιση του μέσου νεύρου εκδηλώνεται αρχικά στο σημείο που ασκείται η πίεση και εν συνεχεία μπορεί να επεκταθεί, αφήνοντας συχνά τον νευράξονα άθικτο. Κατά αυτόν τον τρόπο μπορεί να προκληθεί νευραπραξία.

Εν συνεχεία, ξεκινά ένας φαύλος κύκλος που περιλαμβάνει φλεβική στάση, ισχαιμία και τοπικές μεταβολικές αλλαγές (9). Ως συνέπειες αυτού του κύκλου -εφόσον διαρκέσει για μακρύ χρονικό διάστημα- εμφανίζεται αξονική εκφύλιση, προσέλκυση και ενεργοποίηση μακροφάγων, απελευθέρωση κυτοκινών και νιτρικού οξειδίου (NO), και, εν τέλει, ανάπτυξη «χημικής νευρίτιδας» (“chemical neuritis”) (84).

4.4 Η θεωρία της Μικρο-ρήξης (Microtear hypothesis)

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η επαναλαμβανόμενη κίνηση του καρπού, του χεριού και των δακτύλων μπορεί να οδηγήσει σε ΣΚΣ, χωρίς να είναι γνωστή η ακριβής αλληλουχία των γεγονότων μεταξύ των δυο αυτών καταστάσεων. Σύμφωνα με τους Ettema et al. (67), οι σοβαρότερες αλλαγές επί παρουσίας ΣΚΣ γίνονται στο τενόντιο έλυτρο γύρω από τους καμπήρες τένοντες, κάτι που ίσως σημαίνει ότι η επαναλαμβανόμενη κίνηση των τενόντων είναι αυτή που οδηγεί σε αυτήν την τροποποίηση της σύστασής του συνδετικού ιστού. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα των Zhao et al. (68), που, εντούτοις, σημειώνεται ότι ανήκουν στην ίδια ερευνητική ομάδα με τους προηγούμενους. Οι εν λόγω συγγραφείς παρατήρησαν σε πτωματικά παρασκευάσματα ότι η κίνηση των δακτύλων δημιουργούσε ισχυρές δυνάμεις τριβής στο συνδετικό ιστό των ελύτρων των καμπήρων τενόντων (68), ειδικά όταν ο καρπός βρισκόταν σε κάμψη.

Ακολουθώντας, απέδειξαν ότι η κίνηση των δακτύλων οδηγούσε σε αύξηση των δυνάμεων αντίστασης στην κύλιση των τενόντων (68). Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια κάκωση των τενόντιων ελύτρων λόγω διατμητικών (shear) δυνάμεων (69, 70). Ο εν λόγω τραυματισμός θεωρήθηκε ότι πιθανώς πυροδοτεί μια επουλωτική διαδικασία (“wound-healing process”) που αποδεικνύεται από την αυξημένη ποσότητα TGF- β στο έλυτρο των καμπήρων τενόντων ασθενών πασχόντων από ΣΚΣ (71). Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και από μια *in vivo* μελέτη κουνελιών, όπου

καταγράφηκαν ρήξεις στα κολλαγόνα ινίδια του συνδετικού ιστού του τενόντιου ελύτρου του επιπολής καμπτήρα των δακτύλων (72).

Στηριζόμενο σε αυτήν την υπόθεση, ένα δεύτερο in vivo μοντέλο κουνελιών σχεδιάστηκε (73), η επιτυχία του οποίου ενδυνάμωσε την υπόθεση ότι η διατμητικού τύπου μικρο-ρήξη του ελύτρου των καμπτήρων μέσα στον καρπιαίο σωλήνα είναι το πρώτο σύμβαμα που οδηγεί τελικά στο ΣΚΣ.

4.5 Ανάπτυξη Συμφύσεων – Παρακώλυση κύλισης νεύρου (Nerve Tethering)

Οι περιφερικοί νευρώνες καλύπτονται από στρώματα συνδετικού ιστού: το μεσονεύριο, το επινεύριο, το περινεύριο και το ενδονεύριο, το οποίο είναι και το πιο εν τω βάθει στρώμα. Η φυσιολογική ελαστικότητα αυτών των στρωμάτων είναι ζωτική για την κύλιση του μέσου νεύρου (nerve gliding) η οποία επισυμβαίνει συγχρόνως αλλά και ως συνέπεια της κίνησης της άρθρωσης. Σε διαφορετική περίπτωση το νεύρο τεντώνεται αφύσικα και τραυματίζεται (85).

Έτσι, το μέσο νεύρο κινείται έως 9,6 χιλιοστά στην καρπιαία κάμψη και ελαφρώς λιγότερο στην έκταση (86). Η χρόνια πίεση οδηγεί σε ίνωση, η οποία εμποδίζει την κύλιση του νεύρου, με αποτέλεσμα τον τραυματισμό του και την ανάπτυξη ουλής στο μεσονεύριο. Αυτό -με τη σειρά του- προκαλεί την ανάπτυξη συμφύσεων εντός του καρπιαίου σωλήνα (με τους γύρω ιστούς), οδηγώντας σε έλξη και παραμόρφωση του μέσου νεύρου, καθώς αυτό προσπαθεί να γλιστρήσει από την αρχική του θέση (81). Αυτή ακριβώς είναι και η βάση του tethered median nerve stress test (TMNST) που έχει προταθεί από τους LaBan et al. (87) για τη διάγνωση του αρχόμενου ΣΚΣ.

4.6 Θεωρία των δονήσεων (vibration theory)

Ακολουθώντας τη θεωρία των δονήσεων (vibration theory), τα συμπτώματα του ΣΚΣ μπορεί να οφείλονται στις συνέπειες της μακράς χρήσης δονούμενων μηχανημάτων επί του μέσου νεύρου (63). Οι Lundborg et al. (66) παρατήρησαν την ύπαρξη επινευρικού οιδήματος στο μέσο νεύρο εντός ημερών μετά από την έκθεση σε δονούμενα

μηχανήματα. Επιπροσθέτως, οι συγγραφείς αυτοί επιβεβαίωσαν την ύπαρξη παρόμοιων αλλαγών μετά από μηχανικό, ισχαιμικό ή χημικό τραυματισμό του νευρικού ιστού (66). Αυτές οι αλλαγές στο επινεύριο παρατηρήθηκαν αρχικά στις συμπαθητικές αμύελες νευρικές ίνες, η απώλεια των οποίων μπορεί να έχει ως συνέπεια την ελάττωση της μικροαγγειακής ροής στο μέσο νεύρο, οδηγώντας περαιτέρω σε διαταραχή της παραγωγής μυελίνης και μειωμένη νευρική αγωγιμότητα (66).

4.7 Φλεγμονή - Inflammation

Η τενοντοελυτρίτιδα, ως φλεγμονή του συνδετικού ιστού των καμπτήρων τενόντων, μπορεί επίσης να προκαλέσει αύξηση της πίεσης μέσα στον καρπιαίο σωλήνα, οδηγώντας στην εκδήλωση ΣΚΣ (7). Η θεωρία αυτή επιβεβαιώνεται από την ανεύρεση αυξημένης προσταγλανδίνης E2 και αγγειακού, ενδοθηλιακού, αυξητικού παράγοντα (VEGF) σε βιοψία συνδετικού ιστού από ασθενείς με συμπτωματικό ΣΚΣ (88). Ως αντίδραση στη νευρική βλάβη εμφανίζεται αύξηση στην ινοβλαστική δραστηριότητα, στο μέγεθος των κολλαγόνων ινών, στην αγγειακή παραγωγή και στην αύξηση του αριθμού των κολλαγόνων ινών τύπου III μέσα στον συνδετικό ιστό του ελύτρου (71). Ετσι, αναπτύσσεται ανελαστικός ουλώδης ιστός γύρω από το μέσο νεύρο, που παρεμποδίζει όπως ήδη αναφέραμε την ομαλή κύλισή του (81).

4.8 Συμμετοχή των μικρών νευρικών ινών (Involvement of Small Fibres)

Οι περισσότερες μελέτες που ερευνούν την παθοφυσιολογία του ΣΚΣ εστιάζουν στις μεγάλες εμύελες νευρικές ίνες. Ωστόσο, η συμμετοχή των μικρών νευρικών ινών μπορεί να μας βοηθήσει να κατανοήσουμε καλύτερα την ποικιλία των συμπτωμάτων του ΣΚΣ (79). Ο πόνος, φερ ειπείν, που κατανέμεται μερικές φορές στην περιοχή κατανομής του μέσου νεύρου, προκαλείται από την παθολογική διάχυση ιόντων Νατρίου μέσα στις κατεστραμμένες αλγαισθητικές ίνες (C-

νευρικά κύτταρα), που οδηγεί σε νευρική υπεραντιδραστικότητα και έκτοπη παραγωγή νευρικών ώσεων (81).

5. Είδη ΣΚΣ

5.1 Οξύ-Χρόνιο ΣΚΣ

Υπάρχουν δύο διακριτές μορφές ΣΚΣ: η οξεία και η χρόνια. Η οξεία μορφή είναι σχετικά ασυνήθιστη και οφείλεται στην συνεχή και απότομη άνοδο της ενδοδιαμερισματικής πίεσης μέσα στον καρπιαίο σωλήνα. Οξύ ΣΚΣ μπορεί να εμφανιστεί τυπικά μετά από κάταγμα του περιφερικού τριτημορίου της κερκίδας, όπως πρώτος περιέγραψε το 1854 ο Sir James Paget (46). Σχετίζεται ακόμη με διαταραχές πήξης, εγκαύματα, τοπική λοίμωξη και τοπικές εγχύσεις (2). Η χρόνια μορφή είναι πολύ πιο συνήθης, ενώ τα συμπτώματα μπορεί να επιμένουν για μήνες ή χρόνια.

5.2 Ιδιοπαθές Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα

Το ιδιοπαθές ΣΚΣ εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες (65-80%), μεταξύ 40 και 60 ετών, ενώ στο 50-60% των περιπτώσεων είναι αμφοτερόπλευρο (94). Το αμφοτερόπλευρο ιδιοπαθές ΣΚΣ αυξάνεται χαρακτηριστικά σε συχνότητα, σε περιπτώσεις που τα συμπτώματα έχουν γίνει χρόνια (95). Το ιδιοπαθές ΣΚΣ συσχετίζεται με υπερτροφία του ελύτρου των καμπτήρων τενόντων (που οφείλεται σε εκφύλιση του συνδετικού ιστού), με συνοδό αγγειακή σκλήρυνση, οίδημα και κατακερματισμό του κολλαγόνου (96).

Ορισμένες μετα-αναλύσεις (97, 98) έδειξαν ότι οι πιο σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ιδιοπαθούς ΣΚΣ είναι το φύλο, η ηλικία, όπως δε και κάποιοι γενετικοί ή ανθρωπομετρικοί παράγοντες (για παράδειγμα το μέγεθος του καρπιαίου σωλήνα).

Αντιθέτως, η επαναλαμβανόμενη χειρωνακτική εργασία και η έκθεση σε δονήσεις και χαμηλές θερμοκρασίες αποδείχθηκαν πολύ λιγότερο σημαντικοί παράγοντες. Τέλος, άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες ιδιοπαθούς ΣΚΣ θεωρήθηκαν η παχυσαρκία και το κάπνισμα.

5.3 Δευτεροπαθές Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα

5.3.1 Ανωμαλίες του τοιχώματος (Abnormalities of the container)

Οποιαδήποτε συνθήκη τροποποιεί το τοίχωμα του καρπιαίου σωλήνα μπορεί να προκαλέσει συμπίεση του μέσου νεύρου. Οι ανωμαλίες του τοιχώματος χωρίζονται σε:

- Ανωμαλίες του σχήματος ή της θέσης των καρπιαίων οστών: φερειπείν επί εξάρθρωματος ή υπεξάρθρωματος του καρπού (99, 100).
- Ανωμαλίες του σχήματος του άπω τμήματος της κερκίδας: α. κατάγματα με παρεκτόπιση >35% ή β. ανάταξη σε πλημμελή θέση (101), όπως δε και γ. υλικά οστεοσύνθεσης στην πρόσθια επιφάνεια της κερκίδας (102).
- Ανωμαλίες της άρθρωσης: αρθρίτιδα πηγεοκαρπικής (103), φλεγμονώδης αρθρίτιδα (104), σηπτική αρθρίτιδα (105, 106), ριζάρθρωση (107), λαχνοοζώδης υμενίτις (108).
- Ακρομεγαλία (109).

5.3.2 Ανωμαλίες περιεχομένου (Abnormalities of content)

- Υπερτροφία τενόντιου ελύτρου καμπτήρων.

- Φλεγμονώδης τενοντοελυτρίτιδα: λόγω σακχαρώδη διαβήτη (διαταραχή κολλαγόνου) (113), αμυλοείδωσης (110), κρυσταλλοεναποθετικής αρθρίτιδας (111) και χονδρασβέστωσης (112).
- Ανωμαλίες της κυκλοφορίας υγρών: εγκυμοσύνη (βλ. παρακάτω, ξεχωριστή αναφορά στο 5.5 τμήμα του παρόντος) στο 0,35% έως 25% των περιπτώσεων (114), υποθυροειδισμός (115) και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (110).
- Ανώμαλος ή υπεράριθμος μυς: εν τω βάθει παλαμικός μυς (116), ανώμαλη περιφερική επέκταση του επιπολής καμπτήρα των δακτύλων μυ (117) ή εγγύς επέκταση του μυϊκού σώματος κάποιου ελμινθοειδή μυ μέσα στον καρπιαίο σωλήνα (118).
- Εμμένουσα αρτηρία του μέσου νεύρου (119).
- Όγκος μέσα στον καρπιαίο σωλήνα: λίπωμα, κύστη, σάρκωμα ή νευρογενής όγκος.
- Αιμάτωμα: αιμορροφιλία (120), υπερβολική λήψη αντιπηκτικών (121) ή τραύμα (122)

5.4 Δυναμικό ΣΚΣ (Dynamic carpal tunnel syndrome)

Η πίεση μέσα στον καρπιαίο σωλήνα αυξάνει κατά τη διάρκεια κάμψης και έκτασης του καρπού (76). Οι κινήσεις επαναλαμβανόμενης κάμψης και έκτασης, σε συνδυασμό με κάμψη των δακτύλων και υπτιασμό του αντιβραχίου συμβάλλουν περαιτέρω σε αυτήν την αύξηση της ενδοκαναλικής πίεσης (80). Οι εν λόγω κινήσεις παρατηρούνται συχνά σε επαγγελματικά-σχετιζόμενες παθολογικές καταστάσεις (123).

5.5 ΣΚΣ κατά την εγκυμοσύνη

Μια ειδική ομάδα ασθενών με ΣΚΣ είναι οι έγκυες γυναίκες (89, 90, 91). Διαγιγνώσκεται στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, ενώ το σύνδρομο είναι συχνά αμφοτερόπλευρο (89, 92). Τα συμπτώματα στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών θα λυθούν χωρίς αγωγή ή θα ανταποκριθούν ικανοποιητικά στη συντηρητική θεραπεία μετά τη γέννα (92, 93).

6. Παράγοντες Κινδύνου

6.1 Μηχανικοί παράγοντες

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, το ΣΚΣ προκαλείται μερικές φορές από τακτικά επαναλαμβανόμενες, κινήσεις των χεριών και του καρπού (55) ή με τη χρήση δονούμενων μηχανημάτων (124). Το επικρατούν χέρι προσβάλλεται πιο συχνά, αν και δεν είναι ασυνήθιστη και η αμφοτερόπλευρη συμμετοχή. Επιπλέον, η υπερβολή χρήση του μη παρετικού άκρου σε ασθενείς που έχουν περάσει αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τους οδηγεί συχνά σε εμφάνιση ΣΚΣ (126). Παρομοίως, ασθενείς με νόσο Parkinson εμφανίζουν πιο συχνά ΣΚΣ στο χέρι που δεν έχει τρόμο (125).

6.2 Ανατομικοί παράγοντες

Σε κάποιους ανθρώπους ο καρπιαίος σωλήνας είναι στενότερος από κάποιους άλλους (127, 128). Χωροκατακτητικές ανωμαλίες (βλ. 5.3.2), όπως εμμένουσα μέση αρτηρία, γαγγλιακή κύστη ή όγκος, μπορούν να καταλάβουν τμήμα του καρπιαίου σωλήνα ασκώντας πίεση στο μέσο νεύρο. Ένας τραυματισμός μπορεί επίσης να προκαλέσει ΣΚΣ ως αποτέλεσμα αιμορραγίας (βλ. 5.3.2), διαταραγμένης ανατομίας (βλ. 5.3.1) ή σχηματισμού ουλής.

6.3 Παράγοντες σχετιζόμενοι με τη φυσιολογία (Physiological risk factors)

Το ΣΚΣ έχει συσχετισθεί θετικά με παχυσαρκία, τοξικότητα φαρμάκων, αλκοολισμό, εγκυμοσύνη (βλ. 5.5), ενδοκρινολογικές διαταραχές (βλ. 5.3.2), αυτοάνοσες παθήσεις, αμυλοείδωση (βλ. 5.3.2) και νεφρική ανεπάρκεια (11, 129). Η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η ΧΝΑ προκαλούν αύξηση της πίεσης μέσα στο σωλήνα, λόγω ανάπτυξης φλεγμονώδους ιστού (rampus) και αμυλοειδούς, αντίστοιχα (130). Η τοξικότητα των φαρμάκων, ο ΣΔ και ο αλκοολισμός έχουν άμεσες βλαπτικές συνέπειες στο μέσο νεύρο (131).

7. Φυσική Πορεία Νόσου – Πρόγνωση

Πριν επιλέξουμε την κατάλληλη θεραπεία, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε την πορεία εκείνων των ασθενών με ΣΚΣ που δεν έλαβαν κάποια θεραπεία. Εντούτοις, υπάρχουν μόνο λιγοστές μελέτες πάνω στη φυσική ιστορία του ΣΚΣ. Οι Padua et al. (132) παρακολούθησαν 274 χέρια με ιδιοπαθές ΣΚΣ που δεν έτυχαν κάποιας θεραπευτικής αντιμετώπισης. Κατά τη διάρκεια της προοπτικής αυτής μελέτης (διάρκειας 10-25 μηνών) καταγράφηκε αυτόματη υποχώρηση των συμπτωμάτων σε ένα 35% των ασθενών, ενώ, παράλληλα, βρέθηκε ότι τα συμπτώματα δε χειροτέρεψαν στο 45% των ασθενών (132). Παρά ταύτα, ένα 68% των ασθενών ανέφερε δυσκολία στο να συμμετάσχουν στις συνήθεις ασχολίες κατά τον ελεύθερο χρόνο και την εργασία τους, ενώ ένα 32% αναγκάστηκε να σταματήσει τις δραστηριότητες αυτές και να αλλάξει δουλειά (132). Η καλή πρόγνωση σχετιζόταν με μικρή διάρκεια συμπτωμάτων, νέα ηλικία και αρνητικό σημείο Phalen. Τέλος, μια μελέτη από την Ιαπωνία ανέφερε αυτόματη ύφεση των συμπτωμάτων στο 30% των ασθενών (133).

8. Κλινική Εικόνα –Δοκιμασίες (tests)

8.1 Ιστορικό – Αναφερόμενα συμπτώματα

Τα συμπτώματα ποικίλουν αναλόγα με τη βαρύτητα της νόσου. Στα πρώιμα στάδια οι ασθενείς παραπονούνται για αισθητικά συμπτώματα και μόνο αρκετά αργότερα εμφανίζονται τα κινητικά συμπτώματα. Το πιο κοινό εύρημα είναι ο καυστικός πόνος που συνδέεται με αιμωδίες και μυρμηγκιάσματα κατά μήκος της κατανομής του μέσου νεύρου, περιφερικά του καρπού. Κλασικά επηρεάζεται ο αντίχειρας, ο δείκτης, ο μέσος και το έξω ήμισυ του παράμεσου δακτύλου. Οι ασθενείς συχνά ξυπνούν από τον πόνο μέσα στη νύχτα και αναφέρουν ότι αφήνουν το χέρι να αιωρείται έξω από το κρεβάτι ή το κουνούν για να ανακουφιστούν.

Πολλές φορές οι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν πόνο σε όλη την άκρα χείρα, όμως η προσεκτική λήψη ιστορικού θα δείξει ότι το μικρό δάκτυλο σπάνια συμμετέχει, καθώς νευρώνεται από το ωλένιο νεύρο. Εντούτοις, σπάνια, όταν νοσεί και το ωλένιο νεύρο ή όταν υπάρχουν αναστομώσεις μεταξύ μέσου και ωλενίου νεύρου (π.χ. αναστόμωση τύπου Martin-Grueber), μπορεί να συμμετέχουν όλα τα δάκτυλα στη συμπτωματολογία.

Τα νυκτερινά συμπτώματα παραισθησίας διαθέτουν 51-96% ευαισθησία και 27-68% στο ΣΚΣ (134-137). Λιγότερο συχνά εμφανίζεται το αίσθημα αδυναμίας και αδεξιότητας στο πάσχον χέρι, το οποίο μπορεί να επιδεινώνεται με τη φυσική δραστηριότητα. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να παραπονούνται για πόνο αντανακλώμενο στο αντιβράχιο, τον αγκώνα ή ακόμα και το σύστοιχο ώμο. Μάλιστα, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί η ωμαλγία να είναι η αναφερόμενη αιτία προσέλευσης στον ιατρό. Ωστόσο, οι τελευταίοι δεν πρόκειται να εμφανίζουν αντικειμενικά αισθητικά ευρήματα κεντρικότερα από το ύψος του καρπού.

Σύμφωνα με τον Kendall (138), σε μια κλινική σειρά 327 ασθενών, 313 (95,7%) ανέφεραν παραισθησίες, 118 (38%) είχαν μόνο νυκτερινά συμπτώματα, 178 (58%) ανέφεραν συμπτώματα τόσο τη μέρα όσο και τη νύχτα, ενώ μόλις 17 (5%) ασθενείς είχαν συμπτώματα αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της μέρας. Σε μια άλλη κλινική μελέτη 433 ασθενών, το 99%

εξ αυτών ανέφεραν παραισθησίες (139). Εν κατακλείδι, κατά τον Phalen το τυπικό ιστορικό ΣΚΣ περιλαμβάνει τη σταδιακή εμφάνιση αιμωδιών και παραισθησίας (7).

8.2 Κλινική Εξέταση – Δοκιμασίες (clinical tests)

Έχουν περιγραφεί αρκετά τεστ για τη διάγνωση του ΣΚΣ. Κανένα από αυτά δεν είναι διαγνωστικό από μόνο του, καθώς τα περισσότερα είναι συμπληρωματικά μεταξύ τους. Ο συνδυασμός κατάλληλων συμπτωμάτων, σημείων και διαγνωστικών τεστ είναι που τελικά οδηγεί στην ορθή διάγνωση. Η παρουσία ή η απουσία συγκεκριμένων ευρημάτων από την κλινική εξέταση έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία.

Τα ποικίλα τεστ συνίστανται στο σημείο Tinel, τη δοκιμασία Phalen, το σημείο κλειστής γροθιάς (closed fist sign), το σημείο τινάγματος (flick sign), το διάγραμμα Katz (Katz hand diagram), τη δοκιμασία κάμψης και έκτασης του καρπού (flexion and extension wrist test), τη δοκιμασία πρόκλησης πίεσης (pressure provocation test) και τη δοκιμασία ίσχειμου περιίδεσης (tourniquet test). Υπάρχουν μόνο περιορισμένα στοιχεία εν σχέση με τη διαγνωστική αξία του σημείου τινάγματος, του σημείου κλειστής γροθιάς και της δοκιμασίας ίσχειμου περιίδεσης, έτσι ώστε θα ήταν σωστό να ειπωθεί ότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αποδοχή τους στην καθ' ημέρα πράξη.

Η μειωμένη αίσθηση του άλγους - υπαλγησία (pinprick sensation) στην κατανομή του μέσου νεύρου εν συγκρίσει με την αίσθηση στο μικρό δάκτυλο αποτελεί μια πολύ χρήσιμη διαφοροδιαγνωστική εξέταση για αποκλεισμό άλλων νευρολογικών νοσημάτων.

8.3 Σημείο Tinel

Στη δοκιμασία αυτή, ο εξεταστής επικρούει ελαφρά τον καρπό, πάνω από το σημείο που περνά το μέσο νεύρο. Η δοκιμασία θεωρείται θετική επί εμφάνισης αιμωδιών ή ενοχλήσεων στα δάκτυλα κατά μήκος της αισθητικής κατανομής του μέσου νεύρου. Ο Tinel, ο οποίος

περιέγραψε αυτό το σημείο το 1915, κατέγραψε την αίσθηση αιμωδιών όταν επίκρουε το κεντρικό κολόβωμα ενός διαταμένου νεύρου, με αποτέλεσμα να υποθέσει ότι αυτό ήταν ένα σημείο αξονικής εκφύλισης (140). Έτσι, αρχικά, το εν λόγω σημείο προτάθηκε να χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της νευρικής αναγέννησης μετά από προηγηθείσα τραυματική διατομή ενός περιφερικού νεύρου και όχι για τη διάγνωση του ΣΚΣ (141-143).

Το σημείο Tinel δεν είναι ένα ακριβές τεστ διάγνωσης ΣΚΣ, καθώς πολλοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την έκβασή του. Καταρχήν, η αποτελεσματικότητά του μπορεί να μειωθεί, καθώς οι ασθενείς με ΣΚΣ, παρόντος του χρόνου, θα εμφανίζουν μια συνεχή νευρική αναγέννηση και απόπτωση. Πέραν τούτου, ένας άλλος περιοριστικός παράγοντας αποτελεί το υποκειμενικό ποσό της πίεσης που πρέπει να ασκηθεί από τον εξεταστή στον καρπό του εξεταζόμενου για την έκλυση του σημείου. Το ποσό αυτό είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί με ακρίβεια. Η χρήση μεγάλης δύναμης κατά την επίκρουση πάνω από ένα φυσιολογικό μέσο νεύρο μπορεί επίσης να αναπαραγάγει το σημείο Tinel. Αυτό δεν πρέπει να θεωρηθεί εσφαλμένα ως θετική παρουσία του σημείου.

Το σημείο Tinel αναφέρεται ότι εμφανίζει ευαισθησία που κυμαίνεται, αναλόγως την έρευνα, μεταξύ 23% και 67%, και ειδικότητα από 55% έως 100% (135, 136, 141, 143-145). Σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι Kushner et al. υποστήριξαν ότι το σημείο Tinel ανευρίσκεται θετικό σε ποσοστό 8% έως 100% των ασθενών που πάσχουν από ΣΚΣ (143). Μάλιστα, σύμφωνα με τους Mondelli et al. το σημείο Tinel είναι και το λιγότερο ακριβές κλινικό τεστ (145).

8.4 Δοκιμασία Phalen

Η δοκιμασία πρωτοπεριγράφηκε από τους Phalen και Kendrick το 1957 (7). Η κάμψη του καρπού οδηγεί σε συμπίεση του νεύρου μεταξύ του εγκαρσίου συνδέσμου και των καμπτήρων τενόντων εντός του καρπιαίου σωλήνα, προκαλώντας παραισθησία και αναπαράγοντας τα συμπτώματα του ασθενή (144). Ο Phalen πραγματοποιούσε την ομώνυμη δοκιμασία τοποθετώντας τον ασθενή με το αντιβράχιο όρθιο και τον αγκώνα πάνω στο τραπέζι και πιέζοντας τους δυο καρπούς μεταξύ τους σε θέση απόλυτης κάμψης για ένα λεπτό. Όταν η παραισθησία εκδηλωνόταν εντός λεπτού, τότε το τεστ θεωρείτο θετικό. Ασθενείς με προχωρημένο ΣΚΣ εμφάνιζαν συμπτώματα σε χρόνο μικρότερο των είκοσι δευτερολέπτων.

Η αναφερόμενη ευαισθησία κυμαίνεται μεταξύ 10% και 91%, ενώ η ειδικότητα μεταξύ 33% και 100% (135, 136, 146—150).

8.5 Δοκιμασία Durkan (Durkan's test)

Περιγράφηκε από τον Durkan το 1991 (151). Ο εξεταστής πιέζει τους αντίχειρές του -για 30 δευτερόλεπτα- πάνω από τον καρπιαίο σωλήνα του ασθενή. Η δοκιμασία χαρακτηρίζεται θετική, εφόσον παρατηρηθεί πόνος και παραισθησία στην περιοχή κατανομής του μέσου νεύρου στο ανωτέρω χρονικό διάστημα. Ορισμένες μελέτες δείχνουν το Durkan's test να είναι πιο ευαίσθητο από το σημείο Tinel και τη δοκιμασία Phalen (151, 152).

8.6 Tethered Median Nerve stress test

Περιγράφηκε από τον LeBan το 1986 (153). Εκτελείται υπερέκταση του υπτιασμένου καρπού και της άπω φαλαγγοφαλαγγικής άρθρωσης του δείκτη. Ασθενείς με χρόνια ΣΚΣ βιώνουν πόνο στην πρόσθια επιφάνεια του εγγύς αντιβραχίου. Ο LeBan (87) υποστήριξε ότι η υπερέκταση του δείκτη προκαλεί περιφερική μετατόπιση του μέσου νεύρου παραπάνω από οποιοδήποτε άλλο δάκτυλο. Ο Raudino (155) αξιολόγησε τη δοκιμασία αυτή σε 140 ασθενείς με επιβεβαιωμένο ηλεκτρομυογραφικά ΣΚΣ και παρατήρησε ότι ήταν θετική σε 60 ασθενείς (42,8%), ενώ η δοκιμασία Phalen ήταν θετική στο 56,4% των εν λόγω ασθενών και το σημείο Tinel σε ποσοστό 42%.

8.7 Δοκιμασία Ίσχειμου Περίδεσης (Tourniquet test)

Όταν αναπτύσσεται παραισθησία στην κατανομή του μέσου νεύρου μετά από φούσκωμα της περιβραχιονίου περιχειρίδας σε πίεση πάνω από τη συστολική αρτηριακή πίεση του ασθενή για ένα ή δύο λεπτά, τότε η δοκιμασία κρίνεται θετική. Το ερεθισμένο και συμπιεσμένο

μέσο νεύρο θεωρείται ότι είναι πιο ευάλωτο στην ισχαιμία από ότι το φυσιολογικό νεύρο. Ωστόσο, φαίνεται ότι ακόμη και υγιείς μπορούν να εμφανίσουν αυτά τα συμπτώματα μετά από εφαρμογή ίσχειμου περίδεσης. Το γεγονός αυτό δυσκολεύει την αξιολόγηση, ιδιαίτερα στα ήπιας βαρύτητας ΣΚΣ.

Η ευαισθησία της εν λόγω δοκιμασίας κυμαίνεται μεταξύ 21% και 52% με ειδικότητα μεταξύ 36% και 87% (135, 147).

8.8 Εξέταση κινητικής λειτουργίας

Η ατροφία του θένaros αποτελεί όψιμο σημείο ΣΚΣ και υποδηλώνει σοβαρό λειτουργικό έλλειμμα. Η αδυναμία των δακτύλων που συνδέεται με πτώση αντικειμένων και αδυναμία τσιμπήματος σηματοδοτούν την κινητική προσβολή του μέσου νεύρου. Η μακροχρόνια νόσηση οδηγεί σε ατροφία των μυών του θένaros και απώλεια δύναμης στην απαγωγή και την αντίθεση του αντίχειρα (1). Η μειωμένη αλγαισθησία με τη δοκιμασία νυγμού βελόνης (pinprick sensation test) πάντα προηγείται της ατροφίας θένaros.

Η ατροφία του θένaros σπάνια επισκοπείται στους ασθενείς, ακόμα και όταν εξετάζουμε προσεκτικά την παλάμη. Ωστόσο, μπορεί να διαγνωσθεί, εφόσον εκτελεστεί συγχρόνως αμφοτερόπλευρη συγκριτική μελέτη των δυο χεριών (7). Κατά τον Phalen, η ατροφία του βραχέος απαγωγού τον αντίχειρα, του αντιθετικού τον αντίχειρα και του βραχέος καμπτήρα τον αντίχειρα παρατηρούνται στο 41% των ασθενών με ΣΚΣ (7). Ο μακρός καμπτήρας τον αντίχειρα είναι ο πιο συχνά προσβαλλόμενος τένοντας και η εξέτασή του θεωρείται χρήσιμη για τη διάγνωση του συνδρόμου.

Σύμφωνα με τους Kaymak et al. (244) η αξιολόγηση της ατροφίας του θένaros και της μυϊκής αδυναμίας της άκρας χείρας γίνεται αξιόπιστα με ειδικό δυναμόμετρο που υπολογίζει τη δύναμη δραγμού (hand grip strength) και τη δύναμη τσιμπήματος (pinch strength). Παρόλο που τόσο τα ισοκινητικά (δυναμικά) όσο και τα ισομετρικά (στατικά) δυναμόμετρα είναι αξιόπιστα στη διάγνωση της ασθένειας, δε φαίνεται να υπερτερεί κάποιο εξ αυτών.

8.9 Κλίμακες Αξιολόγησης ΣΚΣ

Έχουν προταθεί διάφορες κλίμακες αξιολόγησης, με ικανοποιητικά αποτελέσματα ευαισθησίας και ειδικότητας, εξειδικευμένες και μη για την εν λόγω πάθηση. Αυτές συνοπτικά είναι η Διαγνωστική Κλίμακα ΣΚΣ (Diagnostic CTS Scale) (155), η Κλίμακα Βαρύτητας Συμπτωμάτων (Symptom Severity Scale, SSS) και Κλίμακα Λειτουργικότητας (Functional Scale, FS) (156), το διάγραμμα Katz (157), το Boston Carpal Tunnel Questionnaire (158), το DASH και το Quick-DASH score (158).

9 Παρακλινικός Έλεγχος

9.1 Ηλεκτροφυσιολογικές Δοκιμασίες (nerve conduction studies)

9.1.1 Οι μελέτες νευρικής αγωγιμότητας - Ηλεκτρομυογράφημα

Οι μελέτες νευρικής αγωγιμότητας (nerve conduction studies) αναπτύχθηκαν ως αποτέλεσμα μιας ανακάλυψης, το 1956, σύμφωνα με την οποία οι χρόνοι αγωγιμότητας στο μέσο νεύρο μειώνονται στους καρπούς των ασθενών με ΣΚΣ (245). Η επιμήκυνση της κινητικής και της αισθητικής λανθάνουσας περιόδου του μέσου νεύρου και η μειωμένη ταχύτητα της αισθητικής και κινητικής αγωγής αποτελούν τα λεγόμενα διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΚΣ (246). Παρόλα αυτά, κάποιοι συγγραφείς έχουν πρόσφατα αναφέρει ότι δεν υφίστανται απολύτως ακριβή διαγνωστικά κριτήρια (247).

Οι σκοποί των μελετών νευρικής αγωγιμότητας είναι: α. να επιβεβαιώσουν την τοπική βλάβη του μέσου νεύρου μέσα στον καρπιαίο σωλήνα, β. να ποσοτικοποιήσουν τη νευροφυσιολογική βαρύτητα με χρήση σχετικής κλίμακας και γ. να διαγνώσουν με ακρίβεια τη νευρική

παθοφυσιολογία: διακοπή αγωγιμότητας, απομυελίνιση ή αξονική εκφύλιση (10).

Οι μελέτες νευρικής αγωγιμότητας και το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) είναι τα gold standard για τη διάγνωση του ΣΚΣ, επειδή είναι σχετικά αντικειμενικά τεστ που παρέχουν πληροφορίες για τη λειτουργικότητα του μέσου νεύρου εντός του καρπιαίου σωλήνα. Η εν λόγω μέθοδος εμφανίζει ευαισθησίες μεταξύ 49% και 84% και ειδικότητες από 95% έως 99% (253-255). Σε σύνδρομο νευρικής παγίδευσης καταγράφεται καθυστέρηση της ταχύτητας αγωγής στο σημείο της συμπίεσης εξαιτίας της απομυελίνισης (demyelination) του νεύρου.

Ακόμη, σε ασθενείς που έχουν κλινική εικόνα ΣΚΣ με φυσιολογικό ΗΜΓ, η μέτρηση αμφότερων, της αισθητικής και της κινητικής αγωγής, αυξάνει το διαγνωστικό πεδίο κατά 10% (256). Το ΗΜΓ, όχι μόνο επιτρέπει τη διάγνωση του ΣΚΣ, αλλά βοηθά και στη διαφορική διάγνωση από άλλες νευρολογικές παθήσεις με παρόμοια συμπτώματα, όπως την αυχενική ριζίτιδα, την πολυνευροπάθεια και διαφορετικού τύπου σύνδρομο παγίδευσης (257-259).

Ως έχει ήδη ειπωθεί, το αισθητικό τμήμα του μέσου νεύρου προσβάλλεται πολύ νωρίτερα από το κινητικό τμήμα. Το αποτέλεσμα είναι στα πρώιμα στάδια του ΣΚΣ να έχουμε συνήθως καθυστέρηση στην ταχύτητα της αισθητικής αγωγής.

Η τυπική μέθοδος διάγνωσης συγκρίνει τη λανθάνουσα περίοδο και το εύρος των δυναμικών του μέσου νεύρου μέσα στον καρπιαίο σωλήνα με τα αντίστοιχα μεγέθη ενός άλλου νεύρου που δεν περνά από τον καρπιαίο σωλήνα, όπως το κερκιδικό ή το ωλένιο (79). Είναι πιο ακριβές να συγκρίνουμε την νευρική ανταπόκριση του μέσου νεύρου με άλλα νεύρα που δεν περνούν από τον καρπιαίο σωλήνα, ώστε να γνωρίζουμε τις αντίστοιχες –ανά ασθενή– φυσιολογικές τιμές των μεγεθών που μετράμε. Αυτή η προϋπόθεση αιτιολογείται από το πλήθος παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν τις τιμές των ηλεκτροφυσιολογικών μεγεθών δίνοντας ένα ψευδώς θετικό ή ένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα. Τέτοιοι παράγοντες είναι η ηλικία, το φύλο, η διάμετρος των δακτύλων, η συνοδός συστηματική νόσος, η παχυσαρκία και η θερμοκρασία (57, 248, 249). Η χρήση της σύγκρισης δυο ξεχωριστών νεύρων, ως ανεφέρθη μόλις ανωτέρω, ελέγχει ικανοποιητικά αυτούς τους παράγοντες.

9.1.2 Κατάταξη βαρύτητας των ΣΚΣ με βάση τα ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα

Η ηλεκτρομυογραφική κατάταξη (261), εναρμονισμένη με τις οδηγίες του American Academy of Orthopaedic Surgeons Work Group Panel (10), ακολουθεί την ηλεκτροφυσιολογική πρόοδο του ΣΚΣ και περιλαμβάνει τα παρακάτω στάδια:

- Αρνητικό ΣΚΣ: με φυσιολογικά ευρήματα σε όλες τις ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένων και των συγκριτικών ελέγχων)
- Πολύ ελαφρύ ΣΚΣ (minimal): με παθολογικά ευρήματα μόνο στις συγκριτικές -με άλλο νεύρο ή άλλο τμήμα του μέσου νεύρου- ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες
- Ήπιο ΣΚΣ (mild): καθυστέρηση αισθητικής αγωγής στο διάστημα καρπός-δάκτυλα, ενώ η κινητική δοκιμασία παραμένει φυσιολογική
- Μεσαίου βαθμού ΣΚΣ (moderate): καθυστέρηση αισθητικής αγωγής στο διάστημα καρπός-δάκτυλα με αυξημένη την περιφερική κινητική λανθάνουσα περίοδο
- Βαρύ ΣΚΣ (severe): απουσία αισθητικής ανταπόκρισης με αυξημένη την περιφερική κινητική λανθάνουσα περίοδο
- Πολύ βαρύ ΣΚΣ (extreme): απουσία κινητικής ανταπόκρισης θάνατος.

9.1.3 Οι αδυναμίες του ηλεκτρομυογραφικού ελέγχου

Ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορούν να παρατηρηθούν (250) σε ποσοστό 16-34% των κλινικά διαγνωσθέντων ΣΚΣ (251), πιθανώς λόγω απουσίας σαφών διαγνωστικών κριτηρίων. Είναι ξεκάθαρο ότι οι μελέτες νευρικής αγωγιμότητας, αν και εξέταση εκλογής μέχρι σήμερα, εμφανίζουν σαφείς περιορισμούς. Ένα όχι και τόσο μικρό ποσοστό ασυμπτωματικών ασθενών μπορεί να έχει θετικό ΗΜΓ. Στη μελέτη των Atroshi et al. (35), ένα ποσοστό 18% των υγιών ατόμων είχαν παθολογική μελέτη νευρικής αγωγιμότητας, ενώ 14,4% των κλινικά διαγνωσθέντων με ΣΚΣ εμφάνισαν φυσιολογικές μετρήσεις. Οι Bingham et al. (260) εξέτασαν 1021 εθελοντές και διαπίστωσαν ότι το 17,5% εξ αυτών είχε παθολογικό ΗΜΓ. Εντούτοις, μόνο ένα 10% από αυτούς είχαν συμπτώματα, ύποπτα για ΣΚΣ.

Σε σοβαρές περιπτώσεις ΣΚΣ τα ευρήματα των μελετών νευρικής αγωγιμότητας μπορεί να μη συσχετίζονται με τα κλινικά ευρήματα, λόγω της χρονικά μεταβαλλόμενης φύσης της βλάβης στις διαφορετικές

νευρικές ίνες. Επιπλέον, αρκετές μελέτες, δίνοντας έμφαση στη σημασία του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης, έχουν υποστηρίξει ότι το ΗΜΓ δε διαφοροποιεί την πιθανότητα διάγνωσης ΣΚΣ (252). Έτσι, καταλήγουν ότι το ΗΜΓ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από μόνο του για τη διάγνωση του ΣΚΣ, αλλά σε συνδυασμό με κλινικά συμπτώματα, φυσικά ευρήματα και, εάν κριθεί απαραίτητο, με περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο.

9.1.4 Άλλες νευροφυσιολογικές δοκιμασίες

Υπάρχουν αρκετές, διαφορετικές νευροφυσιολογικές δοκιμασίες αξιολόγησης του μέσου νεύρου στο ύψους του καρπού. Αυτές συνίστανται στις ακόλουθες: vibrometry threshold testing (μέτρηση κατώτερου ουδού δονήσεων), current perception testing, hand diagrams, καθώς και ποσοτικές αισθητικές δοκιμασίες, όπως το Semmes-Weinstein monofilament testing, η αίσθηση της αφής και της διάκριση δυο σημείων (two-point discrimination). Ωστόσο, αυτές οι τεχνικές δεν παρουσιάζονται το ίδιο ευαίσθητες όσο το ΗΜΓ στη διάγνωση του ΣΚΣ, επειδή είναι -εν μέρει ή εν όλω- υποκειμενικές (11).

9.2 Υπερηχογράφημα (U/S)

Αναλύεται παρακάτω, στην Ενότητα Γ του Γενικού μέρους.

9.3 Ακτινογραφία- Αξονική Τομογραφία (CT)

Ο ακτινολογικός έλεγχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αποκάλυψη οστικών ανωμαλιών που θα μπορούσαν να είναι δευτεροπαθή αίτια ΣΚΣ, όπως πλημμελής ανάταξη καταγμάτων, αρθρίτιδα, προβάλλοντα υλικά οστεοσύνθεσης κ.α. (101, 102, 103).

9.4 Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Η ακριβέστερη μέθοδος απεικόνισης του καρπιαίου σωλήνα παραμένει η μαγνητική τομογραφία (MRI) (159). Σε αντίθεση με τις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες και το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ), η μαγνητική τομογραφία είναι μια ανώδυνη, μη επεμβατική μέθοδος που εμφανίζει απεικονιστικά ευρήματα. Τα δε ευρήματα του ΣΚΣ περιλαμβάνουν οίδημα του μέσου νεύρου, μόλις κεντρικότερα του καρπιαίου σωλήνα, ενδοκαναλική πλάτυνση του νεύρου με αυξημένη ένταση σήματος και bowing του εγκαρσίου συνδέσμου (160, 161). Τα απεικονιστικά ευρήματα μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση χωροκατακτητικών βλαβών ως αίτια δευτεροπαθούς ΣΚΣ, όπως δε και της διάχυτης ενδοκαναλικής φλεγμονής (161). Επιπλέον, τα χαρακτηριστικά του σήματος μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση του είδους των χωροκατακτητικών μαζών στα μαλακά μόρια (161).

Η χαρτογράφηση της πορείας του μέσου νεύρου μπορεί να φανεί επίσης χρήσιμη στις θεραπευτικές εγχύσεις του ΣΚΣ. Η MRI μπορεί, τέλος, να βοηθήσει στη μετεγχειρητική αξιολόγηση ασθενών με υποτροπιάζοντα συμπτώματα, διαγιγνώσκοντας, φερειπείν, μια ενδεχόμενη ατελή διάνοιξη του εγκαρσίου σωλήνα ή τη δημιουργία συμφύσεων και ουλής (162).

9.5 Εργαστηριακές εξετάσεις

Μόνο όταν υπάρχει κλινική υποψία ενδοκρινολογικής ή ρευματολογικής ασθένειας, σε ασθενείς με συμπτωματολογία ΣΚΣ, συνιστάται εργαστηριακή διερεύνηση (163).

10. Cost effectiveness διαγνωστικών τεχνικών

Λίγες μελέτες υπάρχουν με αντικείμενο το cost-effectiveness των διαγνωστικών μεθόδων του ΣΚΣ. Οι Alvarez et al. (240) ανέλυσαν το cost-effectiveness του ηλεκτρομυογραφήματος (ΗΜΓ) στη διάγνωση του ΣΚΣ και κατέληξαν ότι η εν λόγω μέθοδος, όταν εφαρμοζόταν σε ασθενείς με ύποπτη κλινική εικόνα, ήταν με οικονομικούς όρους

αποδεκτή. Παρόλα αυτά δεν βρέθηκε κάποια δημοσιευμένη μελέτη για την εκτίμηση του cost-effectiveness άλλων διαγνωστικών μεθόδων στο ΣΚΣ, όπως ο υπέρηχος και η μαγνητική τομογραφία.

11. Διαφορική Διάγνωση

Όταν διαγιγνώσκουμε ΣΚΣ, είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι και αρκετές άλλες παθήσεις μπορεί να προκαλέσουν παρόμοια συμπτώματα. Η ενδελεχής κλινική εξέταση, σε συνδυασμό με την προσεκτική λήψη ιστορικού, αποτελούν το πρώτο σημαντικό βήμα προς την ορθή διάγνωση. Εάν τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αυχεναλγία, με θετικό σημείο Spurling, η παθολογία της αυχενικής μοίρας πρέπει να συμπεριληφθεί στη διαφορική διάγνωση (11, 22).

Εάν υπάρχει υποψία αυχενικής μυελοπάθειας, με συμμετρική αισθητική κατανομή, το ΣΚΣ πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται με μεγάλη προσοχή (165). Σε περίπτωση ευαισθησίας στο εγγύς αντιβράχιο, με αισθητικές διαταραχές στην παλάμη και τα 3 πρώτα δάκτυλα, θα πρέπει να αποκλειστεί το σύνδρομο στρογγύλου πρηνιστή (166).

Η ταυτόχρονη παρουσία παγίδευσης του ωλενίου νεύρου στον αγκώνα (cubital tunnel syndrome) ή στο κανάλι Guyon πρέπει να διερευνείται επί αδυναμίας του πρώτου ραχιαίου μεσόστεου ή αιμωδίες στο τέταρτο και το πέμπτο δάκτυλο (11, 22). Περαιτέρω, το φαινόμενο Raynaud πρέπει να τίθεται υπόψιν όταν αναφέρεται ιστορικό έκθεσης του ασθενή σε χαμηλές θερμοκρασίες ή δονούμενα μηχανήματα (π.χ. κομπρέσέρ) (167).

Ακόμη, δε θα πρέπει να αγνοείται η οστεοαρθρίτιδα μετακαρποφαλαγγικής ή πηγεοκαρπικής άρθρωσης ως βασική αιτία των συμπτωμάτων, σε περίπτωση που ο ασθενής βιώνει αύξηση του πόνου κατά τη διάρκεια της κίνησης ή όταν έχει ανάλογες ακτινολογικές αλλοιώσεις (168). Πολλαπλή σκλήρυνση, σύνδρομο Parsonage-Turner και κακώσεις βραχιονίου πλέγματος πρέπει να αποκλείονται, αν και πρόκειται για σπανιότερες νευρολογικές οντότητες (11, 22).

Τέλος, ως έχει προλεχθεί, το ΣΚΣ είναι συχνά αμφοτερόπλευρο. Οι Padua et al. (164) ανέφεραν ότι η επίπτωση του αμφοτερόπλευρου ΣΚΣ ήταν 87%, ενώ το follow-up των ασθενών με μονόπλευρο ΣΚΣ έδειξε ότι

στις περισσότερες περιπτώσεις, με την πάροδο του χρόνου, θα αναπτύσσονταν αμφοτερόπλευρα συμπτώματα (164).

B. Η Θεραπεία του ΣΚΣ

1. Συντηρητική Αντιμετώπιση

1.1 Λειτουργικοί Νάρθηκες (Bracing)

Η τοποθέτηση νάρθηκα περιγράφεται συχνά ως μια σχετικά φθηνή, μη επεμβατική θεραπεία για την αντιμετώπιση ασθενών με σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα (ΣΚΣ). Καθώς το ΣΚΣ έχει συσχετιστεί σαφώς με χειρωνακτικές δραστηριότητες υψηλής έντασης και πολλών επαναλήψεων (60, 169), φαίνεται ότι οι λειτουργικοί νάρθηκες βοηθούν στην ελαχιστοποίηση της πηγεοκαρπικής κίνησης και επομένως στη μείωση των συμπτωμάτων του νευροπαθητικού πόνου. Επιπλέον, η νάρθηκοποίηση περιορίζει το συχνό σύμπτωμα της νυχτερινής παραισθησίας, μέσω της μείωσης της υπερβολικής κάμψης και έκτασης κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι συγκεκριμένες ακραίες θέσεις του καρπού –ως έχει προλεχθεί- αυξάνουν την πίεση εντός του καρπιαίου σωλήνα (170) και συσχετίζονται με αλλαγές στη νευρική δομή (171).

Ενώ η ακινητοποίηση του καρπού με τη χρήση νάρθηκα αποτελεί μια κοινή πρακτική για τη θεραπεία του ΣΚΣ, παραμένει ασαφές ποιος τύπος νάρθηκα είναι ο ιδανικός. Συχνά συστήνονται σταθεροί λειτουργικοί νάρθηκες σε ουδέτερη θέση, οι οποίοι θεωρητικά οδηγούν στη διατήρηση χαμηλών πιέσεων εντός του καρπιαίου σωλήνα (76, 77). Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι η κάμψη των μετακαρποφαλαγγικών

αρθρώσεων αυξάνει την ενδοκαναλική πίεση ελέω της μετατόπισης των ελμινθοειδών μέσα στον καρπιαίο σωλήνα (172, 173). Έτσι, μαλακοί λειτουργικοί νάρθηκες έχουν σχεδιαστεί για τη ναρθηκοποίηση των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων σε έκταση, ώστε να μειωθεί η ενδοκαναλική πίεση (174).

Οι Manente et al. (174) εξέτασαν τα κλινικά αποτελέσματα της εφαρμογής νυκτερινού μαλακού νάρθηκα χεριού για 4 εβδομάδες σε μια τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη 83 ασθενών με ΣΚΣ. Η ομάδα ασθενών που υποβλήθηκε στη θεραπεία εμφάνισε μειωμένα αναφερόμενα συμπτώματα ΣΚΣ και αυξημένη βελτίωση της λειτουργικότητας του άκρου, παρόλο. Εντούτοις, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με την ομάδα ελέγχου όσον αφορά τον ηλεκτρομυογραφικό έλεγχο.

Σε μια διαφορετική μελέτη, οι DeAngelis et al. (175) εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής νυκτερινού μαλακού νάρθηκα χεριού (μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων) σε σύγκριση με τον παραδοσιακό πηγεοκαρπικό νάρθηκα. Εκατόν είκοσι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες θεραπείας (διάρκειας τριών μηνών). Αμφότερες οι ομάδες εμφάνισαν μείωση συμπτωμάτων και βελτίωση λειτουργικότητας στους τρεις μήνες, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο τύπων ναρθήκων. Μάλιστα, τα αποτελέσματα αυτά μετριάστηκαν στους 9 μήνες παρακολούθησης (175).

Ξεχωριστό ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μελέτη των Gerritsen et al. (176), οι οποίοι συνέκριναν τη θεραπεία με χρήση νυκτερινού νάρθηκα (για 6 εβδομάδες) έναντι της χειρουργικής αποσυμπίεσης. Παρότι αμφότερες οι ομάδες έδειξαν βελτίωση, το χειρουργείο αποδείχθηκε, τόσο βραχυχρόνια όσο και μακροχρόνια, πιο αποτελεσματικό από την ακινητοποίηση με νάρθηκα. Μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα ενός ειδικού νάρθηκα, που διατηρούσε τον καρπό σε ουδέτερη θέση και τις μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις σε έκταση, με έναν νάρθηκα έκτασης καρπού, έδειξε ότι η ουδέτερη θέση του καρπού ήταν πιο αποτελεσματική στην ύφεση των συμπτωμάτων (177).

Συστηματικές ανασκοπήσεις των διαφορετικών τύπων της συντηρητικής θεραπείας υποστηρίζουν ότι η χρήση λειτουργικού νάρθηκα είναι βραχυχρόνια αποτελεσματική στην ύφεση των συμπτωμάτων των ασθενών που πάσχουν από ΣΚΣ (178, 179).

Αντιθέτως, σε μακροχρόνια βάση, το χειρουργείο αποδεικνύεται ανώτερο στην ανακούφιση από τα συμπτώματα και πιθανώς πιο cost effective (180-182).

1.2 Εγχύσεις

Οι εγχύσεις κορτικοστεροειδών χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία του ΣΚΣ, καθώς θεωρείται ότι είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές στη βραχυχρόνια ανακούφιση των ασθενών (183). Παθολογοανατομικά παρασκευάσματα μετά από απελευθέρωση του καρπιαίου σωλήνα έχουν αποκαλύψει μια μη ειδική εικόνα φλεγμονής. Ως αποτέλεσμα, η έγχυση κορτικοστεροειδών θεωρήθηκε ότι μπορεί να συνδράμει στη μείωση, γενικότερα, του ενδοκαναλικού οιδήματος και, ειδικότερα, της φλεγμονής του ελύτρου των καμπτήρων τενόντων (7, 184). Κοινή πεποίθηση αποτέλεσε ότι οι εγχύσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να αμβλύνουν τα πρώιμα συμπτώματα του ΣΚΣ (185) και ότι η ανταπόκριση μετά από έγχυση κορτικοστεροειδών ενδέχεται να προδικάσει την ανταπόκριση του ασθενούς στη χειρουργική απελευθέρωση του μέσου νεύρου (184, 185).

Εντούτοις, δεν υπάρχει συμφωνία στη δοσολογία και τον τύπο του εγχέομένου κορτικοστεροειδούς, καθώς τόσο η μεθυλπρεδνιζολόνη, όσο και η βηταμεθαζόνη αλλά και η τριαμκινολόνη χρησιμοποιούνται ευρέως (185). Η ενδοκαναλική έγχυση κορτικοστεροειδών έχει συγκριθεί, σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, με placebo εγχύσεις, όπως επίσης και με από του στόματος χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAID's).

Σε μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με ομάδα placebo, κλινική μελέτη, οι Armstrong et al. (183) συνέκριναν, σε 81 ασθενείς με εμμένον ΣΚΣ, την ενδοκαναλική έγχυση κορτικοστεροειδών με την έγχυση φυσιολογικού ορού (μετά από τοπική αναισθησία με ξυλοκαΐνη). Η ομάδα του κορτικοστεροειδούς εμφάνισε στατιστικά μεγαλύτερη κλινική βελτίωση, αν και τα αποτελέσματα αποδείχτηκαν, εν τέλει, αναστρέψιμα και προσωρινά.

Σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη 32 ασθενών με ΣΚΣ, οι Gurcay et al. συνέκριναν τις ενδοκαναλικές εγχύσεις

κορτικοστεροειδούς με την από του στόματος λήψη NSAID's. Το τελικό αποτέλεσμα ήταν να μην παρατηρηθούν στατιστικά σημαντικές κλινικές και ηλεκτρομυογραφικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων, στους 3 μήνες του follow-up (186). Εντούτοις, σημειώνεται ότι αμφότερες οι ομάδες χρησιμοποιούσαν, επιπλέον, και πηγεοκαρπικούς νάρθηκες, κάτι που μπορεί να θεωρηθεί και ως πιθανή πηγή σφαλμάτων όσον αφορά την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των υπό εξέταση θεραπειών.

Τόσο οι κλινικές όσο και οι ηλεκτρομυογραφικές παράμετροι μπορούν να βελτιωθούν βραχυπρόθεσμα με την έγχυση κορτικοστεροειδών, αλλά φαίνεται ότι η κλινική βελτίωση κρατάει περισσότερο από την ηλεκτρομυογραφική και μειώνεται όσο αυξάνει η βαρύτητα του ΣΚΣ (187). Ωστόσο, παρόλο που ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν μακροχρόνια βελτίωση μετά την έγχυση κορτικοστεροειδών, η ανταπόκρισή τους μειώνεται όταν οι εγχύσεις επαναλαμβάνονται, έτσι που συνήθως καταλήγουν στη χειρουργική λύση (183).

Παρόλο που οι εν λόγω εγχύσεις έχουν χαρακτηριστεί ως ασφαλείς για το ΣΚΣ (183, 187), υπάρχουν αρκετές αναφορές τραυματισμού του μέσου νεύρου κατά την εισαγωγή της βελόνας στον καρπιαίο σωλήνα (188-193). Εάν ο ασθενής βιώσει αιφνίδια παραισθησίες, τότε η βελόνα πρέπει να αποσύρεται και να ανακατευθύνεται ωλενίως (188). Σε κάθε περίπτωση, η χρήση καθοδηγούμενων τεχνικών, όπως θα δούμε παρακάτω, βοηθάει τα μέγιστα στην αποφυγή αυτών των επιπλοκών.

Τέλος, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να τεκμηριωθεί η υπεροχή του χειρουργείου έναντι των εγχύσεων κορτικοστεροειδούς (194).

1.3 Ιοντοφόρηση - Υπέρηχα – Laser

Η ιοντοφόρηση και ο υπέρηχος είναι μέσα που χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία παθήσεων των άνω άκρων, όπως, φερειπείν, το ΣΚΣ. Τα δημοσιευμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της ιοντοφόρησης επί του προκειμένου είναι λιγοστά (178, 195). Σε μια προοπτική, μη τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη, όπου εφαρμόστηκε πρωτόκολλο 3 εβδομάδων, η ιοντοφόρηση αποδείχτηκε αποτελεσματική

στο 58% των ασθενών που είχε αποτύχει η χρήση ναρθήκων και per os ιβουπροφένης, ενώ δεν καταγράφηκαν και ανεπιθύμητες ενέργειες (196).

Μια μελέτη που συνέκρινε τη χρήση τοπικών εγχύσεων κορτικοστεροειδούς με την ιοντοφόρηση δεξαμεθαζόνης (dexamethasone sodium phosphate) σε ασθενείς με ΣΚΣ, έδειξε επιτυχία και των δυο μεθόδων, αλλά η έγχυση κορτικοστεροειδούς είχε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα στις 2 και 8 εβδομάδες παρακολούθησης (197). Επομένως, η ιοντοφόρηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί επικουρικά με την τοποθέτηση πηγεοκαρπικού νάρθηκα και per os λήψης αντιφλεγμονωδών, ειδικά σε ασθενείς που δεν ανέχονται την έγχυση κορτικοστεροειδών (196, 197).

Από την πλευρά του, ο θεραπευτικός υπέρηχος είναι μια τεχνική που παράγει ακουστικά κύματα υψηλής συχνότητας με θερμικά και μη θερμικά αποτελέσματα (198). Ο εν τω βάθει παλλόμενος υπέρηχος πάνω από τον καρπιαίο σωλήνα, για 15 έως 20 λεπτά, μειώνει τον πόνο και την παραισθησία, ενώ βελτιώνει τη νευρική αγωγιμότητα και τη δύναμη (199, 178, 195). Η μέση διαφορά μεταξύ υπερήχου και placebo group στους 6 μήνες follow-up παρακολούθησης, υπολογίστηκε, με την Οπτική Αναλογική Κλίμακα (visual analogue scale, VAS), στις 2 μονάδες υπέρ του υπερήχου (199).

Όσον αφορά τη θεραπεία με χαμηλή δόση laser, σε μια έρευνα 30 χεριών (χωρίς ομάδα ελέγχου) καταγράφηκε πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων στο 77% των ασθενών, χωρίς να καταγραφούν ανεπιθύμητες ενέργειες (200). Σε μια άλλη μελέτη, η θεραπεία με χαμηλή δόση laser έδειξε το ίδιο αποτελεσματική όσο και η χειρουργική επέμβαση, όσον αφορά ασθενείς με ήπιο έως μέτριας βαρύτητας ΣΚΣ (201). Εντούτοις, όταν η θεραπεία με χαμηλή δόση laser συγκρίθηκε με εικονική θεραπεία laser, παρατηρήθηκε ισότιμη βελτίωση στις δυο ομάδες (202). Το εύρημα αυτό ερμηνεύθηκε από το συγγραφέα ως πιθανό placebo effect.

1.4 Άσκηση

Οι ασκήσεις κινητοποίησης (κινητοποίηση καμπτήρων τενόντων και κινητοποίηση μέσου νεύρου) εφαρμόζονται συχνά στο ΣΚΣ, καθώς υπάρχει η αίσθηση ότι βελτιώνουν τη νευρική αγωγιμότητα (203).

Βιβλιογραφικά παρατηρείται έλλειψη καλά σχεδιασμένων, τυχαιοποιημένων, συγκριτικών μελετών για την τεκμηρίωση της αξίας των ασκήσεων νευρικής κινητοποίησης σε ασθενείς με ΣΚΣ.

Οι Heebner και Roddney (204) συνέκριναν το κλινικό αποτέλεσμα ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με πηγεοκαρπικό νάρθηκα και κινητοποίηση τενόντων (tendon gliding) με μια δεύτερη ομάδα, οι ασθενείς της οποίας, εκτός από τα προηγούμενα μέσα, υπεβλήθησαν και σε κινητοποίηση του μέσου νεύρου (nerve gliding). Στους 6 μήνες παρακολούθησης η πρώτη ομάδα εμφάνισε καλύτερη λειτουργικότητα του χεριού σε σύγκριση με τη δεύτερη ομάδα. Εντούτοις, αναφέρεται ότι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς της μελέτης χάθηκαν στο follow-up, ενώ η συμμόρφωση τους στις ασκήσεις κινητοποίησης ήταν χαμηλή (204).

Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, η από κοινού θεραπεία με nerve gliding, tendon gliding και νάρθηκα πηγεοκαρπικής συγκρίθηκε με την εφαρμογή νάρθηκα ως μονοθεραπεία (205). Ενώ η βελτίωση στην πρώτη ομάδα ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη, η διαφορά δεν κρίθηκε στατιστικά σημαντική.

Επικουρικά με τη νευρική κινητοποίηση χρησιμοποιείται και η κινητοποίηση των καρπιαίων οστών (carpal bone mobilization), χωρίς επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητά της. Σε ένα μικρό, μη στατιστικά σημαντικό δείγμα ασθενών με ΣΚΣ, οι Al –Akabi και Rushton παρατήρησαν ότι η κινητοποίηση των καρπιαίων οστών οδήγησε σε βελτίωση συμπτωμάτων μετά από 3 εβδομάδες (206).

Τέλος, σε μια πιλοτική κλινική μελέτη 21 ασθενών, οι Maddali et al. έδειξαν ότι η θεραπευτική παρέμβαση με manual therapy βελτίωσε την κλινική συμπτωματολογία (212).

1.5 Εναλλακτικές Θεραπείες

1.5.1 Γενικά

Κατά προσέγγιση το 38% των ασθενών στις ΗΠΑ στρέφονται σε εναλλακτικές θεραπείες για τον έλεγχο του χρόνιου πόνου (207). Οι

εναλλακτικές θεραπείες για το ΣΚΣ παρουσιάζουν περιορισμένα στοιχεία για την ασφάλεια και τη θεραπευτική αποτελεσματικότητά τους.

1.5.2 Βελονισμός (Acupuncture)

Εδώ και είκοσι χρόνια ο βελονισμός θεωρείται μια σχετικά αποδεκτή εναλλακτική στη διαχείριση του ΣΚΣ (208). Τόσο οι βελόνες όσο και τα laser χαμηλής έντασης δύνανται να χρησιμοποιηθούν για τη διέγερση των κέντρων βελονισμού. Οι Yang et al. συνέκριναν το βελονισμό σε 2 σημεία με την per os λήψη πρεδνιζολόνης και κατέληξαν ότι αυτές οι θεραπείες ήταν ισότιμα αποτελεσματικές στη βελτίωση των συμπτωμάτων, με εξαίρεση τη νυκτερινή έγερση των ασθενών, όπου υπερείχε ο βελονισμός (209).

1.5.3 Γιόγκα (Yoga)

Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 42 ασθενών με ΣΚΣ συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της γιόγκα με την εφαρμογή νάρθηκα πηχεοκαρπικής (210). Οι συμμετέχοντες στην ομάδα της γιόγκα ανέφεραν στατιστικά σημαντική βελτίωση όσον αφορά τον πόνο και τη δύναμη του πάσχοντος χεριού, ενώ η έτερη ομάδα δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικές αλλαγές. Ασφαλώς, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διακρίβωση της θεραπευτικής –ή μη- δράσης της γιόγκα στο ΣΚΣ.

1.5.4 Θεραπεία μαγνητικού πεδίου (magnetic field therapy)

Η θεραπεία στατικού μαγνητικού πεδίου (static magnetic field therapy, SMF) για το ΣΚΣ έχει αξιολογηθεί από ορισμένες κλινικές μελέτες. Οι Carter et al. (211) εφάρμοσαν SMF έντασης 1000 Gauss για

45 λεπτά σε 30 καρπούς με ΣΚΣ και ανέφεραν συμπτωματική βελτίωση τόσο στην ομάδα παρατήρησης όσο και στην ομάδα ελέγχου. Ανεπιθύμητες ενέργειες δεν καταγράφηκαν. Ασφαλώς και εδώ απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της εν λόγω θεραπευτικής μεθόδου.

2. Χειρουργική Αντιμετώπιση

2.1 Γενικά

Η χειρουργική θεραπεία φαίνεται ότι είναι πιο αποτελεσματική στη μεσοπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θεραπεία του ΣΚΣ σε σύγκριση με τους λειτουργικούς νάρθηκες, τη φυσικοθεραπεία και τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα (213). Ωστόσο, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο εάν κάποια χειρουργική θεραπεία υπερέχει έναντι των υπολοίπων (213).

2.2 Ανοικτή χειρουργική απελευθέρωση

Η ανοικτή τεχνική είναι η παλαιότερη μορφή θεραπείας και η πιο διαδεδομένη μέχρι σήμερα. Η αποτελεσματικότητά της δεν αμφισβητείται. Σύμφωνα με τον Thurston (222), το 1997, τα πολύ καλά κλινικά αποτελέσματα της ανοικτής αποσυμπίεσης, σε συνδυασμό με την πολύ χαμηλή συχνότητα επιπλοκών εν συγκρίσει με την ενδοσκοπική τεχνική, προκρίνουν την πρώτη ως την θεραπεία εκλογής. Εντούτοις, πρέπει να ομολογήσουμε ότι, από τότε, η εξέλιξη των ενδοσκοπικών τεχνικών έχει οδηγήσει τις τελευταίες σε τουλάχιστον συγκρίσιμα –αν όχι ανώτερα- αποτελέσματα εν σχέση με την κλασική ανοιχτή μέθοδο (223).

Μια τομή 3-4 εκατοστών, στη νοητή επέκταση της κερκιδικής πλευράς του παράμεσου δακτύλου, εκτελείται κατά μήκος του καρπιαίου

σωλήνα. Ακολουθεί η υπό άμεση όραση διάνοιξη του εγκάρσιου συνδέσμου και η αναγνώριση του μέσου νεύρου, των νευρικών κλάδων του και των ενδεχόμενων παραλλαγών τους. Η χειρουργική αποσυμπίεση πρέπει να είναι πλήρης, καθ' όλο το μήκος του νεύρου μέσα στον καρπιαίο σωλήνα. Τέλος, η αιμόσταση του υποδόριου λίπους είναι ζωτικής σημασίας λεπτομέρεια για την αποφυγή μετεγχειρητικών επιπλοκών επούλωσης.

Επικουρικές -προς την ανοικτή επέμβαση- τεχνικές:

- Επινευρόλυση (epineurectomy) του μέσου νεύρου: δεν έχει αποδειχθεί ότι υπερέχει (214, 215, 216) και επομένως δε συστήνεται πλέον, λόγω των κινδύνων δημιουργίας συμφύσεων και απαγγείωσης (devascularization) του νεύρου (217, 218).
- Διερεύνηση του νευρικού κλάδου του θέναρος: η μόνη ένδειξη επί πρώτου χειρουργείου είναι σε περίπτωση μεμονωμένου κινητικού ελλείμματος.
- Ανακατασκευή του εγκάρσιου συνδέσμου: σκοπός η μείωση του κινδύνου μετεγχειρητικού υπεξαρθρήματος των καμπτήρων τενόντων (219). Αρκετές τεχνικές έχουν προταθεί (220), μεταξύ των οποίων η Z-πλαστική, η 'V-Y', οι ζιγκ ζαγκ προσπελάσεις κτλ. Πιο πρόσφατα, μια συγκριτική κλινική μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με πρόθεμα σιλικόνης οδηγεί σε γρηγορότερη μετεγχειρητική αποκατάσταση (221).

2.3 Τεχνικές που περιγράφονται ως 'mini - open'

Τα πλεονεκτήματα της ενδοσκοπικής αποσυμπίεσης σε σύγκριση με την ανοικτή τεχνική περιλαμβάνουν μικρότερη προσπέλαση, μειωμένη ευαισθησία ουλής και γρηγορότερη αποκατάσταση. Εντούτοις, η ενδοσκοπική απελευθέρωση του καρπιαίου σωλήνα συνδέεται συνήθως με υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών (224). Έτσι, έγιναν προσπάθειες για μικρότερες τομές από την ανοιχτή, αλλά χωρίς τη χρήση ενδοσκοπικής τεχνικής.

-Mini-open τεχνική με προσπέλαση 1-1,5 εκατοστό στο άνω όριο του εγκάρσιου συνδέσμου και διάνοιξή του προς κεντρική κατεύθυνση. Μια

κλινική σειρά που δημοσιεύτηκε το 2003 δεν έδειξε καλύτερα αποτελέσματα (224).

-Mini-open τεχνική με δύο μικρές τομές, μια κεντρική και μια περιφερική (225, 226). Οι Lee και Strickland τροποποίησαν την τεχνική χρησιμοποιώντας ένα ειδικό νυστέρι με προσαρμοσμένη συσκευή φωτός στην άκρη του (227).

-Mini-open τεχνική με προσπέλαση στο ύψος της γραμμής του καρπού: δεν υπάρχει άμεση όραση του εγκαρσίου συνδέσμου, με ορατό κίνδυνο ατελούς διάνοιξης του ή ιατρογενούς κάκωσης. Αν και οι Paine και Πολυζωίδης (228) περιέγραψαν μια τέτοια τομή για να προστατέψουν το περιεχόμενο του καρπιαίου σωλήνα, που την ονόμασαν «retinaculotome», φαίνεται ότι η τεχνική που προκρίθηκε τελικά ήταν αυτή που πρότεινε ο Durandeau, με την προστατευτική χρήση ενός probe (229).

2.4 Ενδοσκοπική διάνοιξη καρπιαίου σωλήνα

Το ενδοσκοπικό χειρουργείο του καρπιαίου σωλήνα ξεκίνησε στην Ιαπωνία από τον Okutsu (232) και κατόπιν στις ΗΠΑ από τον Chow (233). Η τεχνική του τελευταίου περιλαμβάνει δύο ξεχωριστές χειρουργικές τομές. Όμως, οι επιπλοκές που συνδέονταν με την περιφερική τομή περιόρισαν τη χρήση της έναντι της τεχνικής των Agee et al (234) που χρησιμοποίησαν μια και μόνο τομή, μήκους 0,5-1 εκατοστού, εγγύς της δερματικής γραμμής του καρπού. Μάλιστα, επειδή ο καρπός τοποθετούνταν σε υπερέκταση κατά την εκτέλεση της τεχνικής του Chow (233), η ενδοκαναλική πίεση αυξανόταν αρκετά, κάτι που θεωρήθηκε ότι προκαλούσε οξεία συμπίεση του μέσου νεύρου πριν την απελευθέρωσή του.

Οι ενδοσκοπικές τεχνικές έχουν μεγαλύτερη καμπύλη εκμάθησης από την κλασική ανοιχτή προσπέλαση, ενώ έχουν κατηγορηθεί και για μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών (224). Παρόλα αυτά το αισθητικό αποτέλεσμα είναι πολύ καλύτερο, ενώ η καταστροφή των μαλακών μορίων σαφώς μικρότερη. Κάποιες, μάλιστα, κλινικές μελέτες παρουσιάζουν ανώτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη βελτίωση των συμπτωμάτων (όπως για παράδειγμα των αιμωδιών) μετά από ενδοσκοπική απελευθέρωση (223).

Μια συγκριτική συστηματική ανασκόπηση (230) κατέληξε ότι η χρήση της ενδοσκοπικής μεθόδου οδηγούσε μετεγχειρητικά σε μεγαλύτερη βελτίωση του δραγμού (grip strength) εν σχέση με την ανοικτή μέθοδο. Ακόμη, η ενδοσκοπική τεχνική εμφάνιζε μικρότερο ποσοστό ελασσόνων επιπλοκών σε σχέση με την ανοικτή τεχνική (230). Ωστόσο, η πρώτη εμφάνιζε πιο συχνά, παροδικά νευρολογικά συμπτώματα (νευραπραξία, αιμωδίες, παραισθησία), ενώ η δεύτερη είχε περισσότερες επιπλοκές επούλωσης του τραύματος (λοιμώξη, υπερτροφική ουλή, επώδυνη ουλή, αιμάτωμα). Στο σύνολο των επιπλοκών η ενδοσκοπική μέθοδος αποδείχτηκε πιο ασφαλής (230). Σε σχέση με την υποτροπή των συμπτωμάτων και την ανάγκη επανεπέμβασης οι δυο τεχνικές είχαν παρόμοια ποσοστά (230).

Σε μια δεύτερη ανασκόπηση, οι Chen et al (231) συμφώνησαν με τους Vasileiadis et al όσον αφορά το επιμέρους είδος των επιπλοκών για την ενδοσκοπική και την ανοικτή μέθοδο. Επιπλέον, βρήκαν ότι η ανοικτή μέθοδος είχε μεγαλύτερο ποσοστό μειζόνων επιπλοκών, ενώ - πέραν των άλλων- εμφάνιζε και αυξημένη συχνότητα συμπαθητικής αλγοδυστροφίας. Εν τέλει, σε μια συστηματική ανασκόπηση των ανασκοπήσεων σύγκρισης των δύο τεχνικών (235) επιβεβαιώθηκε ότι ενδοσκοπική και ανοικτή μέθοδος δεν εμφανίζουν στατιστικές σημαντικές διαφορές στη βελτίωση των συμπτωμάτων, ενώ οι βιβλιογραφικές αναφορές είναι αλληλοσυγκρουόμενες όσον αφορά τη μετεγχειρητική επιστροφή στην εργασία και τη λειτουργικότητα (functional outcome).

2.5 Υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση διάνοιξη καρπιαίου σωλήνα

Αναλύεται στην Ενότητα Γ του Γενικού Μέρους.

3. Υποτροπή – Μετεγχειρητικές Επιπλοκές

3.1 Επώδυνη ουλή

Θεωρείται ότι οι 4 νευρικοί κλάδοι που συμμετέχουν στη νεύρωση της παλάμης στο ύψος του θέναρος και του υποθέναρος διατρέχουν κίνδυνο τρώσης με τη χρήση της ανοικτής τεχνικής. Κάποιοι αυτούς τους κλάδους μπορεί να περνούν από τη νοητή γραμμή που τραβάμε πάνω στην παλάμη ως συνέχεια του κερκιδικού χείλους του παράμεσου δακτύλου, ώστε να σηματοδοτήσουμε την τομή της ανοικτής χειρουργικής αποσυμπίεσης. Έτσι, μπορεί να τραυματιστούν κατά την ανοικτή προσπέλαση οδηγώντας σε επώδυνη ουλή, με χαρακτηήρες νευροπαθητικού πόνου.

Αυτού του είδους η επιπλοκή παρατηρείται μόνο σπάνια μετά από ενδοσκοπική επέμβαση. Όσον αφορά την κλασική ανοικτή επέμβαση, δε φαίνεται να υπάρχει κάποια ασφαλής ζώνη (safe zone), αφού παρατηρείται αλληλοεπικάλυψη στις περιοχές της εγγύς νεύρωσης της παλάμης (236). Ο Ozcanli περιέγραψε ως ασφαλέστερη μια mini-open τεχνική με προσπέλαση στο περιφερικό άκρο του εγκάρσιου συνδέσμου (237), που, ωστόσο, εν τέλει αποδείχθηκε ότι δεν ήταν άμοιρη αυτού του τύπου των επιπλοκών (224).

3.2 Πόνος στην ωλένια πλευρά

Ο πόνος αυτός, που είναι ανεξάρτητος του τύπου του χειρουργείου, ξεκινά από τις καταφύσεις των μυών του υποθέναρος (και δευτερευόντως του θέναρος), πλαγίως του διανοιχθέντος εγκάρσιου συνδέσμου, ενώ παρατηρείται και συνοδό οίδημα του συνδέσμου λόγω της διάνοιξής του, το οποίο μειώνεται ταυτόχρονα με τη βελτίωση του εν λόγω πόνου. Θεραπεύεται με εκ νέου προστασία, αποφυγή δραστηριοτήτων και, επί επιμονής, με συμπτωματική θεραπεία έγχυσης κορτικοστεροειδούς. Δεν έχει αποδειχθεί ότι η προληπτική μετεγχειρητική ακινητοποίηση προστατεύει από αυτήν την επιπλοκή (238).

3.3 Αλγονευροδυστροφία

Η αλγονευροδυστροφία είναι λιγότερο συχνή πλέον, λόγω της βελτίωσης στην αναλγησία τα τελευταία χρόνια. Ο μετεγχειρητικός πόνος θεωρείται σημαντικός γενεσιουργός παράγοντας. Οι πιο σοβαρές μορφές μπορεί να σχετίζονται με εκχυμώσεις ή οξεία συμπίεση του μέσου νεύρου μετά το πέρας του χειρουργείου.

3.4 Αστάθεια των ωλενίως ευρισκόμενων καμπτήρων τενόντων μέσα στον καρπιαίο σωλήνα

Η αστάθεια των ωλενίως ευρισκόμενων καμπτήρων τενόντων των δακτύλων χαρακτηρίζεται από οξύ πόνο στην ωλένια πλευρά του καρπιαίου σωλήνα που επεκτείνεται στο αντιβράχιο κατά μήκος των αντίστοιχων μυών. Η επιμονή αυτού του τύπου του πόνου είναι σπάνια και έχει παρατηρηθεί ότι συμβαίνει, κατ' εξαίρεση, μετά από ενδοσκοπική επέμβαση.

3.5 Επιπλοκές μεγαλύτερης βαρύτητας

Οι επιπλοκές μεγαλύτερης βαρύτητας είναι σπάνιες. Είναι γεγονός ότι το εν λόγω χειρουργείο συσχετίζεται με πολύ καλά έως άριστα αποτελέσματα. Σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας οι Benson et al. (239) έδειξαν ότι το ποσοστό των σοβαρών επιπλοκών για το ανοικτό χειρουργείο ήταν 0,49% και για το ενδοσκοπικό 0,19%. Η πρόληψη των επιπλοκών αυτών θα έπρεπε να αποτελεί πάντα προτεραιότητα για το χειρουργό.

Οι νευρογενείς επιπλοκές συνίστανται σε παροδική νευραπραξία (1,45% μετά από ενδοσκοπική διάνοιξη και 0,5% μετά από την ανοικτή), μερική ή πλήρη διατομή του μέσου ή του ωλένιου νεύρου (0,14% κατά

τη διάρκεια της ενδοσκοπικής μεθόδου και 0,11% στην ανοικτή τεχνική) ή των νευρικών κλάδων τους (0,03% κατά την ενδοσκόπηση και 0,39% με την ανοικτή τεχνική) (239). Βλάβες στο κοινό δακτυλικό νεύρο του τρίτου μεσοδακτύλιου διαστήματος συμβαίνουν μερικές φορές κατά τη διάρκεια του ενδοσκοπικού χειρουργείου 2 τομών ή επί mini-open τεχνικής. Σε περίπτωση μερικής ή πλήρους διατομής το αποτέλεσμα της χειρουργικής θεραπείας είναι ατελές, καθώς δεν αποφεύγεται ο σοβαρός μόνιμος πόνος.

Ιατρογενής τραυματισμός στο επιπολής αρτηριακό τόξο αναφέρεται σε ποσοστό 0,02% των χειρουργικών επεμβάσεων. Το επιπολής αρτηριακό τόξο γειτονεύει με το άπω άκρο του εγκάρσιου συνδέσμου και έτσι βρίσκεται σε κίνδυνο εάν η τομή επεκταθεί πολύ περιφερικά.

Τέλος, διατομή των καμπτήρων τενόντων των δακτύλων έχει αναφερθεί ότι συμβαίνει σπάνια, σε ποσοστό 0,008%, μετά από ενδοσκοπικό χειρουργείο (239).

4. Cost Effectiveness των διαφορετικών θεραπειών

Η μεγαλύτερη έμφαση έχει δοθεί στις συγκρίσεις οικονομικής αποτελεσματικότητας μεταξύ των διαφόρων θεραπειών. Οι Korthals-de Bos et al. (180) συνέκριναν την οικονομική αποτελεσματικότητα της εφαρμογής πηχεοκαρπικού νάρθηκα με εκείνη της χειρουργικής επέμβασης, σε ασθενείς με κλινικά και ηλεκτρομυογραφικά επιβεβαιωμένο ΣΚΣ. Αυτό που βρήκαν ήταν πως οι δύο μέθοδοι παρουσίαζαν πολύ κοντινό μέσο κόστος, παρότι η συμπτωματική βελτίωση των ασθενών που χειρουργήθηκαν ήταν σαφώς μεγαλύτερη (92% έναντι 70% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με νάρθηκα πηχεοκαρπικής). Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίχτηκαν και από τους Pomerance et al. (241) που υπολόγισαν ότι τα συνολικά κόστη μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίζονται συντηρητικά και αυτών που υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία είναι παρόμοια.

Περαιτέρω, οι Lorgelly et al. (242) διενέργησαν μια τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη για να συγκρίνουν το ανοικτό με το ελάχιστα επεμβατικό χειρουργείο. Κατέληξαν ότι το ελάχιστα

επεμβατικό χειρουργείο του ΣΚΣ ήταν πιο αποτελεσματικό και συνέφερε παραπάνω οικονομικά από ότι το κλασικό ανοικτό.

Σε μια παρεμφερή μελέτη, οι Thoma et al. (243) συμπέραναν ότι το cost effectiveness των ενδοσκοπικών τεχνικών δεν έχει αξιολογηθεί ακόμη από όλες τις πιθανές του πλευρές. Έτσι, στη μελέτη τους προστέθηκε ο ανεξάρτητος παράγοντας του κατά πόσο η επέμβαση πραγματοποιούνταν στο χειρουργείο ημέρας (στο «σηπτικό χειρουργείο», όπως θα λέγαμε στα ελληνικά νοσοκομεία) ή σε κανονική χειρουργική αίθουσα. Η πρώτη περίπτωση θεωρήθηκε πιο cost-effective (243).

Γ. Ο ρόλος του υπερηχογραφήματος στο ΣΚΣ – Διάγνωση και Θεραπευτική Καθοδήγηση

1. Η διάγνωση ΣΚΣ με τον Υπέρηχο

1.1.1 Ιστορική Αναδρομή – Εξέλιξη του μυοσκελετικού υπερήχου

Είναι αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι η υπερηχογραφική εξέταση του μυοσκελετικού εξαπλώνεται ραγδαία τα τελευταία χρόνια (262). Η εξέλιξη των συσκευών απεικόνισης και η βελτίωση της ποιότητας της εικόνας έχει επιτρέψει την όλο και πιο εκτεταμένη χρήση του υπερήχου σε μια ευρεία γκάμα μυοσκελετικών παθήσεων. Μάλιστα, είναι τέτοια η εξέλιξή του, που την τελευταία τριετία καταγράφεται η δημοσίευση ιατρικών μελετών ακόμη και από διεθνή διαστημικό σταθμό (325, 326, 327). Οι τελευταίες πιστοποιούν ότι ο υπέρηχος του μυοσκελετικού είναι η πρώτη απεικονιστική εξέταση που χρησιμοποιείται στο Διάστημα για την αξιολόγηση αυχεναλγίας, οσφυαλγίας και ωμαλγίας των αστροναυτών.

Ποιο είναι όμως αυτό το χαρακτηριστικό που κάνει τη συγκεκριμένη εξέταση να πλεονεκτεί έναντι των υπολοίπων; Ο υπέρηχος μυοσκελετικού είναι μια απεικονιστική εξέταση χωρίς εκπομπή

ακτινοβολίας, η οποία είναι σχετικά φτηνή, φορητή, ασφαλής και γρήγορη (262-264). Ιστορικά, ο διαγνωστικός υπέρηχος ξεκίνησε να χρησιμοποιείται στην αρχή της δεκαετίας του '50 (265, 266). Στις ακόλουθες δεκαετίες η χρήση του διαγνωστικού υπερήχου καθιερώθηκε στο χώρο της γυναικολογίας, της μαιευτικής και της καρδιολογίας (265). Το 1972 έχουμε την πρώτη κλινική εφαρμογή του υπερήχου στο μυοσκελετικό σύστημα, για τη διαφορική διάγνωση της κύστης Baker από τη θρομβοφλεβίτιδα (267). Η χρήση του μυοσκελετικού υπερήχου επιτρέπει την -σε αληθινό χρόνο- δυναμική εξέταση των αρθρώσεων, των τενόντων, των συνδέσμων, των μυών και των αγγείων (265, 266).

Τη δεκαετία του '80 αναπτύχθηκε η ακριβής μέτρηση της μετατραυματικής μυϊκής ατροφίας (268) και της σχέσης μεταξύ μυϊκού μεγέθους και δύναμης σε διαφορετικούς πληθυσμούς (269), ενώ άρχισε να χρησιμοποιείται ο διαγνωστικός υπέρηχος και στη σπονδυλική στήλη (270).

Την προηγούμενη δεκαετία ο υπέρηχος μυοσκελετικού άρχισε να χρησιμοποιείται ευρέως και από ιατρούς, μη-ακτινολόγους (271). Μάλιστα, υπολογίστηκε ότι η χρήση του υπερήχου μυοσκελετικού τετραπλασιάστηκε κατά τη διάρκεια της πρώτης δεκαετίας του νέου αιώνα στις ΗΠΑ (263, 271).

Η εξέλιξη της δυο διαστάσεων (2D) υπερηχογραφικής τεχνολογίας, με αύξηση της ευκρίνειας σε συχνότητες μεγαλύτερες των 15Mhz, επέτρεψε την επισκόπηση πολύ επιφανειακών και «ευγενών» δομών (272). Το μειωμένο κόστος της συσκευής, η φορητότητα, η βελτιωμένη ανάλυση εικόνας και η αυξημένη διαγνωστική ακρίβεια οδήγησε στην αλματώδη αύξηση της χρήσης του μεταξύ ιατρών, μη-ακτινολόγων.

1.2 Εφαρμογές του διαγνωστικού μυοσκελετικού υπερήχου

Ο υπέρηχος μυοσκελετικού γίνεται όλο και πιο δημοφιλής στην αξιολόγηση των συνδέσμων, των τενόντων και των νεύρων των άκρων. Αντιθέτως, έχει περιορισμένες ενδείξεις στην απεικόνιση της παθολογίας του αξονικού σκελετού, ειδικά της εν τω βάθει κοιλίας και της πυέλου. Γενικά όσο πιο εστιασμένο είναι το κλινικό ερώτημα που πρέπει να

απαντηθεί, τόσο πιο αποτελεσματικός είναι ο μυοσκελετικός υπέρηχος στην κλινική πράξη.

Ο υπέρηχος μπορεί να διαγνώσει επιμέρους στοιχεία αρθροπάθειας, όπως υμενίτιδα (synovitis), οστική διάβρωση (erosion), ύδραρθρο (effusion), θυλακίτιδα (bursitis) και κρυσταλλικές ενδαρθρικές εναποθέσεις (273). Χρησιμοποιείται κατ' εξοχήν για την αξιολόγηση της πορείας και των υποτροπών της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (274), ενώ έχουν καθιερωθεί και υπερηχογραφικοί δείκτες σχετικά με την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή (275).

Ο υπέρηχος υψηλής συχνότητας μπορεί να είναι χρήσιμος στην κλινική αξιολόγηση των μυϊκών κακώσεων, ειδικά της πιθανής μυϊκής ρήξης, του ενδομυϊκού αιματώματος, της μυϊκής ατροφίας και της ίνωσης. Ακόμη, χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση τενοντοπαθειών και τενόντιων ρήξεων. Η -σε πραγματικό χρόνο- απεικόνιση τον καθιστά ιδανική εξέταση για τη διάγνωση της τενόντιας πρόσκρουσης και άλλων τύπων πρόσκρουσης, όπως αυτών που οφείλονται στην ύπαρξη υλικών οστεοσύνθεσης (276).

1.3 Το μέλλον του διαγνωστικού υπερήχου μυοσκελετικού

Καθώς ο υπέρηχος δε μπορεί να φτάσει σε λεπτομέρεια την απεικόνιση της μαγνητικής και της αξονικής τομογραφίας, υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση του, ειδικά για εκείνες τις ανατομικές δομές που βρίσκονται εν τω βάθει στο ανθρώπινο σώμα. Η νέα τεχνολογία Image Fusion επιτρέπει το συνδυασμό σε πραγματικό χρόνο των ικανοτήτων του υπερήχου με την ανατομική λεπτομέρεια της αξονικής ή της μαγνητικής τομογραφίας, σε ασθενείς με φλεγμονώδη αρθροπάθεια ή στην απεικόνιση της ιερολαγόνιας και των σπονδυλικών αρθρώσεων (277).

Άλλη τεχνολογική εξέλιξη είναι η χρήση contrast-enhanced ultrasound με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού και Doppler καταγραφή (278). Τέλος, η ποσοτικοποιημένη υπερηχογραφική απεικόνιση (quantitative ultrasound imaging) περιλαμβάνει τεχνικές ελαστογραφίας (elastography) που υπολογίζουν τις ιδιότητες ελαστότητας του υπό εξέταση ιστού, ειδικά μυών και τενόντων (279). Οι δύο κύριοι τύποι

ελαστογραφίας στο μυοσκελετικό υπερηχογράφημα είναι η strain elastography και η shear wave elastography (280).

1.4 Ο υπέρηχος στη διάγνωση των περιφερικών νευροπαθειών

Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει την υψηλή ευαισθησία του υπερηχογραφήματος στην διάγνωση της νευρικής παθολογίας (281). Πέραν του συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα, που θα αναφερθούμε παρακάτω, υπάρχουν καλά περιγραφείσες τεχνικές για την υπερηχογραφική αξιολόγηση του συνδρόμου ωλενίου παγίδευσης, παραισθητικής μηραλγίας, περονιαίας νευροπάθειας και συνδρόμου ταρσιαίου σωλήνα (282). Ο υπέρηχος είναι χρήσιμος ακόμη και στην αξιολόγηση των κακώσεων βραχιονίου πλέγματος (283). Παρόλα αυτά παραμένουν κάποιοι περιορισμοί στη νευροϋπερηχογραφία, ειδικά στη διερεύνηση εν τω βάθει νευρικών δομών. Επιπλέον, δε θα πρέπει να ξεχνάμε ότι πρόκειται για μια εξέταση κατ' εξοχήν εξαρτώμενη από την ικανότητα και την εμπειρία του χειριστή (operator dependent) και ότι έχει απότομη καμπύλη εκμάθησης (steep learning curve).

Τέλος, μια ιδιαίτερη εφαρμογή του υπερήχου στη διάγνωση περιφερικών νευροπαθειών είναι η σήμανση της πορείας του νεύρου και της νευρικής παθολογίας με κυανό του μεθυλενίου (329). Η έγχυση αυτή γίνεται προεγχειρητικά, υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, ώστε να διευκολυνθεί η διεγχειρητική προσπέλαση του υπό διερεύνηση νεύρου (328).

1.5 Η διάγνωση του ΣΚΣ με τη χρήση υπερήχου

1.5.1 Γενικά

Η διάγνωση του ΣΚΣ είναι τυπικά κλινική, με τις ηλεκτροδιαγνωστικές μελέτες να επιβεβαιώνουν την παρουσία του συνδρόμου (284). Ωστόσο, οι ηλεκτροδιαγνωστικές μελέτες έχουν ορισμένους περιορισμούς. Μπορεί να προκαλέσουν πόνο και ενόχληση,

με αποτέλεσμα να μην γίνονται καλά ανεκτές από κάποιους ασθενείς. Επιπλέον, δεν απεικονίζουν την ανατομία που περιβάλλει το μέσο νεύρο, που μπορεί να ευθύνεται για τα συμπτώματα, πρωτογενώς (διαφορική διάγνωση άλλης νόσου) ή δευτερογενώς (δευτεροπαθές ΣΚΣ). Έτσι, ένα 13-27% των ασθενών με ΣΚΣ εμφανίζονται να έχουν φυσιολογικές ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες (286). Αυτός είναι ένας από τους λόγους που ο υπέρηχος του μέσου νεύρου έχει αναδυθεί τα τελευταία χρόνια ως πιθανή εναλλακτική διαγνωστική μέθοδος (285).

Η ακρίβεια της υπερηχογραφικής εξέτασης στην διάγνωση του ΣΚΣ παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις στη διεθνή βιβλιογραφία. Αυτή η ποικιλομορφία αποτελεσμάτων εξηγείται πιθανώς από τα διαφορετικά πρωτόκολλα που εφαρμόζονται σε σχέση με την υπερηχογραφική εξέταση και στο εύρος τιμών του μετρήσιμου εμβαδού του μέσου νεύρου. Ακόμη, οι μεγάλες διαφοροποιήσεις στο σχεδιασμό των εν λόγω μελετών επηρεάζουν με τη σειρά τους τα κλινικά αποτελέσματα («τυφλή» ή όχι μελέτη, επιλογή ασθενών και ομάδας ελέγχου, προοπτική ή αναδρομική κτλ.).

Παθολογικά ευρήματα ΣΚΣ που απεικονίζει ο υπέρηχος είναι, μεταξύ άλλων, η πάχυνση του μέσου νεύρου, η πλάτυνση του νεύρου μέσα στο κανάλι και το bowing (καμπύλωση) του εγκάρσιου συνδέσμου (287). Αρκετές μελέτες έχουν καταλήξει ότι το εμβαδόν (cross sectional area, CSA) του μέσου νεύρου είναι η πιο ακριβής παράμετρος διάγνωσης του ΣΚΣ.

Εντούτοις, ο διάλογος συνεχίζεται όσον αφορά το ακριβές ύψος που πρέπει να γίνονται οι μετρήσεις στον καρπιαίο σωλήνα και από ποια τιμή και πέρα είναι ορθό να θεωρείται παθολογική (288-290). Η υπερηχογραφική CSA του μέσου νεύρου έχει ακόμη χρησιμοποιηθεί για την κατάταξη της βαρύτητας του ΣΚΣ σε φυσιολογικό, ήπιο, μεσαίο και σοβαρό (291).

Επιπροσθέτως, αναγνωρίστηκε ότι ενδεχόμενη αυξημένη αγγείωση και υποηχογένεια του μέσου νεύρου εμφανίζονταν όταν η τιμή CSA ήταν μεγαλύτερη (309). Έτσι, η χρήση Doppler υπερηχογραφίας χρησιμοποιήθηκε επικουρικά στη διάγνωση του ΣΚΣ (310). Εντούτοις, παρά την αναγνώριση των χαρακτηριστικών αυτών ευρημάτων, δεν έχει δημοσιευθεί παρά μόνο μία ποσοτικοποιημένη κλίμακα αξιολόγησης της αυξημένης αγγείωσης και υποηχογένειας του μέσου νεύρου ως κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΚΣ (311).

1.5.2 Το εμβαδόν του μέσου νεύρου (CSA) μέσα στον καρπιαίο σωλήνα ως μέθοδος διάγνωσης του ΣΚΣ

Σε μια προοπτική μελέτη, ο Keles (292) διερεύνησε το ρόλο του υπερήχου σε 35 ασθενείς με ηλεκτρομυογραφικά επιβεβαιωμένη διάγνωση ΣΚΣ, συγκρίνοντάς τους με 40 φυσιολογικούς καρπούς. Το CSA του μέσου νεύρου και το bowing του εγκαρσίου συνδέσμου βρέθηκαν αυξημένα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στους ασθενείς με επιβεβαιωμένο ΣΚΣ εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου.

Οι Koyuncuoglu et al. (293) μελέτησαν το ρόλο του υπερήχου σε 59 ασθενείς με κλινική διάγνωση ΣΚΣ και αρνητικά ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα, συγκρίνοντάς τους με 30 φυσιολογικούς καρπούς. Αυτό που βρήκαν ήταν ότι 18 κλινικά ασθενείς είχαν CSA του μέσου νεύρου μεγαλύτερο των 10,5 τετραγωνικών χιλιοστών, σε σύγκριση με μόνο έναν από την ομάδα ελέγχου. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική. Έτσι, συμπερασματολόγησαν υπέρ της αναγκαιότητας του υπερήχου σε ύποπτους ασθενείς με αρνητικό ηλεκτρομυογραφικό έλεγχο (293).

Μια πρόσφατη συγκριτική μελέτη επιβεβαίωσε την τιμή ασφαλείας που προαναφέρθηκε, υπολογίζοντάς την –συγκεκριμένα- στα 10,7 τετραγωνικά χιλιοστά (294). Τιμές μικρότερες από 7,9 τετραγωνικά χιλιοστά θεωρήθηκε ότι αντιστοιχούσαν με ακρίβεια σε φυσιολογικά μέσα νεύρα, ενώ υποστηρίχτηκε ότι τιμές μεταξύ 7,9 και 10,7 τετραγωνικών χιλιοστών βρίσκονταν στη γκριζα ζώνη όπου δε μπορούσε να γίνει ασφαλής διάγνωση ΣΚΣ.

Ακόμη, οι el Mediani et al. (295) συνέκριναν τα αποτελέσματα υπερήχου και ηλεκτρομυογραφήματος μεταξύ μιας ομάδας ασθενών με ΣΚΣ και μιας ομάδας υγιών ατόμων. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλή ταύτιση μεταξύ υπερήχου και ηλεκτρομυογραφήματος στη διάγνωση και την κατάταξη της βαρύτητας του ΣΚΣ. Επίσης, ο υπέρηχος βοήθησε στην εύρεση της ακριβούς αιτίας του ΣΚΣ και συνεπώς στο σχεδιασμό της εξατομικευμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Μια σχετικά πρόσφατη προοπτική μελέτη (296) συνέκρινε τον υπέρηχο με τις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες και κατέληξε ότι είχαν σχεδόν την ίδια ευαισθησία στη διάγνωση του ΣΚΣ. Η ευαισθησία για τις

ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες και τον υπέρηχο ήταν αντιστοίχως 67,1% και 64,7%, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκαν αμφότερες οι διαγνωστικές τεχνικές η ευαισθησία ανέβηκε στο 76,5%. Παρόλα αυτά, σχεδόν ένας στους τέσσερις ασθενείς(23,5%) με κλινικό ΣΚΣ παρέμεινε αδιάγνωστος.

Μια συστηματική ανασκόπηση από τους McDonagh et al. (297) κατέληξε ότι τιμές CSA του μέσου νεύρου άνω των 10 τετραγωνικών χιλιοστών, στην είσοδο του καρπιαίου σωλήνα (tunnel's inlet) ή στο ύψος του πισοειδούς οστού, παρουσίαζαν ευαισθησία 97,8% ως προς τη διάγνωση ΣΚΣ. Σύμφωνα με τους προηγούμενους συγγραφείς (297) έχει καταγραφεί, πλέον, ένας ικανός αριθμός μελετών, ώστε να στηριχθεί μια αλλαγή «παραδείγματος» στη διάγνωση του ΣΚΣ που να συμπεριλαμβάνει το διαγνωστικό υπέρηχο ως εξέταση ρουτίνας. Κατά αυτούς, η εν λόγω εξέταση συστήνεται ως η αρχική διαγνωστική δοκιμασία στο ΣΚΣ, διαθέτοντας όμοια ευαισθησία και ειδικότητα με τις ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες, αλλά υψηλότερη αποδοχή (acceptability) από τον ασθενή, χαμηλότερο κόστος και πρόσθετη δυνατότητα αξιολόγησης της ανατομίας του καρπιαίου σωλήνα και καθοδήγησης των ενδεχόμενων θεραπευτικών εγχύσεων (297).

1.5.3 Τα αδύναμα σημεία της μέτρησης του CSA ως δείκτη υπερηχογραφικής διάγνωσης του ΣΚΣ

Από την πληθώρα των κλινικών μελετών που διερεύνησαν τον υπερηχογραφικό διαγνωστικό δείκτη CSA (πάνω από 30 μελέτες μέχρι το 2016) προκύπτει ότι το εύρος τιμών που θεωρήθηκαν διαγνωστικές για ΣΚΣ κυμαίνεται αρκετά ευρέως (μεταξύ 8,5 και 12 τετραγωνικά χιλιοστά) (299). Τα ευρήματα των μελετών αυτών αποκάλυψαν μια ευρεία διακύμανση ευαισθησίας (62-99%) και ειδικότητας (57-100%) (299). Αιτία αυτών των διαφοροποιήσεων εικάζεται πως είναι οι ατομικές ανατομικές διαφορές στο πάχος του φυσιολογικού μέσου νεύρου.

Σε μια μετα-ανάλυση (meta-analysis) των Tai et al. (300), υπολογίστηκε ότι ο υπερηχογραφικός δείκτης CSA εμφάνιζε 87,3% ευαισθησία και 83,3% ειδικότητα όσον αφορά τη διάγνωση του ΣΚΣ. Ωστόσο, ένα μειονέκτημα αυτής της ανάλυσης ήταν ότι οι μετρήσεις

έγιναν σε διαφορετικές ομάδες ασθενών και σε διαφορετικά σημεία του καρπιαίου σωλήνα (300).

1.5.4 Η διαφορά της τιμής του άπω CSA (στην είσοδο του καρπιαίου σωλήνα) από την τιμή του εγγύς CSA (στο αντιβράχιο) ως ακριβέστερος διαγνωστικός δείκτης ΣΚΣ

Για να εξαλείψουν τα σφάλματα που προέκυπταν από τις ατομικές ανατομικές διαφοροποιήσεις στο πάχος του φυσιολογικού μέσου νεύρου όταν χρησιμοποιούνταν το CSA ως κριτήριο διάγνωσης του ΣΚΣ (300), οι Klausner et al. (301) εισήγαγαν την έννοια της διαφοράς delta CSA. Η παράμετρος αυτή υπολόγιζε το υπόλοιπο που προέκυπτε από την αφαίρεση της τιμής του CSA στο ύψος του τετράγωνου πρηνιστή (εγγύς CSA) από τη μέγιστη παρατηρούμενη τιμή του CSA στην είσοδο του καρπιαίου σωλήνα. Διαφορά ίση ή μεγαλύτερη των 2 τετραγωνικών χιλιοστών θεωρήθηκε διαγνωστική για ΣΚΣ (301).

Περαιτέρω μελέτες επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της εν λόγω διαφοράς delta CSA στη διάγνωση του συνδρόμου (302, 303). Άλλες μελέτες (304-308) υπολόγισαν το λόγο μεταξύ CSA καρπιαίου σωλήνα (περιφερικού) και CSA μεσότητας αντιβραχίου (κεντρικά). Αποδείχθηκε ότι αυτοί οι δυο τρόποι μέτρησης επέτρεπαν πιο ακριβή διάγνωση του ΣΚΣ από ότι το CSA από μόνο του.

1.5.5 Εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης και follow-up ασθενών με τη χρήση υπερήχου

Ένας σημαντικός αριθμός ερευνών έχει αναδείξει την αξία του υπερήχου στην καταγραφή (following) της μετεγχειρητικής θεραπευτικής ανταπόκρισης (312, 313) ή στην αξιολόγηση της κλινικής ανταπόκρισης μετά από ενδοκααναλική έγχυση κορτικοστεροειδών (314, 315). Οι Smidt et al. (312) ανέφεραν ότι το CSA του μέσου νεύρου, 6 μήνες μετά από χειρουργική επέμβαση διάνοιξης του καρπιαίου σωλήνα, μειώθηκε από τα 14 στα 11 τετραγωνικά χιλιοστά σε μια ομάδα ασθενών που εμφάνιζαν καλό κλινικό αποτέλεσμα. Αντιθέτως, έμεινε σχεδόν ίδιο σε

μια δεύτερη ομάδα χειρουργημένων ασθενών με πτωχό κλινικό αποτέλεσμα.

Σε μια άλλη μελέτη υποστηρίχτηκε ότι η μετεγχειρητική μέτρηση του CSA στην είσοδο του καρπιαίου σωλήνα αποτελεί έναν αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα για το βραχυχρόνιο, αλλά όχι και το μακροχρόνιο κλινικό αποτέλεσμα της επεμβατικής θεραπείας του ΣΚΣ (298). Αντιθέτως, σύμφωνα με τους μελετητές δε μπόρεσε να συσχετιστεί στατιστικά με τις αλλαγές στην κλινική εικόνα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (298).

Ακόμη, οι Kim et al. (313) απέδειξαν ότι το CSA του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα είχε ήδη μειωθεί, 3 εβδομάδες μετά από χειρουργική επέμβαση απελευθέρωσης του νεύρου. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν πως η υπερηχογραφική μέτρηση του CSA θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από το θεράποντα ως ένα χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση της ανταπόκρισης του εκάστοτε ασθενούς στην εφαρμοζόμενη θεραπεία.

1.5.6 Ο δυναμικός υπέρηχος στην εξέταση του ΣΚΣ

Σύμφωνα με τους Kuo et al. (316), η εγκάρσια μετακίνηση (στον κερκιδωλενικό άξονα) του μέσου νεύρου (transverse sliding) κατά τη διάρκεια των κινήσεων των δακτύλων ήταν μεγαλύτερη σε υγιείς εθελοντές από ότι σε ασθενείς, πάσχοντες από ήπιο έως μέτριο ΣΚΣ. Οι παροδικές αλλαγές στην κίνηση αυτή του μέσου νεύρου, εντός του καρπιαίου σωλήνα, φάνηκε ότι συσχετίζονται όχι μόνο με την ύπαρξη ΣΚΣ, αλλά και με τη βαρύτητά του. Έτσι, τα πρότυπα μετατόπισης του μέσου νεύρου κατά τη διάρκεια των δακτυλικών κινήσεων αποδείχθηκαν χρήσιμα στην ποσοτικοποιημένη μέτρηση της νευρικής δυσλειτουργίας των ασθενών με ΣΚΣ.

Δύο ακόμη μελέτες (317, 318) εμφάνισαν παρόμοια αποτελέσματα με εκείνη των Kuo et al. (316). Διαπιστώνεται, λοιπόν, ότι το μέσο νεύρο είναι μια ανατομική δομή που κινείται μέσα στον καρπιαίο σωλήνα κατά τις κινήσεις κάμψης και έκτασης και πως το ποσό αυτής της μετατόπισης από τη θέση ηρεμίας, επηρεάζεται από την ύπαρξη ΣΚΣ. Εντούτοις, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της χρήσης του δυναμικού υπέρηχου ως ποσοτικού εργαλείου διάγνωσης και κατηγοριοποίησης του ΣΚΣ.

1.5.7 Ο ρόλος του υπερήχου στη διάγνωση του δευτεροπαθούς ΣΚΣ

Ένας σημαντικός αριθμός συστηματικών ανασκοπήσεων έχει δείξει ότι η χρήση του υπερήχου, τόσο στην πρωτοπαθή, όσο και στη δευτεροπαθή διάγνωση του ΣΚΣ, μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στο σχεδιασμό της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης (319, 320, 321). Ο υπέρηχος υψηλής ανάλυσης (high resolution ultrasonography) ανιχνεύει όγκους μαλακών μορίων, ανατομικές ανωμαλίες (π.χ. διφυές νεύρο, εμμένουσα μέση αρτηρία), φλεγμονές τενόντων και άλλες γειτνιάζουσες βλάβες που θα μπορούσαν να ευθύνονται δευτεροπαθώς για τη συμπίεση του μέσου νεύρου μέσα στον καρπιαίο σωλήνα. Στο σημείο αυτό υπερέχει σαφώς έναντι του μη απεικονιστικού ΗΜΓ.

1.5.8 Η υπερηχοελαστογραφία στη διάγνωση του ΣΚΣ

Πρόσφατα, ορισμένες μελέτες διερεύνησαν την ελαστικότητα του μέσου νεύρου με τη βοήθεια της υπερηχοελαστογραφίας (322, 323, 324). Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η μέτρηση αυτή είχε διαγνωστική αξία, καθώς το μέσο νεύρο (significantly stiffer) των ασθενών με ΣΚΣ ήταν σημαντικά πιο δύσκαμπτο από αυτό των υγιών εθελοντών. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την τεκμηρίωση της αξίας χρήσης της ελαστογραφίας στη διάγνωση του ΣΚΣ.

2.Ο Υπέρηχος ως εργαλείο καθοδηγούμενης θεραπείας ΣΚΣ

2.1 Γενικά: Υπερηχογραφική καθοδήγηση στις παθήσεις μυοσκελετικού

Οι τεχνικές υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενων εγχύσεων (ultrasound-guided injections) έχουν σχετικά πρόσφατα δείξει ότι προσφέρουν αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο σε ποικίλες παθήσεις του μυοσκελετικού. Η -σε βάθος- γνώση του εξοπλισμού και των τεχνικών καθοδήγησης είναι απαραίτητη για την ασφαλή και αποτελεσματική εφαρμογή της θεραπείας. Ανάλογα με το κλινικό πρόβλημα και τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενή, η προσπέλαση και η τεχνική μπορεί να χρειαστούν -ανά περίπτωση- ελαφρά τροποποίηση, ώστε να βελτιστοποιηθεί το κλινικό αποτέλεσμα.

Η επιλογή της συσκευής, της κατάλληλης βελόνας και της προσπέλασης, αποτελούν κεφαλαιώδους σημασίας ζητήματα. Έτσι, η χρήση μιας προσπέλασης ανατομικά προβληματικής ή μιας ακατάλληλης συσκευής υπερήχου, αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών, ενώ επιμηκύνουν το χρόνο της θεραπευτικής παρέμβασης, ελαττώνοντας, συγχρόνως, την αποτελεσματικότητά της.

Η γνώση των ουσιών που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις τεχνικές κρίνεται εξίσου σημαντική. Ο υπερηχογραφιστής που σκοπεύει να διενεργήσει μια υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση πρέπει να είναι ικανός να επιλέξει το πλέον κατάλληλο φάρμακο για τη δεδομένη κλινική περίπτωση.

2.2 Εφαρμογές υπερηχογραφικής καθοδήγησης

Ο υπέρηχος έχει χρησιμοποιηθεί ως μέσο καθοδήγησης σε μια πλειάδα θεραπευτικών επεμβάσεων στο μυοσκελετικό σύστημα.

Η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη αρθροκέντηση (ultrasound-guided arthrocentesis) φαίνεται ότι είναι τεχνικά λιγότερο δύσκολη για τους ιατρούς του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών από την παραδοσιακή τυφλή παρακέντηση, ενώ προκαλεί και λιγότερο πόνο στους ασθενείς (330). Ακόμη, οι υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενες ενδοαρθρικές εγχύσεις (ultrasound-guided intra-articular injections) φαίνεται ότι βελτιώνουν την κινητικότητα της άρθρωσης και τη στόχευση του φαρμάκου σε σχέση με τις «τυφλές» εγχύσεις (331, 332).

Επιπλέον, η χρήση του υπερήχου για την άμεση –και σε πραγματικό χρόνο- όραση της τοποθέτησης της βελόνας πέριξ ή μέσα στον τένοντα (ανάλογα με την εγχεόμενη ουσία), θεωρείται σήμερα μια τεκμηριωμένη και ασφαλής διαδικασία. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι, επί τενοντοπάθειας ή μυοπάθειας, η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση μειώνει τον πόνο και την ενόχληση του ασθενούς, τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά το πέρας της έγχυσης (333).

Ειδικά όσον αφορά την ασβεστοποιό τενοντίτιδα, ο υπέρηχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μεγάλη επιτυχία ως μέσο καθοδήγησης για τη διαδοχική διάλυση (lavage), αναρρόφηση (aspiration) και τελικά αποδιοργάνωση και απορρόφηση της ασβέστωσης μέσα στον πάσχοντα τένοντα (339). Η καθοδηγητική τεχνική, υπό τοπική αναισθησία, περιλαμβάνει τη χρήση μιας ή δύο βελόνων (340). Στις χρόνιες εκφυλιστικές τενοντοπάθειες, ξεχωριστή αξία στην αναγέννηση φυσιολογικού τενόντιου ιστού έχει αποκτήσει η χρήση του dry needling ή barbotage (341).

Περαιτέρω, η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη βιοψία (ultrasound-guided biopsy) αποτελεί, πλέον, μια τεχνική που, ανάλογα με τον ιστό που εξετάζεται, συγκεντρώνει ευαισθησίες μεταξύ 80% και 98% (334-336). Εν προκειμένω, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για την επιλογή βελόνας με αυξημένη ηχογένεια, ώστε να είναι εύκολος ο εντοπισμός της με τον υπέρηχο.

Τέλος, ο υπέρηχος μυοσκελετικού χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αφαίρεση διαφόρων τύπων ξένων σωμάτων από τα μαλακά μόρια, όπως ξύλου, πλαστικού και άλλων υλικών (337, 338) .

2.3 Υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις – Sonosurgery

Η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη διαδερμική τεντοτομή (ultrasound-guided percutaneous tenotomy) έχει φανεί ότι αυξάνει το ποσοστό της πλήρους τενόντιας διατομής (όταν απαιτείται), ενώ μειώνει την ιατρογενή βλάβη των γειτονικών ανατομικών δομών σε σύγκριση με την τεντοτομή που βασίζεται στην ψηλάφηση (palpation-guided

tenotomy) (342). Η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη διαδερμική τενοτομή έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε περιπτώσεις τενοντίτιδας αχίλλειου τένοντα, επικονδυλίτιδας, πελματιαίας απονευρωσίτιδας, τενοντίτιδας επιγονατιδικού τένοντα, εκτινασσόμενου δακτύλου, τενοντίτιδας κοινού εκτείνοντος των δακτύλων και σπαστικότητα (343-347).

Ένα διαφορετικό, πολλά υποσχόμενο πεδίο θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι η διέγερση (stimulation) ή καυτηριασμός (ablation) με μετάδοση ηλεκτρικών κυμάτων, μέσω της υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενης, διαδερμικής τοποθέτησης ειδικών βελόνων-ηλεκτροδίων (ultrasound-guided pulsed radiofrequency). Η τεχνική αυτή έχει μελετηθεί κυρίως σε επώδυνα σύνδρομα παγίδευσης νεύρων, όπως η παραισθητική μηραλγία, το σύνδρομο ταρσιαίου σωλήνα, το ΣΚΣ, αλλά και το νεύρωμα Morton (348-351).

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες που διερευνούν, σε ανατομικά παρασκευάσματα ή και, εσχάτως, σε ασθενείς, την υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη, ελάχιστα-επεμβατική, χειρουργική απελευθέρωση του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα και του ωλενίου νεύρου στο cubbital tunnel (352-354).

2.4 Υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενες εγχύσεις στον καρπιαίο σωλήνα

Η «τυφλή», εμπειρική έγχυση κορτικοστεροειδών μέσα στον καρπιαίο σωλήνα είναι μια πολύ συχνή τεχνική στη συντηρητική θεραπεία ασθενών με ΣΚΣ. Το κύριο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ο κίνδυνος ιατρογενούς τραυματισμού των γειτνιαζόντων ανατομικών δομών, δηλαδή του μέσου νεύρου, των καμπτήρων τενόντων και των αγγείων. Επιπλέον, αν το εγχέόμενο υγρό δεν είναι σωστά τοποθετημένο μέσα στον καρπιαίο σωλήνα, τότε οι ασθενείς δεν επωφελούνται των θεραπευτικών δυνατοτήτων του. Έτσι, για να αυξηθεί η ακρίβεια στην έγχυση, άρχισε να χρησιμοποιείται η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη τεχνική.

Σε μια συγκριτική κλινική μελέτη, οι Ustün et al. (314) έδειξαν ότι η βελτίωση των συμπτωμάτων ήταν στατιστικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση κορτικοστεροειδών από ότι σε αυτούς που η έγχυση έγινε «τυφλά». Μάλιστα, η ανακούφιση των συμπτωμάτων επιτεύχθηκε πιο γρήγορα στην ομάδα με την υπερηχογραφική καθοδήγηση (314).

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, οι Babaei-Ghazani et al. (355) κατέληξαν ότι η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση μέσα στον καρπιαίο σωλήνα είναι πιο αποτελεσματική, όσον αφορά τη βελτίωση στην Κλίμακα Βαρύτητας Συμπτωμάτων (Symptom Severity Scale), από την έγχυση που στηρίζεται σε ανατομικά οδηγία σημεία (landmark-guided injection).

Έχουν περιγραφεί διαφορετικές μέθοδοι προσπέλασης στην υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση του καρπιαίου σωλήνα, χωρίς να υπερέχει κάποια εξ αυτών (356-359). Μια από τις πλέον χρησιμοποιούμενες είναι η επιμήκης προσπέλαση (longitudinal approach), στην οποία η βελόνα τοποθετείται με κατεύθυνση από κεντρικά προς περιφερικά, πάνω από το μέσο νεύρο. Η μέθοδος όμως αυτή δε μπορεί να προσφέρει τα πλεονεκτήματα της ταυτόχρονης υπερηχογραφικής παρακολούθησης βελόνας και δομών περιεχόμενων στον καρπιαίο σωλήνα. Έτσι, ακόμη και μια ακριβής τοποθετημένη βελόνα εντός του καρπιαίου σωλήνα θα μπορούσε να τραυματίσει το μέσο νεύρο, εξαιτίας ανατομικών παραλλαγών ή ασυνήθους πορείας του (360).

Οι Smith et al. (359) περιέγραψαν την τεχνική της εγκάρσιας ωλένιας προσπέλασης (transverse ulnar approach), στην οποία η κεφαλή του υπερήχου τοποθετείται εγκάρσια στον καρπό και πάνω από την είσοδο του καρπιαίου σωλήνα, ενώ η βελόνα διαπερνά το δέρμα από την ωλένια πλευρά του καρπού, σχεδόν παράλληλα με (και κάτω από) την κεφαλή του υπερήχου. Τεχνικώς, η προσπέλαση αυτή συνδυάζει τα πλεονεκτήματα της επιμήκους όρασης της βελόνας με την πλήρη απεικόνιση των δομών του καρπιαίου σωλήνα σε εγκάρσια υπερηχογραφική λήψη (transverse view).

Όσον αφορά την εγχέομενη ουσία, τα κορτικοστεροειδή ήταν αυτά που -μέχρι προσφάτως- χρησιμοποιούνταν κατά κανόνα στον καρπιαίο σωλήνα. Μετά τη δημοσίευση της πρωτότυπης πιλοτικής μελέτης μας για τη χρήση PRP στο ΣΚΣ (361), η οποία συντάχθηκε στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής (θα περιγραφεί παρακάτω, στο Ειδικό

Μέρος) ακολούθησαν ορισμένες κλινικές μελέτες που διερεύνησαν το κλινικό αποτέλεσμα των εγχύσεων αυτών (3262, 363, 364).

Τέλος, από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας σταχυολογήθηκαν και ορισμένες μελέτες (365, 366), στις οποίες περιγράφηκε ο υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενος μηχανικός υδρο-διαχωρισμός (ultrasound-guided hydrodissection ή hydronurolysis) του συμπιεσμένου μέσου νεύρου με την έγχυση υγρού, ανεξαρτήτου σύστασης (τοπικό αναισθητικό, φυσιολογικός ορός 0,9%, κορτικοστεροειδές). Η κλινική αποτελεσματικότητα της εν λόγω τεχνικής χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

2.5 Υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη χειρουργική απελευθέρωση ΣΚΣ

Η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη χειρουργική απελευθέρωση του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα (ultrasound-guided carpal tunnel release) αποτελεί μια τεχνική με πολλές προοπτικές, η οποία υπερκερνά τα μειονεκτήματα της ενδοσκοπικά—καθοδηγούμενης μεθόδου (endoscopic carpal tunnel release). Ο υπέρηχος παρέχει μια υψηλής ανάλυσης, ευρεία εικόνα της ανατομίας του καρπιαίου σωλήνα (367-369), ενώ είναι σχετικά φθηνός, άμεσα διαθέσιμος και εύκολος στη χρήση του. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορων τύπων εργαλεία για τη διάνοιξη του εγκαρσίου συνδέσμου (miniature knife, Gigli saw ή hook), ενώ παράλληλα έχουν περιγραφεί και διαφορετικές προσπελάσεις (δια της παλάμης ή του καρπού).

Σε μια σειρά 35 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη, ελάχιστα-επεμβατική απελευθέρωση του καρπιαίου σωλήνα, οι Nakamichi et al. (370) ανέφεραν μικρότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα (postoperative morbidity) και υψηλότερη ικανοποίηση (patients' satisfaction) σε σύγκριση με τη mini-open τεχνική. Ο Markison (371) περιέγραψε τη διαδερμική, υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη διάνοιξη του εγκαρσίου συνδέσμου με ένα ειδικά σχεδιασμένο εργαλείο, το MANOS device (Percutaneous ultrasound-guided MANOS carpal tunnel release technique), το οποίο, σύμφωνα με

τους McCormack et al. (372), εμφάνιζε την ίδια αποτελεσματικότητα - στους 3 μήνες μετεγχειρητικά- με την ανοικτή και την ενδοσκοπική τεχνική.

Εν κατακλείδι, μια πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση επί του θέματος υποστηρίζει ότι η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη, χειρουργική απελευθέρωση του καρπιαίου σωλήνα είναι μια νέα τάση με διαρκώς αυξανόμενη δημοφιλία (373).

2.6 Υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη pulsed-radiofrequency

Η θεραπεία με χρήση pulsed radiofrequency (PRF) είναι μια σχετικά νέα τεχνική παρέμβασης σε καταστάσεις χρόνιου πόνου. Υποστηρίζεται ότι ανακουφίζει από τα συμπτώματα με τη μετάδοση ηλεκτρικών παλμών και θερμικών κυμάτων σε θερμοκρασία κάτω των 42 βαθμών Κελσίου, ώστε να αποφευχθεί ενδεχόμενη νευρωνική βλάβη (374). Παρότι η PRF έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του πόνου σε χρόνιες παθήσεις (374-376), λίγα στοιχεία υπάρχουν για τη χρήση της στο ΣΚΣ.

Οι Haider et al. (349) περιέγραψαν μια κλινική περίπτωση ασθενή με υποτροπιάζον ΣΚΣ (case report), του οποίου τα συμπτώματα ελαττώθηκαν κατά 70%, 12 εβδομάδες μετά την εφαρμογή PRF. Στη μοναδική τυφλή τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη της βιβλιογραφίας, οι Chen et al. (377) έδειξαν ότι η χρήση PRF αποτελεί μια γρήγορη, πρακτική και αποτελεσματική μέθοδος για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΣΚΣ. Εντούτοις, κατέληξαν ότι περαιτέρω κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για να τεκμηριωθεί η χρήση της στο ΣΚΣ.

2.7 Υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη Κρυοαναλγησία

Έχει υποστηριχθεί ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε κρυονευρόλυση (cryoneurolysis) έχουν ποικίλου βαθμού μακροχρόνια

ανακούφιση από τον πόνο και βελτίωση λειτουργικότητας, χωρίς την παρουσία σοβαρών επιπλοκών. Η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη κρυονευρόλυση προσφέρεται ως μια χρήσιμη και ασφαλής εναλλακτική για την επίτευξη αναλγησίας σε χρόνια, επώδυνα, νευροπαθητικά σύνδρομα, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται και το ΣΚΣ (378). Η συνεχής παρακολούθηση της βελόνας (cryoprobe εν προκειμένω) με τον υπέρηχο διασφαλίζει την κατάλληλη τοποθέτησή της. Εντούτοις, πρέπει να επισημανθεί ότι δεν υπάρχουν στοιχεία, μέχρι σήμερα, που να τεκμηριώνουν τη χρήση της κρυοαναλγησίας (cryoanalgesia) στη θεραπεία του ΣΚΣ.

Δ. Η Έγχυση Αυτόλογου Πλάσματος- πλούσιου σε Αιμοπετάλια (PRP) ως μια νέα μορφή θεραπείας

1. Γενικά

Ο όρος PRP αναφέρεται στην λήψη περιφερικού αίματος και την προετοιμασία του, μέσω φυγοκέντρησης, σε ένα κλάσμα πλάσματος πλούσιο σε αιμοπετάλια (379, 380). Το PRP έχει χρησιμοποιηθεί διεγχειρητικά εδώ και δεκαετίες για την επιτάχυνση της ιστικής επούλωσης και για τη θεραπεία ευμεγέθων και χρόνιων ρήξεων. Βαθμιαία τα τελευταία χρόνια έχει κερδίσει την προσοχή των ερευνητών ως παράγοντας ιστικής αναγέννησης (381, 382).

Εδώ και δεκαπέντε χρόνια περίπου, το PRP εισήχθηκε στη διεθνή βιβλιογραφία ως μια θεραπευτική λύση προς διερεύνηση σε μια μεγάλη ποικιλία κλινικών εφαρμογών. Μόνο στο πεδίο της ορθοπαιδικής και της αθλητιατρικής έχει προταθεί για τη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας, των τενοντοπαθειών, των μυϊκών και τενόντιων τραυματισμών, των συνδεσμικών κακώσεων, των περιφερικών νευροπαθειών και της πελματιαίας απονευρωσίτιδας (382, 383).

1.2 Παθοφυσιολογία PRP

Το PRP δρα στο φυσιολογικό μηχανισμό επούλωσης που ακολουθεί μία ιστική βλάβη. Ο μηχανισμός αυτός περιλαμβάνει μια σύνθετη αναγεννητική διαδικασία, η οποία συνδυάζει την ανοσολογική απόκριση (συγκέντρωση λευκοκυττάρων, κυτταρική απόπτωση, απελευθέρωση κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων, ενεργοποίηση μακροφάγων), την αγγειογένεση, την ενεργοποίηση των αρχέγονων κυττάρων (stem cells), τη νευρική επιδιόρθωση και το μηχανικό ερεθισμό. Όλες αυτές οι βιολογικές αποκρίσεις συντονίζονται και ελέγχονται μέσα από την έκλυση πολλαπλών αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών, που απελευθερώνονται από δορυφορικά κύτταρα, μακροφάγα, αιμοπετάλια, ενδοθηλιακά κύτταρα και μυοϊνοβλάστες (384, 385).

Η συνολική διαδικασία απαιτεί το λιγότερο ένα μήνα και οδηγεί τον ιστό που έχει υποστεί τη βλάβη σε πλήρη αναδόμηση, αφού πρώτα περάσει από την αρχική φάση της φλεγμονής, και, εν συνεχεία, από τη φάση της επούλωσης και τη φάση της ανακατασκευής (remodelling). Η επουλωτική διαδικασία επιτυγχάνεται μέσω της αναγέννησης των μυϊκών ινών και τη μορφοποίηση του συνδετικού ιστού. Η ισορροπία μεταξύ των δύο αυτών μηχανισμών, που δρουν συγχρόνως και ανταγωνιστικά, αποτελεί το κριτικό σημείο στην όλη πορεία της επούλωσης.

Με την έγχυση του PRP διεγείρεται το αυξημένο κλάσμα αιμοπεταλίων που εμπεριέχει, και απελευθερώνονται αυξητικοί παράγοντες που προωθούν τη μυογένεση, την αγγειογένεση και τη νεοενύρωση, ενώ επιπλέον επάγουν την ανοσολογική αντίδραση και την ανάπτυξη συνδετικού ιστού.

1.3 Η παρασκευή του PRP

Η παρασκευή του PRP μπορεί να επιτευχθεί στο αιματολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου (ή στο τμήμα αιμοδοσίας) ή από ειδικές, μιας χρήσης, εμπορικές συσκευασίες. Τα πλεονεκτήματα των τελευταίων είναι η προκαθορισμένη συγκέντρωση αιμοπεταλίων και η σχεδόν

μηδαμινή πιθανότητα επιμόλυνσης, ενώ το υψηλότερο κόστος τους πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη. Έχουν περιγραφεί πολλές, διαφορετικές τεχνικές παρασκευής PRP, οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους στη συγκέντρωση αιμοπεταλίων, στο ποσοστό απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων, στη συγκέντρωση λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων και στη μέθοδο ενεργοποίησης (379, 386-389).

Το 2009, οι Dohan et al. (390) πρότειναν μια κατηγοριοποίηση των διαφορετικών παρασκευών PRP, η οποία στηριζόταν στη συγκέντρωση των λευκών αιμοσφαιρίων. Έτσι, διαχώρισαν το PRP σε φτωχό-σε λευκοκύτταρα PRP, που καλούνταν P-PRP και σε λευκοκυτταρικό PRP, που ονόμασαν L-PRP (391). Διαφορετικές μελέτες υποστήριξαν ότι το L-PRP περιέχει πενταπλάσια ή οκταπλάσια αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα από ότι το περιφερικό αίμα, ενώ το καθαρό PRP (pure) και το P-PRP (leukocyte - poor) έχει μικρότερη αύξηση στον αριθμό των αιμοπεταλίων (1,5 έως 2,5 φορές πάνω από την τιμή αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα του εκάστοτε ασθενούς) και μηδενικά λευκοκύτταρα (383, 392).

Στα ακόλουθα χρόνια έγιναν ποικίλες απόπειρες κατάταξης των διαφορετικών PRP. Οι Mishra et al. (393) πρότειναν ένα σύστημα που χρησιμοποιούνταν μόνο στην αθλητιατρική και λάμβανε υπόψη τη συγκέντρωση τόσο των αιμοπεταλίων όσο και των λευκοκυττάρων. Ένα άλλο σύστημα που καλείται PAW (platelets, activation, white cells) εστιάζει στην ποσότητα αιμοπεταλίων, την τεχνική ενεργοποίησης και την παρουσία λευκοκυττάρων (394).

Το PRP μπορεί ακόμη να παρασκευασθεί με φυγοκέντρωση στο αιματολογικό εργαστήριο, μια μέθοδο με σαφώς μικρότερο κόστος από τις συσκευές του εμπορίου. Η όλη διαδικασία ξεκινά με τη φλεβοκέντηση -υπό άσηπτες συνθήκες- ποικίλλουσας ποσότητας ολικού φλεβικού αίματος από τον ασθενή, το οποίο αναμιγνύεται με αντιπηκτικό ώστε να αποφευχθεί ο πρώιμος σχηματισμός θρόμβου. Έπειτα, η ποσότητα αυτή φυγοκεντρείται για 6-15 λεπτά (ανάλογα με τη μέθοδο φυγοκέντρωσης). Η φυγοκέντρωση διαχωρίζει τα κλάσματα του ολικού αίματος, όπως τα ερυθροκύτταρα (που απορρίπτονται), και συλλέγει, συμπυκνωμένα, τα αιμοπετάλια, με ή χωρίς λευκοκύτταρα (αναλόγως τη μέθοδο παρασκευής). Στο τέλος, περισυλλέγεται μια ποσότητα PRP που κυμαίνεται μεταξύ 2 χιλιοστόλιτρα (ml) και 10 ml.

Ένα άλλο κριτικό σημείο στην παρασκευή του PRP είναι η ενεργοποίησή του. Ένας τρόπος για να συμβεί αυτό είναι η ταυτόχρονη έγχυση PRP και 1-2 ml διαλύματος γλυκονικού ασβεστίου (calcium gluconate solution) με σύριγγα διπλής κατεύθυνσης (two-way syringe). Εναλλακτικά, μπορεί να επιτευχθεί και φυσιολογική ενεργοποίηση μέσω της έγχυσης μη ενεργοποιημένου PRP στο σημείο της ιστικής βλάβης. Η επαφή του κολλαγόνου και των άλλων ιστικών παραγόντων θα ενεργοποιήσει το εγχυθέν PRP. Ωστόσο, το μη ενεργοποιημένο PRP πρέπει να εγχέεται όσο το δυνατόν ταχύτερα μετά τη φυγοκέντρωση. Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι περισσότεροι των αυξητικών παραγόντων απελευθερώνονται εντός των πρώτων 10 λεπτών από την ενεργοποίηση του PRP (395).

Ο χρόνος των εγχύσεων και ο ποθούμενος αριθμός των εγχύσεων είναι ένα άλλο σημείο τριβών μεταξύ των διαφόρων συγγραφέων. Τα προτεινόμενα πρωτόκολλα διαφέρουν τόσο στον αριθμό των απαραίτητων εγχύσεων PRP όσο και στο χρονικό διάστημα μεταξύ τους.

1.4 Τα διαδοχικά βήματα για την υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση PRP

- Αρχική εκτίμηση της παθολογίας με τη χρήση υπερήχου.
- Σχεδιασμός της θεραπευτικής παρέμβασης με συγκέντρωση όλων των απαραίτητων υλικών για τα επόμενα βήματα (σύριγγες, αποστειρωμένα γάντια, φιαλίδια κτλ.).
- Κατάλληλη τοποθέτηση του ασθενούς και προσεκτική αντισηψία της περιοχής αιμοληψίας.
- Φλεβοκέντηση και συλλογή της απαραίτητης ποσότητας ολικού φλεβικού αίματος σε φιαλίδια με αντιπηκτικό.
- Φυγοκέντρωση του δείγματος, ώστε να επιτευχθεί το απαραίτητο διάλυμα PRP.
- Προσεκτική αντισηψία της πάσχουσας ανατομικής περιοχής, κάλυψη της κεφαλής του υπερήχου με αποστειρωμένο γάντι και χρήση αποστειρωμένου gel μετάδοσης των υπερήχων.

- Προώθηση της βελόνας στο σημείο-στόχο υπό συνεχή υπερηχογραφική καθοδήγηση.
- Έγχυση του PRP (με ή χωρίς ενεργοποίηση) υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, σε πραγματικό χρόνο (on real time) και καταγραφή αυτής της διαδικασίας.
- Απόσυρση της βελόνας και τοποθέτηση αυτοκόλλητου επιθέματος στο σημείο του βελονονυγμού.

1.5 Ο ρόλος του PRP στη θεραπεία των μυοσκελετικών παθήσεων

Ο ρόλος του PRP στη θεραπεία των μυοσκελετικών παθήσεων έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες (396-403). In vitro στοιχεία από εργαστηριακές μελέτες υποστήριξαν τις κλινικές εφαρμογές του PRP και παρείχαν ενδείξεις για τους πιθανούς μηχανισμούς δράσης του (404-407). Οι περισσότερες κλινικές μελέτες εστιάζουν στις τενοντοπάθειες, επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματικότητα του PRP ως θεραπευτικής λύσης (408-411). Εντούτοις, άλλες έρευνες, που μάλιστα περιλαμβάνουν μεγάλες σειρές ασθενών (412, 413), υποστηρίζουν ότι η θεραπεία της τενοντοπάθειας με PRP δεν είναι αποτελεσματικότερη της εικονικής θεραπείας (placebo).

Έτσι, παρατηρούμε ότι ακόμη και στο πιο μελετημένο μοντέλο θεραπείας με PRP, τις χρόνιες τενοντοπάθειες, τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα. Τελικά, μπορεί να υποστηριχθεί ότι μέχρι και σήμερα η κλινική χρήση του PRP, αν και πολλά υποσχόμενη, παραμένει υπό αμφισβήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στο μεγάλο αριθμό διαφορετικών πρωτοκόλλων προετοιμασίας του PRP, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί σε μια ευρεία γκάμα κλινικών ενδείξεων, που τυγχάνουν επιπλέον και διαφορετικών μεθόδων αποκατάστασης. Ασφαλώς απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την τεκμηρίωση της κλινικής χρήσης του PRP, καθώς καταγράφονται σχετικά λίγες τυχαιοποιημένες συγκριτικές κλινικές μελέτες Level I (randomized controlled clinical trials).

1.6 PRP και νευρικό σύστημα

Αναλύεται παρακάτω, στο Ειδικό Μέρος.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΕΠΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:

**« Η ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΘΟΔΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΓΧΥΣΗ
ΑΥΤΟΛΟΓΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΣ
ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΕΝΟΥ ΣΕ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ ΩΣ ΠΙΘΑΝΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΛΥΣΗ ΣΤΙΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ
ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ: ΤΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΟΥ
ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΡΠΙΑΙΟΥ ΣΩΛΗΝΑ»**

A. Η διαδικασία της κατάθεσης ερευνητικού πρωτοκόλλου

1. Ορισμός συμβουλευτικής επιτροπής διδακτορικής διατριβής

Το Γ.Σ.Ε.Σ. της Ιατρικής Σχολής, στην από 14.07.2017 συνεδρίασή του, όρισε τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, η οποία θα είχε ως σκοπό τη συνεργασία με το γράφοντα για τον καθορισμό της διδακτορικής διατριβής του και την παρακολούθηση της εν γένει προόδου αυτής, σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 9 του νόμου 3685/2008. Η τριμελής επιτροπή που ορίστηκε, περιλάμβανε, ως επιβλέποντα καθηγητή, τον καθηγητή Ορθοπαιδικής του Ε.Κ.Π.Α., κύριο Γεώργιο Μπάμπη, και ως μέλη, την καθηγήτρια Περιγραφικής Ανατομικής του Ε.Κ.Π.Α., με εξειδίκευση στη Νευροανατομία, κυρία Ελισάβετ-Ουρανία Τζόνσον και τον Επίκουρο Καθηγητή Ορθοπεδικής του Ε.Κ.Π.Α., κύριο Βασίλειο Νικολάου.

2. Κατάθεση Ερευνητικού Πρωτοκόλλου

Το ερευνητικό πρωτόκολλο (23 αριθμημένων σελίδων) της υποψήφιας -προς διδακτορία- διατριβής, που συμπεριλάμβανε κατά σειρά τα τμήματα της εισαγωγής, της υπόθεσης, του σκοπού, του υλικού, της μεθόδου, των κριτηρίων συμμετοχής, εξαίρεσης και απόσυρσης, της

στατιστικής ανάλυσης, του χρονοδιαγράμματος και των δεοντολογικών ζητημάτων, κατατέθηκε, κατόπιν, στη Γραμματεία της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.) και έγινε αποδεκτό.

B. Εισαγωγή

Το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα (ΣΚΣ) παρουσιάζεται με την εικόνα χρόνιας περιφερικής νευροπάθειας του μέσου νεύρου που διέρχεται από την ανατομική περιοχή του καρπού κάτω από τον εγκάρσιο σύνδεσμο (2, 7). Αποτελεί μακράν το πιο συχνό σύνδρομο παγίδευσης νεύρου (1, 11) .

Το gold standard για τη διάγνωση του ΣΚΣ αποτελεί ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος του μέσου νεύρου. Εντούτοις, το ηλεκτρομυογράφημα συγκεντρώνει ένα χαμηλό, αλλά σημαντικό ποσοστό ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (414).

Ο υπέρηχος υψηλών συχνοτήτων (U/S) δείχνει την τελευταία δεκαπενταετία -και παρά την ύπαρξη και αντίθετων αποτελεσμάτων (415)- να «ανταγωνίζεται» το ηλεκτρομυογράφημα ως εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του ΣΚΣ (285, 416). Αν και το τελευταίο παραμένει το τεστ αναφοράς (417), η αιφνίδια γιγαντωμένη βιβλιογραφία (300), ιδίως από το 2010 και εντεύθεν (καταγράφηκαν όχι λιγότερες από 600 δημοσιευμένες μελέτες στο Pubmed, με αναφορά στη χρήση του U/S για τη διάγνωση του ΣΚΣ), αναδεικνύει την πιθανή μελλοντική χρήση του υπερήχου ως διαγνωστικό εργαλείο ρουτίνας (κύριου ή επικουρικού) για το ΣΚΣ (291, 301, 419).

Είναι σαφές ότι έχει περάσει πια πολύς καιρός από το μακρινό 1988 και την πρώτη κλινική μελέτη χρήσης του υπερήχου στη διάγνωση του ΣΚΣ, από τον Molitor (418). Οι τεχνολογικές βελτιώσεις στη διακριτική ικανότητα και τα τεχνικά χαρακτηριστικά των συσκευών υπερήχου επιτρέπουν σήμερα την απεικόνιση και την ποσοτικοποιημένη μέτρηση του μέσου νεύρου καθ' όλη την πορεία του από το εγγύς άνω

άκρο μέχρι την παλάμη. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς ΣΚΣ, ο υπέρηχος υψηλής ευκρίνειας (είτε αμιγώς, ως grey scale U/S είτε και με λειτουργία Doppler) υπερέχει σαφώς του ηλεκτρομυογραφήματος (σε ορισμένες περιπτώσεις υποστηρίζεται ότι υπερέχει και της MRI, ενδεικτικά: Zaidman et al. (281)), καθώς απεικονίζει λεπτομερώς την υποκείμενη παθολογία, καθοδηγώντας με σαφήνεια τις κλινικές αποφάσεις (420).

Περνώντας στη θεραπεία του ΣΚΣ, υπενθυμίζουμε ότι χωρίζεται σε συντηρητική (421, 422) και χειρουργική (423). Παρότι το χειρουργείο θεωρείται γενικά ως η τελική θεραπεία του ΣΚΣ, πρέπει να τονιστεί ότι ορισμένοι ασθενείς βελτιώνονται αυτόματα (χωρίς θεραπευτική παρέμβαση) με την πάροδο του χρόνου, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην τροποποίηση των δραστηριοτήτων τους.

Η χειρουργική αποσυμπίεση του μέσου νεύρου δια της διάνοιξης του εγκαρσίου συνδέσμου -με ή χωρίς επινευρόλυση (424)- αποτελεί την πιο αποτελεσματική και οικονομική (cost effective) θεραπευτική επιλογή (425). Εντούτοις, στα βαριά ΣΚΣ, η αποσυμπίεση δε λύνει το πρόβλημα της ατροφίας του θέναρος και της επακόλουθης μυϊκής αδυναμίας (426).

Επιπλέον, φαίνεται ότι στα ήπια έως μετρίου βαθμού ΣΚΣ μπορεί να επιλεγεί και η συντηρητική αντιμετώπιση, όπως οι λειτουργικοί νάρθηκες και οι τοπικές εγχύσεις εντός του καρπιαίου σωλήνα, με προεξάρχουσα θέση να κατέχουν οι εγχύσεις κορτικοστεροειδών (427).

Οι τοπικές εγχύσεις που πραγματοποιούνταν «τυφλά», σε σχετικά ασφαλείς ανατομικές θέσεις (314), ενείχαν τον κίνδυνο τραυματισμού του μέσου νεύρου (188) και των κλάδων του (429). Έτσι, με τη διάδοση του διαγνωστικού υπερηχοτομογραφήματος, καθιερώθηκε η υπό υπερηχογραφική-καθοδήγηση έγχυση κορτικοστεροειδών, που προσδίδει το πλεονέκτημα της –σε πραγματικό χρόνο- διαρκούς παρατήρησης της πορείας και του tip της βελόνης (430), ώστε να αποφευχθεί η εκτός σωλήνα (αστοχία) ή η εντός νευρικών δομών έγχυση του φαρμάκου (314).

Ωστόσο, η έγχυση κορτιζόνης βραδείας αποδέσμευσης δεν είναι άμοιρη επιπλοκών, όπως ατροφίας-εκφύλισης του νεύρου, τοπικού αποχρωματισμού του δέρματος (431), ακόμη και συστηματικών επιπλοκών (αλωπεκία, ατροφία υποδορίου λίπους, (432)). Αν και βελτιώνει την κλινική εικόνα, είναι σαφώς κατώτερη από τη χειρουργική αντιμετώπιση. Μάλιστα, υπάρχουν μελέτες που δεν υπερέχει ούτε και της

έγχυσης τοπικού αναισθητικού (428). Έτσι, η χρήση των κορτικοστεροειδών κάθε άλλο παρά έχει καθιερωθεί στην κλινική πράξη.

Όπως προαναφέρθηκε, η χειρουργική λύση είναι και η πλέον ενδεδειγμένη στο εμμένον ΣΚΣ. Η τελική απόφαση του χειρουργείου ανήκει πάντα στον ασθενή, ο οποίος πολλές φορές επιθυμεί να το καθυστερήσει ή να το αποφύγει για ψυχοκοινωνικούς ή και ιατρικούς λόγους (αντενδείξεις του χειρουργείου είναι: ανοσολογική ανεπάρκεια, αρρυθμιστος ΣΔ, ΧΝΑ, αιμορροφιλική διάθεση, αλλεργία στην τοπική αναισθησία, συνθήκες ευνοϊκές για την επιμόλυνση ενδεχόμενου χειρουργικού τραύματος), επιδιώκοντας μια συντηρητική λύση στο πρόβλημά του. Ωστόσο, οι μέχρι σήμερα υφιστάμενες συντηρητικές λύσεις κρίνονται μάλλον ανεπαρκείς.

Ανατρέχοντας στην πλέον πρόσφατη βιβλιογραφία καταγράφηκε ένα ενδιαφέρον πόρισμα γύρω από τη συντηρητική θεραπεία των περιφερικών νευροπαθειών. Ορισμένες *in vitro* και *in vivo*, κλινικές και εργαστηριακές μελέτες (433-437), υποστήριζαν ότι το PRP (Platelet-rich Plasma) δρούσε θεραπευτικά σε συγκεκριμένες παθήσεις των περιφερικών νεύρων. Εντούτοις, μέχρι τότε δεν είχε μελετηθεί κλινικά σε σχέση με το ΣΚΣ. Θεωρήθηκε ότι ίσως να είχε ενδιαφέρον να μελετηθεί η μέθοδος αυτή ως μια νέα εναλλακτική λύση στη συντηρητική θεραπεία του ΣΚΣ.

Γ. Υπόβαθρο Ερευνητικής Υπόθεσης (Background)

1. Το PRP

Έντονος είναι ο προβληματισμός του κλινικού ιατρού για το βέλτιστο τρόπο παρασκευής, τη χρήση και το cost effectiveness του

PRP επί του συνόλου των δυνητικών κλινικών ενδείξεων (438). Πρόκειται για το μέλλον στην αντιμετώπιση ορισμένων μυοσκελετικών παθήσεων ή θα αποτελέσει μία παροδική τάση (trend) που θα αντικατασταθεί από νέες, «πολλά υποσχόμενες» βιολογικές θεραπείες (παραδείγματα οι θεραπείες με stem cells, amniotic cells, bone marrow aspirate concentrate, pluripotent stem cells); Και εν προκειμένω, θα μπορούσε να αντικαταστήσει τις υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενες εγχύσεις κορτικοστεροειδών στη θεραπεία του ΣΚΣ;

Είναι ξεκάθαρο ότι τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια τάση διαρκώς αυξανόμενης πειραματικής και κλινικής χρήσης του PRP στις παθήσεις του μυοσκελετικού (401, 439). Αν και το συγκεκριμένο προϊόν μονής ή διπλής φυγοκέντρωσης αυτόλογου αίματος δεν έχει λάβει έγκριση FDA (440), η χρήση του ως αυτομοσχεύματος μπορεί να θεωρηθεί ηθικώς δόκιμη, εφόσον στηρίζεται σε κοινώς αποδεκτά αποτελέσματα δημοσιευμένων ερευνών επί της θεραπευτικής δράσης του, και πάντα μετά τη γραπτή ενημέρωση και συγκατάθεση του ασθενούς.

Το PRP έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά σε βλάβες τενόντων (441), συνδέσμων (442), μυών (443), τραυμάτων (444) και οστών (445), με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, χωρίς όμως να είναι πάντα αναπαραγώγιμα (446). Μια βασική αιτία προς τούτο αποτελεί αναμφίβολα το πλήθος διαφορετικών συσκευών και μεθόδων παρασκευής που υπάρχουν διαθέσιμες στην αγορά (447), όπως και η διαφορετική ποσότητα αίματος που συλλέγεται και φυγοκεντρείται (448), τα οποία δε βοηθούν, μέχρι τώρα, στην καθιέρωση (establish) μιας κοινά παγκόσμιας αποδεκτής τεχνικής απομόνωσης PRP (449).

Δεν πρέπει να ξεχνάμε επίσης την έλλειψη ακριβούς γνώσης του μηχανισμού δράσης, τον διαφορετικό ανά έρευνα αριθμό εγχύσεων, τη διαφορετική εφαρμογή των εγχύσεων, τη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων πάνω από μια ασφαλή βάση (ή και κάτω από μια ανώτερη τιμή που δε προκαλούν θεραπευτικό αποτέλεσμα), την εξωγενή ή ενδογενή ενεργοποίησή τους, την ύπαρξη αντιπηκτικού ή όχι (International Cellular Medicine Society: PRP Guidelines, 2011).

Σύμφωνα με μια κριτική συστηματική ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε το 2017, η οποία –όχι τυχαία– τιτλοφορείται “A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting”, τα καταγεγραμμένα πρωτόκολλα προετοιμασίας του PRP είναι συνήθως αντιφατικά, ενώ η πλειοψηφία

των μελετών δεν παρέχει επαρκείς πληροφορίες ώστε να επιτρέψει την αναπαραγωγιμότητα του εκάστοτε πρωτοκόλλου (450). Επιπλέον, οι τρέχουσες αναφορές της βιβλιογραφίας δεν επιτρέπουν τη σύγκριση των διαφορετικών προϊόντων PRP που χρησιμοποιούνται στους ασθενείς (450). Τελικά υπάρχει διχογνωμία και για τον ίδιο τον ορισμό του Platelet-rich Plasma. Τι συνιστά τελικά PRP;

Ξεκινώντας από τις συσκευές φυγοκέντρησης PRP, θα λέγαμε ότι χωρίζονται σε χαμηλά (επιτυγχάνουν 2,5-3 φορές παραπάνω συγκέντρωση αιμοπεταλίων από τη συγκέντρωση τους στη γενική αίματος του ασθενούς) και υψηλά συστήματα (5-9 φορές παραπάνω αιμοπετάλια). Όμως, η υψηλότερη συγκέντρωση δεν έχει αποδειχθεί ανώτερη σε θεραπευτικό αποτέλεσμα. Κατά τους Graziani et al. (451) η ιδανική συγκέντρωση αιμοπεταλίων πρέπει να είναι περίπου 2,5 φορές άνω της βάσης (baseline), ενώ άνω αυτής της συγκέντρωσης καταγράφεται μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας.

Δεν έχει εξακριβωθεί αν η παρουσία λευκών αιμοσφαιρίων από το πλάσμα βοηθά ή εμποδίζει τη θεραπευτική δράση (χρησιμοποιούνται και τα δυο είδη PRP). Δε γνωρίζουμε τη βέλτιστη συχνότητα στροφών ανά λεπτό, το βέλτιστο απαιτούμενο χρόνο φυγοκέντρησης, ακόμη και εάν πρέπει να γίνεται μία ή δύο φυγοκεντρήσεις (International Cellular Medicine Society: PRP Guidelines, 2011). Κατά τη διεθνή πρακτική γίνονται 2 φυγοκεντρήσεις και ανεξάρτητα στροφών ανά λεπτού (ή g-force για να είμαστε πιο ακριβείς) και χρόνου, ο στόχος είναι -ανάλογα με τη συσκευή- μια συγκέντρωση αιμοπεταλίων 3-4 φορές άνω της βάσης (446). Εντούτοις, παραμένει ακόμη άγνωστη η ακριβής ποσότητα φλεβικού αίματος που πρέπει να φυγοκεντρηθεί, η οποία κυμαίνεται από 9 ml έως 60 ml, ανάλογα με το εμπορικό σύστημα φυγοκέντρησης που χρησιμοποιείται (446).

Θεωρείται ότι το buffy coat που περιέχει συμπυκνωμένα τα αιμοπετάλια δρα σε 3 διαφορετικές φάσεις. Καταρχήν, εμφανίζεται η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση, διάρκειας 3 ημερών. Ακολουθεί η φάση πολλαπλασιασμού, κατά την οποία ινοβλάστες μεταναστεύουν στην περιοχή έγχυσης και σηματοδοτούν την έναρξη της διαδικασίας επούλωσης που διαρκεί μερικές εβδομάδες. Τέλος, καταγράφεται η φάση ανακατασκευής (remodelling), διάρκειας 6 μηνών, όπου έχουμε την παραγωγή ώριμου ιστού (International Cellular Medicine Society: PRP Guidelines, 2011).

Παρά το διαρκές debate για τη συλλογή, την παρασκευή και τη χρήση του PRP, πρέπει να λάβουμε υπόψη μας ότι πρόκειται για ένα αυτόλογο «σκεύασμα» που δε δείχνει να βλάπτει ή έστω να επιδεινώνει την κλινική κατάσταση των ασθενών (μιας και είναι ένα υποπροϊόν του

ίδιου του οργανισμού). Έτσι ακολουθείται η θεμελιώδης ιπποκρατική αρχή του «ωφελέειν ή μη βλάπτειν».

Εδώ πρέπει να τονιστεί πως η έγχυση PRP, επειδή πρέπει να είναι πάντα στοχευμένη στο ακριβές σημείο που απεικονίζεται ο παθολογικός ιστός, απαιτεί ένα εργαλείο καθοδήγησης. Αυτό φαίνεται να είναι ο υπέρηχος που χρησιμοποιείται όλο και παραπάνω στην καθοδήγηση των εγχύσεων, όπως προαναφέρθηκε (407, 411). Πιο ειδικά, ο υπέρηχος του μυοσκελετικού έχει ήδη καθιερωθεί ως οδηγός καθοδήγησης της βελόνας εντός του καρπιαίου σωλήνα για την ασφαλή έγχυση κορτιζόνης (314, 355-359), όπως και για τη μέθοδο του μηχανικού υδροδιαχωρισμού ή υδρονευρόλυσης (hydroneurolysis or hydrodissection). Μάλιστα, η τελευταία τεχνική αποτελεί, σύμφωνα με ορισμένους, μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για τη ύφεση των συμπτωμάτων στα σύνδρομα παγίδευσης νεύρων (452).

2. Ο υπέρηχος

Εν προκειμένω, στην υπό εξέταση περιοχή, ο υπέρηχος του μυοσκελετικού (εύρος: 5-15 Mhz, με ευθεία –linear- κεφαλή), αν και υποκειμενική εξέταση, απεικονίζει εξαιρετικά το περιεχόμενο των δομών των καρπιαίου σωλήνα σε δυο διαφορετικές λήψεις (εγκάρσια και επιμήκης). Πρόκειται για μια φθηνή, γρήγορη, ανώδυνη, μη επεμβατική, χωρίς ακτινοβολία εξέταση, με δυνατότητα φορητότητας της συσκευής. Επιπλέον διαθέτει το πλεονέκτημα της δυναμικής εξέτασης σε κίνηση, το οποίο μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση του ΣΚΣ (317, 453).

3. PRP και νευρικός ιστός

3.1 Γενικά

Αφήνοντας, προσωρινά, τον υπέρηχο και επανερχόμενοι στο PRP, από in vitro μελέτες φαίνεται ότι βοηθά στην επιδιόρθωση των μαλακών ιστών (soft tissue repair), μέσω κυρίως του πλουσίου σε αυξητικούς

παράγοντες πλάσματος (GF). Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δράσης του συνεχίζει να βρίσκεται υπό διερεύνηση (384).

Ποια είναι όμως η σχέση του PRP με το νευρικό ιστό;

Ενδιαφέρον προκαλεί ότι στο κεφάλαιο 5 -για τις ενδείξεις (indications) της χρήσης PRP- στις δημοσιευθείσες οδηγίες της Διεθνούς Ένωσης Κυτταρικής Ιατρικής (International Cellular Medicine Society: PRP Guidelines, 2011) (454), αναφέρεται ότι σε περιπτώσεις ισχαιμικής βλάβης περιφερικού νεύρου (λόγω εξωτερικής πίεσης), όπως στο ΣΚΣ, «υπάρχει θεωρητικά ένας θεραπευτικός ρόλος για διαδερμικές τεχνικές έγχυσης PRP». Η εταιρεία μάλιστα ρητά ενθαρρύνει περαιτέρω έρευνα προς αυτό το πεδίο, καθώς δεν υπάρχει βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη απόδειξη της εν λόγω χρήσης PRP (454).

3.2 Μη κλινικές μελέτες επίδρασης του PRP στο νευρικό ιστό

Ένας σημαντικός αριθμός ζωικών μελετών έχει εξετάσει τη επίδραση του PRP στο νευρικό ιστό και έχει αποφανθεί υπέρ της θεραπευτικής χρησιμότητάς του. Προσφάτως, οι Giannessi et al. (455) πειραματίστηκαν με μια μεμβράνη PRP που συρράφθηκε στο άκρο ενός διαταμένου ισχιακού νεύρου (μοντέλο νευρότμησης – νευροσυρραφής αρουραίου). Συμπέραναν ότι το PRP μπορεί να επιταχύνει την αναγέννηση ενός περιφερικού νεύρου.

Περαιτέρω, οι Farrag et al. (433) μελέτησαν τη χρήση PRP στην αναγέννηση του προσωπικού νεύρου ενός μοντέλου αρουραίου. Κατέληξαν ότι το PRP οδηγούσε σε βελτιωμένο λειτουργικό αποτέλεσμα σε σχέση με το Platelet-poor Plasma (PPP). Οι Ding et al. (462) χορήγησαν PRP στο σημείο μιας αμφοτερόπλευρης συνθλιπτικής κάκωσης νεύρου και ανακάλυψαν σημαντική επίδραση στη νευρική αναγέννηση και στη λειτουργική βελτίωση.

Οι Sanchez et al. (463) βρήκαν ότι η έγχυση PRP επιτάχυνε τη λειτουργική αξονική ανάνηψη σε ένα μοντέλο προβάτου. Επιπροσθέτως, οι Zheng et al. (464) απέδειξαν ότι το PRP μπορούσε να διεγείρει *in vitro* τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Schwann, την έκλυση του νευρικού αυξητικού παράγοντα και του νευροτροφικού παράγοντα.

Από την άλλη πλευρά, οι Piskin et al. (456) υποστήριξε ότι η γέλη αιμοπεταλίων (platelet gel) δε βελτιώνει την περιφερική νευρική αναγέννηση. Όμως, οι Kaplan et al. (457), από την ίδια ερευνητική ομάδα με τον προηγούμενο, παρατήρησε, 2 χρόνια αργότερα, ότι η γέλη αιμοπεταλίων είχε θετική επίδραση στην επούλωση του ισχιακού νεύρου. Σε διαφορετικά μεταξύ τους πεδία, οι Elgazzar et al. (458), Sariguney et al. (459) και Shen et al. (460), κατέληξαν ότι το PRP μπορεί να αποτελέσει μια νέα θεραπεία για συγκεκριμένες παθήσεις του περιφερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Μια άλλη, *in vitro*, μελέτη, από τους Allampallam et al. (436), διερεύνησε στο μικροσκόπιο την επίδραση των αυξητικών παραγόντων, απομονωμένων και ανεξάρτητα από το PRP, στο μετασχηματισμό των κυττάρων του παθολογικού εγκάρσιου συνδέσμου ασθενών με ΣΚΣ. Οι εν λόγω ερευνητές υποστήριξαν ότι η χορήγηση συγκεκριμένων αυξητικών παραγόντων που εμπεριέχονται στο PRP άλλαζε τη συχνότητα παραγωγής κολλαγόνων ινών τύπου I και III στον εγκάρσιο σύνδεσμο, κατά τρόπο τέτοιο που η σύσταση του πεπαχυσμένου παθολογικού συνδέσμου τροποποιούνταν επιστρέφοντας στα φυσιολογικά πρότυπα υγιών ατόμων.

Τέλος, καταγράφηκαν δυο πειραματικές έρευνες σε ζωικά μοντέλα, οι οποίες κατέγραψαν αναγέννηση του νευρικού ιστού μετά από έγχυση PRP (437, 434). Μάλιστα, ενώ η πρώτη, από τους Cho et al., αφορούσε την αναγέννηση του προσωπικού νεύρου σε χοίρους Νέας Γουινέας, η δεύτερη και πιο πρόσφατη αναφερόταν σε ένα τεχνητά δημιουργημένο μοντέλο συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα (461) στο μέσο νεύρο κουνελιών, μέσω της έγχυσης υπέρτονου διαλύματος 10% δεξτρόζης (434).

Το μοντέλο αυτό, έμμεσης δημιουργίας ΣΚΣ μέσω της έγχυσης υπέρτονου διαλύματος δεξτρόζης, είχε αρχικά περιγραφεί από τους Yoshi et al. (461) σε μια παλαιότερη πειραματική μελέτη και υιοθετήθηκε κατόπιν από τους Park και Kwon (434).

Σε 15 λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας, που τυχαία χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, εγχύθηκαν 3 διαφορετικά μείγματα ουσιών στον καρπιαίο σωλήνα τους. Η ομάδα 1 έλαβε έγχυση 0,9% N/S, η ομάδα 2 υποβλήθηκε σε συνδυασμένη έγχυση 10% Dextrose και PRP και η ομάδα 3 δέχτηκε έγχυση 10% Dextrose και 0,9% N/S.

Μετά από 12 εβδομάδες αξιολογήθηκαν τα ηλεκτροφυσιολογικά και ιστολογικά ευρήματα των τριών ομάδων. Η ομάδα 3 είχε σαφώς καθυστερημένα κινητικά δυναμικά, ενώ το εμβαδό του μέσου νεύρου ήταν σαφώς μεγαλύτερο, ακριβώς όπως θα καταγραφόταν επί ύπαρξης συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα. Αντίθετα, η ομάδα 2 δεν επηρεάστηκε καθόλου από την έγχυση 10% D/W, παρουσιάζοντας ανάλογες τιμές με την ομάδα 1, των υγιών. Το συμπέρασμα της εν λόγω έρευνας ήταν ότι το PRP προστάτευσε την ομάδα 2 από την εμφάνιση ΣΚΣ.

Στην πειραματική αυτή -πρόσφατα δημοσιευθείσα- μελέτη, αναγνωρίστηκαν τα προστατευτικά αποτελέσματα της έγχυσης PRP σε ζωικό μοντέλο με σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Η συγκεκριμένη προκλινική έρευνα, θα μπορούσαμε να πούμε ότι άνοιξε το δρόμο προς το σχεδιασμό της πρώτης κλινικής μελέτης διερεύνησης της χρήσης PRP ως πιθανής θεραπείας ασθενών με ιδιοπαθές σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα.

3.3 Κλινικές μελέτες: Συστηματική Ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας

Με υπόβαθρο τις προαναφερθείσες, *in vitro* και ζωικές, έρευνες, οι οποίες έδειξαν ότι το PRP θα μπορούσε να βοηθήσει σημαντικά στη θεραπεία των νευρικών παθήσεων, πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, με αντικείμενο την εύρεση κλινικών μελετών επί του θέματος. Η βιβλιογραφική αυτή έρευνα διεκπεραιώθηκε από τον γράφοντα κατά την κατάθεση του πρωτοκόλλου της διδακτορικής διατριβής και επαναλήφθηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της διδακτορικής διατριβής.

Τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης που συμπεριλήφθηκε στα πεπραγμένα της 1^{ης} Προόδου της εν λόγω διδακτορικής διατριβής, δημοσιεύθηκαν στο διεθνές περιοδικό **Frontiers in Surgery** (Pubmed's journal) υπό τον τίτλο: «Καθοδηγούμενες εγχύσεις PRP: Κλινική εφαρμογή σε περιφερικές νευροπάθειες» («**Platelet-rich plasma guided injections: clinical application in peripheral neuropathies**»)(465).

Πιο συγκεκριμένα, ερευνήθηκε η βιβλιογραφία σε ότι αφορά τις κλινικές εφαρμογές του PRP σε περιφερικές νευροπάθειες και διερευνήθηκε το κατά πόσον υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τη χρήση του PRP θεραπευτικά. Για το σκοπό αυτό ελέγχθηκαν οι διεθνείς ιστότοποι Medline, Cochrane Database και EMBASE ως προς τις λέξεις

κλειδιά (key words) “PRP,” “clinical study,” “peripheral neuropathy,” και “trial.” Σε αντίθεση με τις προκλινικές μελέτες, εντοπίστηκαν μόνο λίγα κλινικά δεδομένα όσον αφορά τη χρήση του PRP στις περιφερικές νευροπάθειες.

Από την έρευνα της βιβλιογραφίας, αναγνωρίστηκε μόνο μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική, κλινική μελέτη, επιπέδου (Level) I (435). Στη μελέτη των Anjayani et al., που όμως αφορούσε 60 ασθενείς με νόσο Hansen (λέπρα) και όχι με ΣΚΣ, φάνηκε ότι η περινευρική χορήγηση PRP επέφερε θετικά αποτελέσματα επί των αισθητικών συμπτωμάτων (435). Η νευρίτιδα που συνοδεύει την εν λόγω νόσο (προκαλούμενη από το *Mycobacterium leprae*) χαρακτηρίζεται από κοκκιωματώδη φλεγμονή του επινευρίου των περιφερικών νεύρων. Η αισθητική έκπτωση εμφανίζεται πρωιμότερα και συχνότερα στους ασθενείς αυτούς.

Στην έρευνα αυτή (435), οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο στατιστικά όμοιες ομάδες που αντιμετωπίστηκαν είτε με έγχυση PRP είτε με έγχυση Platelet-poor Plasma (PPP). Η περινευρική έγχυση PRP αποδείχθηκε στατιστικά αποτελεσματικότερη της έγχυσης PPP, όσον αφορά τη visual analogue scale (VAS) και τη δοκιμασία διάκρισης δύο σημείων (two-point discrimination test). Οι συγγραφείς του εν λόγω άρθρου συμπέραναν ότι το PRP βοηθούσε στη νευρική αναγέννηση. Εντούτοις, τα συμπεράσματα αυτής της υψηλής ποιότητας μελέτης θα πρέπει να επιβεβαιωθούν με περαιτέρω έρευνες, στο μέλλον, και μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης (follow-up) των ασθενών.

Η επόμενη έρευνα που συμπεριλήφθηκε στην ανασκόπηση ήταν μια μελέτη περίπτωσης (case report) των Sanchez et al. (466), που αφορούσε έναν υγιή νέο άντρα ο οποίος έπασχε από πάρεση κοινού περνιαίου νεύρου με πτώση άκρου ποδός (drop foot) μετά από πολλαπλή συνδεσμική κάκωση σύστοιχου γόνατος. Στο συγκεκριμένο περιστατικό ο ασθενής είχε ήδη υποβληθεί σε ανεπιτυχή συντηρητική αγωγή για 11 μήνες. Εν συνεχεία, αντιμετωπίστηκε με υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενες ενδονευρικές εγχύσεις PRP στο παρετικό νεύρο.

Μετά από 21 μήνες παρακολούθησης αξιολογήθηκε με τη χρήση ΗΜΓ, υπερηχογραφήματος και manual muscle testing. Στο χρονικό αυτό σημείο ο ασθενής είχε μερική βελτίωση, με αποτέλεσμα να δηλώνει ικανοποιημένος, τρέχοντας χωρίς κηδεμόνα όρθωσης. Το ΗΜΓ έδειξε πλήρη επανανεύρωση του μακρού περνιαίου και βελτιωμένη επανανεύρωση (reinnervation) του πρόσθιου κνημιαίου μυ σε σχέση με

προηγούμενο έλεγχο. Η αισθητικότητα της περιοχής κατανομής του κοινού περιοναίου είχε αποκατασταθεί σχεδόν πλήρως.

Η συγκεκριμένη μελέτη περίπτωσης εισήγαγε μια νέα τεχνική διαχείρισης της νευρικής πάρεσης, η οποία απαιτεί πιο εκτεταμένη μελέτη για την καθιέρωσή της και την ανεύρεση του μηχανισμού δράσης. Τελικά, οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι το κλινικό αποτέλεσμα ίσως ήταν ακόμη καλύτερο με την πρώιμη εφαρμογή της εν λόγω μεθόδου, προτού δηλαδή να εμφανιστεί η μυϊκή εκφύλιση ως απότοκος της νευρικής πάρεσης (466).

Σε μια άλλη μελέτη περίπτωσης, οι Kuffler et al. (467) αντιμετώπισαν ασθενή με διατομή ωλενίου νεύρου από τριετίας, που παρουσίαζε μεγάλο κενό μεταξύ των ελεύθερων άκρων του. Η έρευνα αυτή εξέτασε το κατά πόσο ένας σωλήνας κολλαγόνου (collagen tube) γεμισμένος με platelet-rich fibrin μπορούσε να διεγείρει τη νευρική, αισθητική και κινητική, αναγέννηση. Δύο χρόνια μετά από την επέμβαση ο ασθενής παρουσίαζε ικανοποιητική κινητική λειτουργία του παράμεσου και του μικρού δακτύλου (μπορούσε να σηκώσει βάρος ενός κιλού). Επιπλέον, είχε κατά τόπους σωστή δοκιμασία διάκρισης δύο σημείων (two-point discrimination test) και ικανότητα παλλαισθησίας. Ο νευροπαθητικός πόνος του ασθενή ήταν μειωμένος αξιοσημείωτα και τελικά απέφυγε τον ενδεικνυόμενο –ως τότε– ακρωτηριασμό του άκρου. Σύμφωνα με τους συγγραφείς (467), η τεχνική τους μπορεί να βελτιωθεί, έτσι ώστε να επιτευχθούν ακόμη ικανοποιητικότερα αποτελέσματα στο μέλλον. Πάντως, και από τη συγκεκριμένη μελέτη, ως case report, πρέπει να τονισθεί ότι δε μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Συνεχίζοντας την ανασκόπησή μας, οι Hibner et al. (468) περιέγραψαν μια χειρουργική τεχνική για τη θεραπεία της επίμονης νευραλγίας του αιδοιογεννητικού νεύρου μετά από αρχική αποτυχημένη χειρουργική αποσυμπίεση. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι ως μέθοδο αντιμετώπισης επέλεξαν τη διαγλουτιαία αποσυμπίεση του αιδοιογεννητικού νεύρου (σε 10 ασθενείς). Μετά τη λύση των συμφύσεων (απότοκων της πρώτης αποτυχημένης προσπάθειας χειρουργικής αποσυμπίεσης) το νεύρο επικαλύφθηκε με PRP. Αυτή η αναδρομική μελέτη, που είχε follow-up 23 μηνών, έδειξε ότι 8 από τους 9 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση ανέφεραν μεγάλη βελτίωση, ενώ 2 ασθενείς εξ αυτών εμφάνισαν πλήρη ίαση.

Το ποσοστό συμμετοχής του PRP στην επιτυχή έκβαση των επίμονων αυτών περιπτώσεων δεν ήταν ξεκάθαρο. Ακόμη, ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η μελέτη δεν ήταν τυχαιοποιημένη, αλλά ούτε και προοπτική, δε μας επιτρέπει να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα. Περαιτέρω μελέτες υψηλότερου επιστημονικού επιπέδου απαιτούνται για τη διερεύνηση της χρησιμότητας του PRP σε τέτοιες περιπτώσεις.

Τέλος, οι Scala et al. (469) διενέργησαν μια κλινική τυχαιοποιημένη μελέτη, κατά την οποία 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιφανειακή παρωτιδεκτομή (superficial parotidectomy) χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: στην πρώτη ομάδα εφαρμόστηκε γέλη PRP, ενώ στη δεύτερη, όχι. Οι συγγραφείς (469) κατέληξαν ότι η χρήση της γέλης PRP στους ασθενείς αυτούς –μεταξύ των άλλων θετικών επιδράσεων– επέδειξε και προστατευτικό ρόλο ενάντια σε ιατρογενείς βλάβες του προσωπικού νεύρου. Ωστόσο, λόγω του σχετικά μικρού αριθμού ασθενών που συμμετείχαν, θεωρήθηκε και εδώ ότι απαιτούνται παραπάνω μελέτες για την υποστήριξη των εν λόγω ευρημάτων.

4. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης του PRP στο ΣΚΣ

Ο μηχανισμός που υποκρύπτεται πίσω από τη δράση του PRP στις νευροπάθειες παραμένει αδιευκρίνιστος. Η κλινική εφαρμογή του σε επώδυνα σημεία (481), όπως φερειπείν επί μυϊκών τραυματισμών ή αρθραλγιών ή στις απολήξεις των νεύρων που προκαλούν χρόνιο νευροπαθητικό πόνο, είναι μια διαδικασία που συχνά αναφέρεται ως προλοθεραπεία (prolotherapy) και οδηγεί σε ύφεση των συμπτωμάτων.

Κατά τον Kuffler (482) το PRP καταπολεμά το νευροπαθητικό πόνο, πρωτίστως μέσω της απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων που εμπεριέχονται στα αιμοπετάλια και τα βλαστικά κύτταρα. Οι παράγοντες αυτοί, με τη σειρά τους, ενεργοποιούν μια σύνθετη αλυσίδα βιολογικών γεγονότων που επάγουν την επούλωση, ξεκινώντας από την πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης. Η λύση της φλεγμονής ακολουθείται από μια σειρά σταδίων, όπως την ανακατασκευή του παθολογικού ιστού, την επούλωση και την αξονική αναγέννηση. Η τελευταία φαίνεται ότι είναι

αυτή που κυρίως βοηθά στον περιορισμό του νευροπαθητικού πόνου. Τελικά, θεωρείται πως κάποιοι από τους ίδιους αυξητικούς παράγοντες δρουν απευθείας στους νευρώνες προάγοντας την αξονική αναγέννηση και ελαττώνοντας το νευροπαθητικό πόνο (436, 465).

Πιο συγκεκριμένα, το PRP περιέχει μια ποικιλία αυξητικών παραγόντων, συμπεριλαμβανόμενων των platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), insulin-like growth factor (IGF), epidermal growth factor, fibroblast growth factor (FGF), keratinocyte growth factor, hepatocyte growth factor (HGF), nerve growth factor (NGF) and vascular endothelial growth factor (470-472). Αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες υποτίθεται ότι διαδραματίζουν θετικό ρόλο στην αναγέννηση των τραυματισμένων περιφερικών νεύρων (472-476).

Οι Chen et al. (473) συμπέραναν ότι ο FGF διευκολύνει την αγγειογένεση και δρα ως ένας νευροτροφικός παράγοντας κατά τη διάρκεια της αναγέννησης του μέσου νεύρου (μοντέλο χοίρων). Οι Oya et al. (474) αποκάλυψαν ότι ο PDGF- β είναι ένας παράγοντας που ενισχύει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κυττάρων Schwann σε συνθλιπτική νευρική κάκωση (μοντέλο αρουραίων). Έτσι, η αύξηση των επιπέδων του PDGF- β μετά από μια νευρική κάκωση ενδεχομένως να βοηθά στη νευρική αναγέννηση. Ο TGF προωθεί την επιβίωση του νευρώνα (475), ενώ ο IGF ενισχύει, *in vitro*, την αύξηση των φλοιονωτιαίων κινητικών νευραξόνων (476). Τέλος, οι παράγοντες HGF και NGF φαίνεται ότι επικουρούν τη νευρωνική αύξηση (472).

Ακολουθώντας μια διαφορετική λογική, τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί μια θεωρία που υποστηρίζει ότι ο επιτυγχανόμενος μηχανικός υδροδιαχωρισμός (hydrodissection), μέσω της έγχυσης PRP, ίσως να επιδρά θετικά στο συμπιεσμένο νεύρο. Η μειωμένη αιμάτωση του τελευταίου, εξαιτίας της προοδευτικής συμπίεσής του, αποτελεί έναν αναγνωρισμένο μηχανισμό πρόκλησης ΣΚΣ (477).

Ο περινευρικός υδροδιαχωρισμός ή υδρονευρόλυση (hydroneurolysis) γύρω από το παγιδευμένο μέσο νεύρο ίσως να μειώνει την ισχαιμική βλάβη του νεύρου αποκολλώντας και συγχρόνως απομακρύνοντάς το μηχανικά από τους περιβάλλοντες παθολογικούς ιστούς (εγκάρσιο σύνδεσμο, συμφύσεις κ.α.) (478). Παρόλα αυτά, η διάρκεια της επίδρασης της υδρονευρόλυσης στο παγιδευμένο νεύρο παραμένει, προς το παρόν, άγνωστη (478). Έτσι, κρίνεται επιτακτική η

διενέργεια τυχαιοποιημένων, διπλών-τυφλών, κλινικών μελετών για τη διερεύνηση της επίδρασης του υδροδιαχωρισμού στα νευρικά σύνδρομα παγίδευσης.

Εν κατακλείδι, το PRP μπορεί να διεγείρει την αγγειογένεση, τη νευρογένεση και την αναγέννηση μέσω απευθείας δράσης επί του ίδιου του μέσου νεύρου, όπως έχουν δείξει παλαιότερες πειραματικές μελέτες (455, 459, 460, 462-464). Επιπλέον, μειώνει τη φλεγμονή και το οίδημα που συνοδεύει το ΣΚΣ (479), ελαττώνοντας έτσι την ενδοκαναλική πίεση, με αποτέλεσμα να αποσυμπιέζεται το μέσο νεύρο. Τέλος, ο υδροδιαχωρισμός ίσως να συνεισφέρει μερικώς στην αποσυμπίεση του παγιδευμένου νεύρου.

Δ. Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσης διατριβής ήταν:

- Να καταδειχθεί το αν και κατά πόσο η -υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση- έγχυση Platelet-rich Plasma (PRP) βελτιώνει την κλινική εικόνα των ασθενών με ήπιο έως μετρίου βαθμού ΣΚΣ.

Δ. Ερευνητική Υπόθεση

Η υπόθεση ήταν, ότι αφού στις προαναφερθείσες έρευνες το PRP λειτούργησε ευεργετικά στο νευρικό ιστό περιφερικών νεύρων, αλλά και στην αναγέννηση του ιδιοπαθούς εκφυλισθέντος ινώδους ιστού που περιβάλλει το μέσο νεύρο, πιθανώς θα βελτιώνει ή και θα αναστρέφει την κλινική εικόνα του συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα. Πρόκειται για την πρώτη, στη διεθνή βιβλιογραφία, κλινική μελέτη που διερεύνησε την επίδραση του PRP σε ασθενείς με ΣΚΣ.

Ε. Σχεδιασμός Μελέτης

Η εν λόγω διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε να περιλαμβάνει τη διενέργεια μιας τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, συγκριτικής, προοπτικής, κλινικής μελέτης με εξωτερικούς ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στο «Κωνσταντοπούλειο» Γενικό Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας και πιο συγκεκριμένα στο Ορθοπαιδικό Τμήμα (Β' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών).

Η εκπόνηση της εν λόγω κλινικής μελέτης συμπεριέλαβε ως πρώτο βήμα τη διερεύνηση των αποτελεσμάτων του PRP στο μέσο νεύρο μέσω μιας ανεξάρτητης, μη συγκριτικής, πιλοτικής κλινικής μελέτης, μικρού μεγέθους ασθενών (10-12 ασθενών περίπου). Εφόσον τα αποτελέσματα της διερευνητικής μελέτης εμφανίζονταν ενθαρρυντικά, τότε θα προχωρούσαμε, ως δεύτερο βήμα, στη διεκπεραίωση της κυρίως κλινικής μελέτης της διδακτορικής διατριβής, με ικανό αριθμό ασθενών για την έκδοση στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων.

Στ. Αρχική Πιλοτική Μελέτη έγχυσης PRP σε ασθενείς με ΣΚΣ

1. Εισαγωγικά

Ως έχει προαναφερθεί, αρκετές *in vivo* και *in vitro* πειραματικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τις θεραπευτικές ιδιότητες του PRP στις περιφερικές νευροπάθειες. Εντούτοις, η επίδρασή του στο ΣΚΣ παραμένει μη επαρκώς κατανοητή. Μέχρι την έναρξη και τη διεκπεραίωση της εν λόγω διδακτορικής διατριβής, δεν είχε δημοσιευθεί κάποια κλινική μελέτη που να διερευνούσε τα αποτελέσματα του PRP σε ασθενείς με ΣΚΣ.

Για το σκοπό αυτό εκπονήθηκε μια περιορισμένου μεγέθους πιλοτική κλινική μελέτη, έτσι ώστε να διαπιστωθεί αν υπήρχε πρόσφορο έδαφος για τη διενέργεια της τελικής μελέτης της διδακτορικής διατριβής. Η πιλοτική αυτή μελέτη αποτέλεσε το δεύτερο βήμα της διδακτορικής διατριβής, αμέσως μετά τη συστηματική ανασκόπηση της σχετικής διεθνούς βιβλιογραφίας και την εκπόνηση του ερευνητικού πρωτοκόλλου.

Μια πιλοτική δοκιμαστική μελέτη μικρού αριθμού συμμετεχόντων κρίθηκε επιβεβλημένη για ηθικούς κυρίως λόγους, έτσι ώστε να μας προϊδεάσει για τα αποτελέσματα της προτεινόμενης πειραματικής θεραπείας, η οποία δεν είχε ερευνηθεί μέχρι τώρα σε ανθρώπους. Ενδεχόμενος μεγαλύτερος αριθμός συμμετεχόντων θεωρήθηκε ηθικώς αδόκιμος.

Η χρονική περίοδος που απαιτήθηκε για τη διενέργεια της πιλοτικής μελέτης, από την εξέταση και θεραπεία του πρώτου ασθενή μέχρι και τον τελευταίο, ήταν από τον Ιούλιο του 2014 μέχρι τον Ιανουάριο του 2015 (6 μήνες, εν συνόλω). Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης πιλοτικής κλινικής μελέτης, που συμπεριλήφθηκε στα πεπραγμένα της 2^{ης} Προόδου της εν λόγω διδακτορικής διατριβής, δημοσιεύθηκαν στο διεθνές περιοδικό **Neural Regeneration Research** (Pubmed's journal) υπό τον τίτλο: «Η έγχυση PRP ως μια νέα θεραπεία του συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα» («**Single injection of platelet-rich plasma as a novel treatment of carpal tunnel syndrome**»)(361).

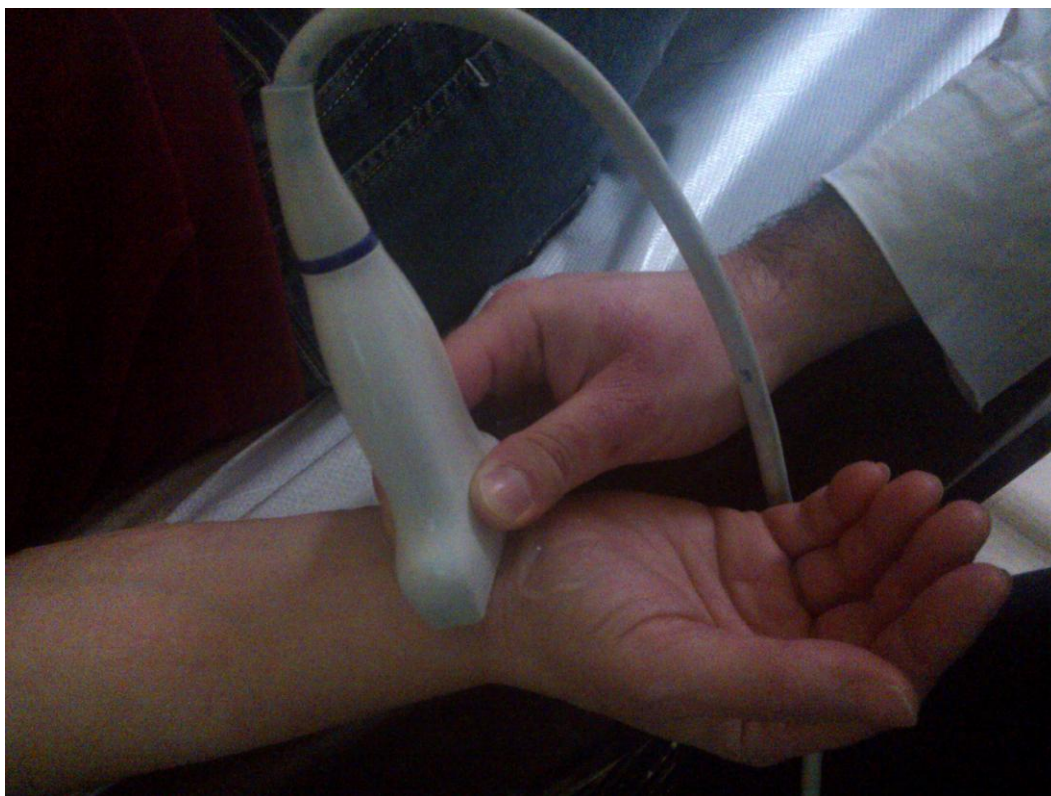
2. Σκοπός αρχικής πιλοτικής μελέτης

Σκοπός της πιλοτικής μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν μία συνεδρία υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενης έγχυσης PRP περίξ του μέσου νεύρου θα βελτίωνε τα συμπτώματα ασθενών με ΣΚΣ.

3. Υλικό και Μέθοδος αρχικής πιλοτικής μελέτης

Από τους αρχικούς 32 ασθενείς που ήταν υποψήφιοι να συμπεριληφθούν στην πιλοτική μελέτη, επιλεγήκαν τελικά 14 ασθενείς με ήπιο έως μετρίου βαθμού ΣΚΣ και ελάχιστη διάρκεια συμπτωμάτων 3 μηνών. Από τους αρχικούς 32 υποψήφιους συμμετέχοντες, εξαιρέθηκαν 3 ασθενείς λόγω συνοδού άλγους λόγω πάθησης της ΑΜΣΣ, 1 ασθενής με σύστοιχο σύνδρομο ωλενίου σωλήνα, 1 ασθενής με θρομβοπενία, 2 ασθενείς με ρευματολογικές παθήσεις, 2 ασθενείς με αρρυθμιστη ορμονική διαταραχή και 1 έγκυος. Επιπλέον, δε συμπεριλήφθηκαν 2 ασθενείς που είχαν λάβει τοπική έγχυση κορτικοστεροειδών και 1 ασθενής που είχε προηγηθεί αποτυχημένη χειρουργική επέμβαση για ΣΚΣ.

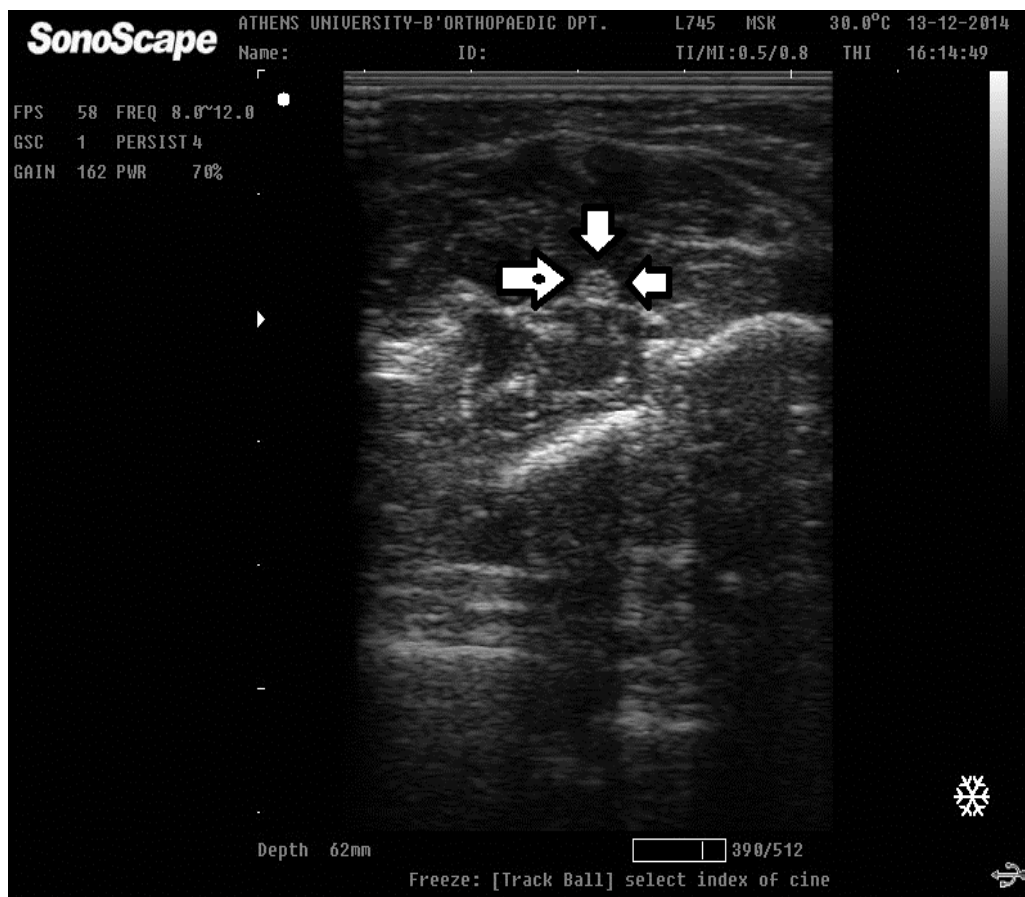
Οι εναπομείναντες 19 ασθενείς, μετά την αρχική κλινική εξέταση και τον έλεγχο των σημείων Tinel και Phalen (480), υποβλήθηκαν σε διαγνωστικό υπερηχογράφημα για τη μέτρηση του εμβαδού (cross sectional area, CSA) του μέσου νεύρου. Συγκεκριμένα, μετρήθηκε η διαφορά Delta CSA μεταξύ του εμβαδού του νεύρου στην είσοδο του καρπιαίου σωλήνα (εικόνες 1 και 2) και του εμβαδού του νεύρου κεντρικότερα, πάνω από τον τετράγωνο πρηνιστή (εικόνα 3).



Εικόνα 1: Εγκάρσια σάρωση της πηγεοκαρπικής στο ύψος της εισόδου του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα.



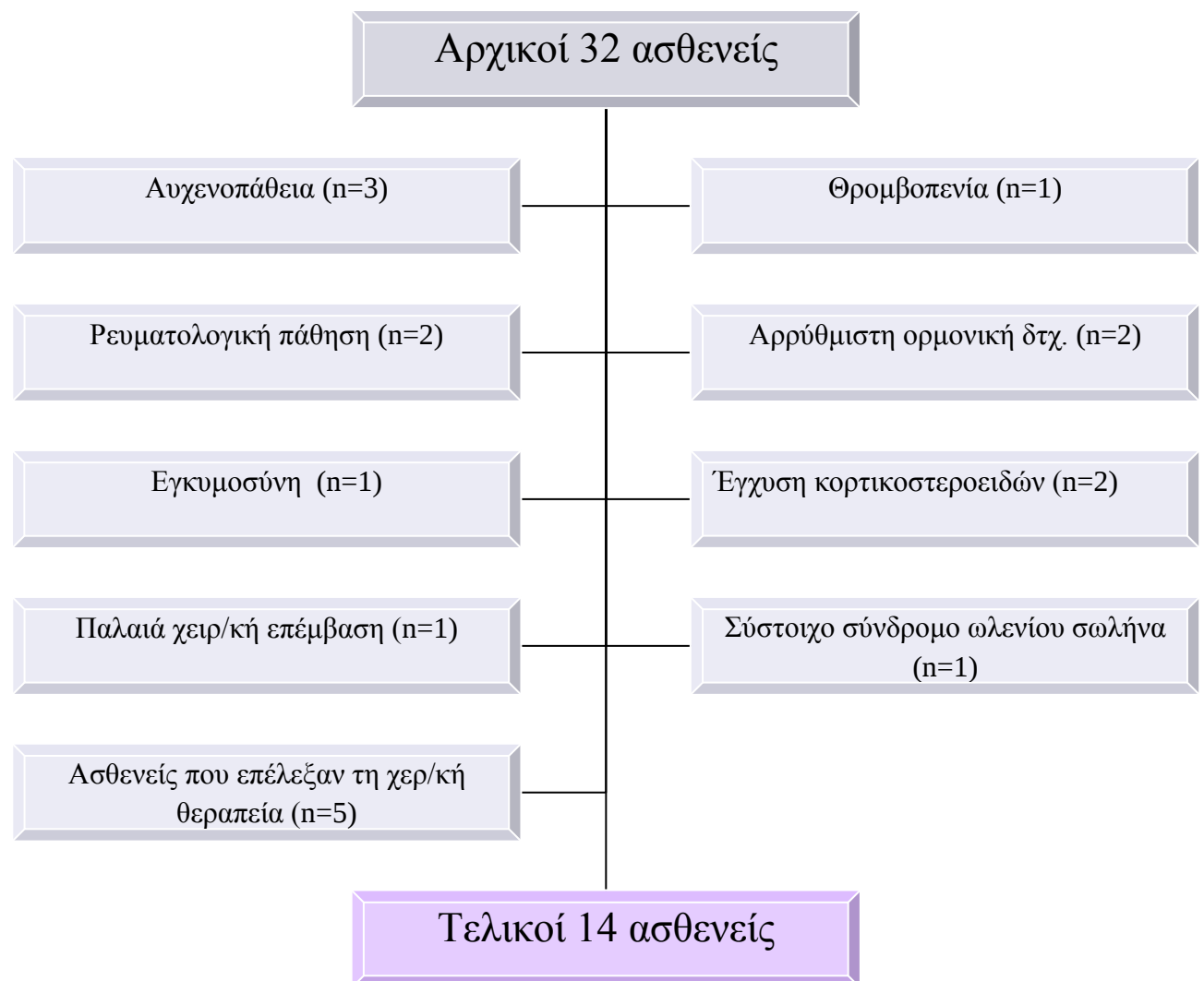
Εικόνα 2: Η τυπική οβάλ εικόνα μελισσοκυψέλης (honeycomb) του μέσου νεύρου (ανάμεσα στα λευκά βέλη) κατά την εγκάρσια υπερηχογραφική λήψη στην είσοδο του καρπιαίου σωλήνα.



Εικόνα 3: Εγκάρσια απεικόνιση του μέσου νεύρου (η ευδιάκριτη σφαιρική δομή ανάμεσα στα λευκά βέλη), κεντρικότερα του καρπιαίου σωλήνα, στο ύψος του τετράγωνου πρηνιστή.

Η εξέταση πραγματοποιήθηκε με μια φορητή συσκευή υπερήχου grey scale (συχνότητα 10-12 Mhz, A6 Portable Ultrasonic Diagnostic System, Sonoscape Company Limited, Shenzhen, China). Εν συνεχεία, οι ασθενείς παραπέμφθηκαν για ηλεκτρομυογραφικό έλεγχο.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν με προφορικό και γραπτό τρόπο για τις διαφορετικές επιλογές θεραπείας και έλαβαν σαφείς εξηγήσεις για την πειραματική φύση της θεραπείας με PRP, η οποία προτάθηκε ως εναλλακτική αντί του χειρουργείου. Έτσι, 14 από τους 19 ασθενείς που επέλεξαν ως θεραπεία το PRP αντί της χειρουργικής θεραπείας, υπέγραψαν έγγραφη συγκατάθεση και συμπεριλήφθηκαν στην πιλοτική μελέτη (ροόγραμμα 1).



Ροόγραμμα (flow chart) 1: Διαλογή ασθενών για την πιλοτική μελέτη.

Η κλινική εικόνα των ασθενών αξιολογήθηκε με τη χρήση της ελληνικής μετάφρασης του ερωτηματολογίου Q-DASH (158) και την οπτική αναλογική κλίμακα πόνου VAS 100/100 (291).

Η τεχνική αιμοληψίας, παρασκευής και έγχυσης περιγράφεται εν προκειμένω περιληπτικά, καθώς θα γίνει λεπτομερής αναφορά στην ενότητα της κυρίως κλινικής μελέτης.

Υπό άσηπτες συνθήκες (ασηψία περιοχής φλεβοκέντησης, αποστειρωμένα χειρουργικά γάντια, σύριγγα και γάζες) ελήφθησαν 20-24 χιλιοστόλιτρα αυτόλογου φλεβικού αίματος από το αντίθετο –του πάσχοντος- χέρι κάθε ασθενούς, για να τοποθετηθούν σε 4 έως 6 φιαλίδια, περιέχοντα αντιπηκτικό EDTA. Η διαδικασία αιμοληψίας έγινε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας. Κατόπιν, τα δείγματα μεταφέρθηκαν στο αιματολογικό εργαστήριο από το θεράποντα ιατρό.

Κατόπιν, πραγματοποιήθηκαν δυο διαδοχικές φυγοκεντρήσεις (φυγοκεντρωτής Rotofix 32 A) στις 3100 στροφές ανά λεπτό (RPM) για 10 λεπτά (εικόνα 4).



Εικόνα 4: Τοποθέτηση 4 γεμάτων φιαλιδίων (τα άλλα 2 φιαλίδια βρίσκονται στη θήκη του φυγοκεντρωτή που δε διακρίνεται στην εικόνα, αντίστοιχα τοποθετημένα ώστε να είναι ισοβαρή και στην ίδια ακτίνα απόστασης από το κέντρο με τα 2 φιαλίδια που απεικονίζονται) με αυτόλογο φλεβικό αίμα στο φυγοκεντρωτή και μέτρηση της ακτίνας της φυγοκέντρωσης (8,5 εκατοστά).

Κατά την πρώτη φυγοκέντρωση, διαχωρίστηκαν και απορρίφθηκαν τα ερυθρά αιμοσφαίρια (εικόνα 5), ενώ στη δεύτερη φυγοκέντρωση το PRP απομονώθηκε από το πτωχό σε αιμοπετάλια πλάσμα (Platelet-poor Plasma, PPP) και ανασύρθηκε σε ειδικά αποστειρωμένα φιαλίδια του αιματολογικού εργαστηρίου.



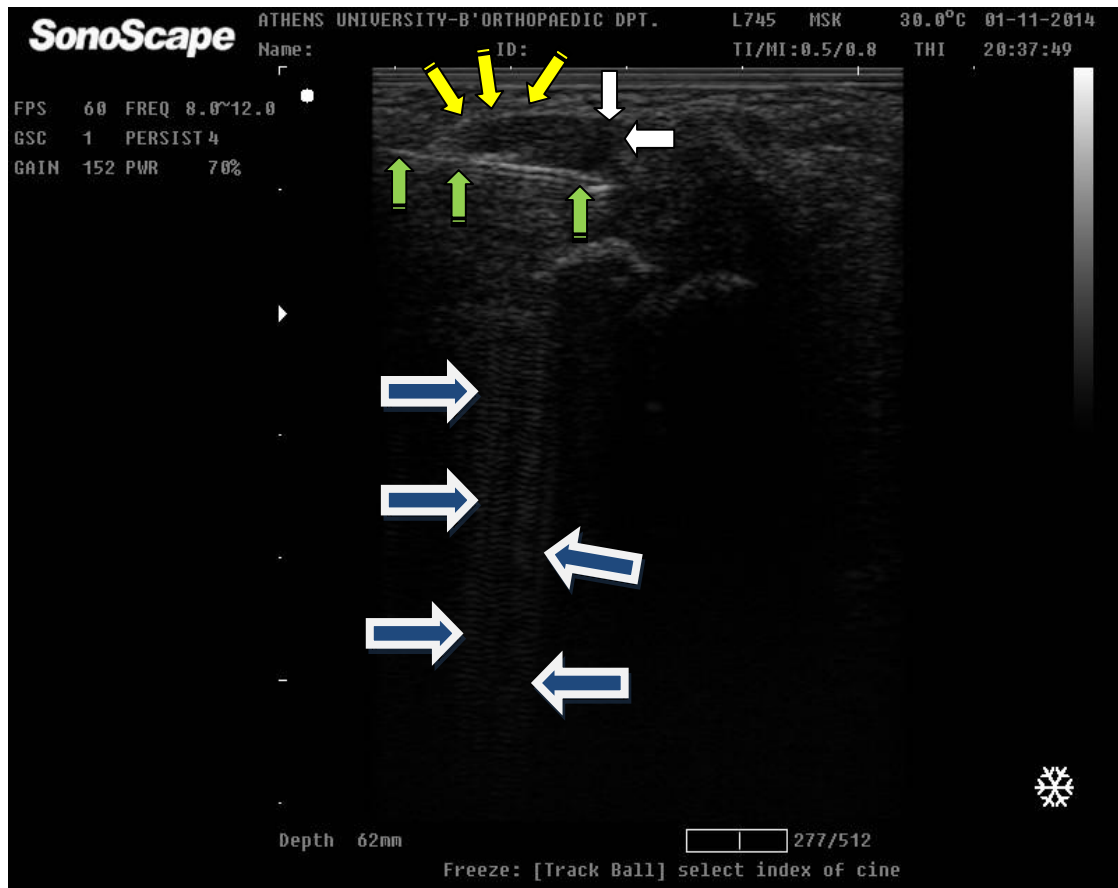
Εικόνα 5: Μετά την πρώτη φυγοκέντρωση έγινε αναρρόφηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και απομάκρυνσή τους.

Η έγχυση του PRP έγινε υπό άσηπτες συνθήκες, μετά από επιμελή καθαρισμό του δέρματος με αντισηπτικό διάλυμα, κάλυψη της κεφαλής του υπερήχου με ασηπτικό γάντι και χρήση κλειστής αποστειρωμένης γέλης λιδοκαΐνης ως μέσο μετάδοσης του υπερήχου. Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε από έναν ιατρό (το γράφοντα), ο οποίος χειριζόταν συγχρόνως (free hand one-man technique), με το ένα χέρι την κεφαλή του υπερήχου και με το άλλο χέρι τη σύριγγα που περιείχε το PRP (εικόνα 6).

Υπό συνεχή υπερηχογραφική απεικόνιση της άκρης (tip) της βελόνης, η σύριγγα προωθήθηκε περίξ του μέσου νεύρου όπου και πραγματοποιήθηκε η έγχυση ποσότητας 1-2 χιλιοστόλιτρων PRP (εικόνα 7). Εν προκειμένω, επισημαίνεται ότι χρησιμοποιήθηκε η εγκάρσια ωλένια προσπέλαση της βελόνης στον καρπιαίο σωλήνα, με παράλληλη – προς την πορεία της βελόνης- τοποθέτηση της κεφαλής του υπερήχου πάνω στο δέρμα, όπως ακριβώς την περιέγραψαν οι Smith et al. (358).



Εικόνα 6: Η ωλένια προσπέλαση με free hand one-man τεχνική. Διακρίνεται η βελόνη με τη σύριγγα στο κάτω άκρο της εικόνας και η παραλληλότητά της με την κεφαλή του υπερήχου.



Εικόνα 7: Υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση PRP (πράσινα βέλη) στην αντίθετη πλευρά (κερκιδική) της εισόδου της βελόνης στο δέρμα (ωλένια προσπέλαση). Στο τέλος της έγχυσης παρατηρούμε το υποηχογενές διογκωμένο μέσο νεύρο (λοξιά κίτρινα βέλη) όντας επιτυχώς απελευθερωμένο από τους γύρω ιστούς (hydrodissected) (εγχυθέν PRP: ανηχογενής περιοχή, υποσημεινόμενη με τα λευκά βέλη, ενώ η ακουστική σκιά της βελόνης σημειώνεται με τα μπλε βέλη).

Οι ασθενείς της πιλοτικής μελέτης ενθαρρύνθηκαν να επιστρέψουν από την επόμενη ημέρα στις καθημερινές δραστηριότητές τους. Οι οδηγίες για επιστροφή στις συνήθειες ασχολίες τους ήταν ίδιες για όλους τους ασθενείς. Τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα υπολογίστηκαν με την υπερηχογραφική μέτρηση του εμβαδού του μέσου νεύρου 1 μήνα μετά την έγχυση και τη σύγκρισή του με την αρχική τιμή. Τα βραχυπρόθεσμα και τα μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν στις 4 και 12 εβδομάδες αντιστοίχως, με τη χρήση του έγκυρου ερωτηματολογίου Q-DASH και της κλίμακας πόνου VAS.

4. Αποτελέσματα αρχικής πιλοτικής μελέτης

Η έγχυση με PRP αποδείχθηκε καλώς ανεκτή, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες, λοιμώξεις ή παράπονα για επίμονο πόνο. Σε όλους τους ασθενείς επιτεύχθηκε υπερηχογραφικώς ορατή, επαρκής κινητοποίηση του μέσου νεύρου, υδροδιαχωρισμός και υδρονευρόλυση, μέσω της έγχυσης PRP.

Στο τέλος του πρώτου μήνα μετά την έγχυση του PRP, η μέση μείωση του VAS σε σχέση με την αρχική –προ έγχυσης- τιμή του ήταν 48,6/100. Στο ίδιο χρονικό σημείο, οι 8 από τους 14 ασθενείς εμφάνισαν πλήρη ή σχεδόν πλήρη ύφεση του πόνου (VAS: 0-20/100), ενώ άλλοι 3 ασθενείς είχαν μεγάλη βελτίωση (VAS πτώση μεγαλύτερη των 30/100 σε σύγκριση με την αρχική).

Η μέση μείωση των Q-DASH score υπολογίστηκε λίγο μικρότερη του 70% σε σύγκριση με την αρχική μέση τιμή στην ομάδα των ασθενών της μελέτης. Έτσι, 1 μήνα μεταθεραπευτικά, η μέση τιμή του Q-DASH ήταν 17,5, ενώ αρχικά βρέθηκε να είναι 56,42. Οι τιμές αυτές άλλαξαν ελαφρά στους 3 μήνες παρακολούθησης (πίνακας 1).

Ασθενείς	Φύλο	Ηλικία	QDASH αρχική	QDASH 1 μήνα	QDASH 3 μήνες	VAS αρχική	VAS 1μήνα	VAS 3 μήνες
No1.	♀	40	82,5	27,5	0	90	30	0
No2.	♀	56	30,0	7,5	0	60	0	0
No3.	♀	75	32,5	2,5	2,5	80	20	20
No4.	♀	75	32,5	32,5	32,5	80	80	80
No5.	♀	67	87,5	32,5	0	80	40	0
No6.	♀	47	40,0	17,5	5,0	80	40	10
No7.	♀	46	90,0	7,5	7,5	100	10	10
No8.	♀	77	45,0	15,0	15,0	60	20	20
No9.	♂	62	37,5	37,5	37,5	80	80	80
No10.	♀	42	72,5	7,5	7,5	80	0	0
No11.	♀	62	87,5	0	0	100	0	0
No12.	♀	80	100	12,5	12,5	80	0	0
No13.	♀	58	12,5	5,0	5,0	30	0	0
No14.	♀	75	40,0	40,0	40,0	70	70	70

Μέση τιμή	92% ♀	61.5 χρόνια	56,4	17,5	11,8	76,4	27,8	20,7
------------------	-------	-------------	------	------	------	------	------	------

Πίνακας 1: Τα αναλυτικά scores Q-DASH VAS 0-100 mm ανά ασθενή: α. προ έγχυσης, β. 1 μήνα μετά και γ. 3 μήνες μετά την έγχυση με PRP.

Ένα μήνα μετά την έγχυση του PRP διενεργήθηκε νέα υπερηχογραφική μέτρηση της διαφοράς Delta CSA του μέσου νεύρου (πίνακας 2). Σύμφωνα με αυτήν την παράμετρο, 5 ασθενείς βρέθηκαν χωρίς υπερηχογραφικά ευρήματα ύπαρξης ΣΚΣ (Delta CSA: 0-0,02 cm²). Επιπλέον, υπολογίστηκε ότι η Delta CSA μειώθηκε σε ακόμη 5 ασθενείς σε σχέση με την αρχική, ενώ 3 ασθενείς είχαν την ίδια τιμή με την αρχική τιμή και 1 ασθενής εμφάνιση αύξηση της Delta CSA μετά την έγχυση.

Ασθενείς	CSAα κεντρικά αρχική	CSAβ περιφερική αρχική	DeltaCSA (CSAβ- CSAα) αρχική	CSAα κεντρικά τελική	CSAβ περιφερική τελική	DeltaCSA (CSAβ- CSAα) τελική
No1.	0,06	0,11	0,05	0,05	0,08	0,03
No2.	0,07	0,11	0,04	0,05	0,05	0
No3.	0,04	0,07	0,03	0,06	0,05	0,01
No4.	0,05	0,08	0,03	0,03	0,06	0,03
No5.	0,06	0,09	0,03	0,06	0,06	0
No6.	0,07	0,16	0,09	0,07	0,10	0,03
No7.	0,08	0,15	0,07	0,07	0,15	0,08
No8.	0,05	0,12	0,07	0,05	0,07	0,02
No9.	0,07	0,13	0,06	0,07	0,13	0,06
No10.	0,09	0,12	0,03	0,07	0,04	0,03
No11.	0,04	0,08	0,04	0,04	0,04	0

No12.	0,05	0,12	0,07	0,04	0,09	0,05
No13.	0,05	0,17	0,12	0,04	0,07	0,03
No14.	0,05	0,12	0,07	0,10	0,05	0,05
Μέση τιμή	0,06	0,11	0,05	0,05	0,07	0,03

Πίνακας 2: Ο υπερηχογραφικός υπολογισμός (cm²) του εμβαδού του μέσου νεύρου (cross sectional area, CSA) και η διαφορά Delta CSA πριν και μήνα μετά την περινευρική έγχυση PRP. Είναι αξιοσημείωτο ότι η μέση τιμή του περιφερικού CSA (στην είσοδο του καρπιαίου σωλήνα) μειώθηκε 1 μήνα μετά την έγχυση στα 0,07 cm², από την αρχική μέση τιμή των 0,11 cm².

Στους 3 μήνες παρακολούθησης, 3 ασθενείς σημείωσαν πτωχή πρόοδο (πτώση VAS μικρότερη των 30/100) και 1 ασθενής υπεβλήθηκε σε χειρουργική θεραπεία λόγω μη βελτίωσης των συμπτωμάτων.

5. Συμπεράσματα αρχικής πιλοτικής μελέτης

Παρά τους δεδομένους περιορισμούς μιας πιλοτικής μελέτης, όπως ο μικρός αριθμός ασθενών, αλλά και η απουσία τυχαιοποίησης, συγκριτικού δείγματος και στατιστικώς σημαντικών αποτελεσμάτων, η εν λόγω έρευνα έδειξε πολύ ενθαρρυντικά μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα στη χρήση PRP για τη θεραπεία του ΣΚΣ.

Ήταν, δε, τόσο σαφή η κατεύθυνση που έδωσαν αυτά τα αποτελέσματα που θεωρήθηκε επιστημονικά ορθό και ευκταίο να ευοδωθεί η διενέργεια μιας τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, συγκριτικής κλινικής μελέτης με ικανό αριθμό ασθενών ώστε να ελεγχθεί στατιστικά η πιθανή ευεργετική χρήση του PRP.

Z. Κύρια κλινική μελέτη

1. Σκοπός

- Να ερευνηθεί το κατά πόσο και μέχρι ποιο βαθμό η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση Platelet-rich Plasma (PRP) μπορεί να βελτιώσει τα κλινικά συμπτώματα ασθενών με ΣΚΣ.

2. Υλικό-Μέθοδος

2.1 Γενικά

Συντάχθηκε μια προοπτική, κλινική, τυχαιοποιημένη, συγκριτική, διπλή-τυφλή (στο επίπεδο του follow-up) μελέτη ασθενών με ήπιο έως μετρίου βαθμού ΣΚΣ και διάρκεια συμπτωμάτων άνω των 3 μηνών. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε βάσει των πορισμάτων της προηγούμενης πιλοτικής, μη συγκριτικής, κλινικής μελέτης, που συντάχθηκε και δημοσιεύτηκε από την ίδια ομάδα θεραπόντων (361).

Η εν λόγω μελέτη (484) συμπεριλήφθηκε στα πεπραγμένα της 3^{ης} Προόδου της διδακτορικής διατριβής, ενώ δημοσιεύτηκε το Σεπτέμβριο του 2017 στο έγκυρο επιστημονικό περιοδικό Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, υψηλού impact factor (impact factor=4), υπό τον τίτλο: «Υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση PRP στη θεραπεία του ΣΚΣ: Μια placebo-συγκριτική κλινική μελέτη»

("Platelet-Rich Plasma Ultrasound-Guided Injection in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Placebo-Controlled Clinical Study").

2.2 Αρχική Power Analysis

Σύμφωνα με την αρχική -προ έναρξης της μελέτης- power analysis, για την εξαγωγή στατιστικώς σημαντικών συμπερασμάτων υπολογίστηκε ότι θα απαιτούνταν τουλάχιστον 50 ασθενείς με πλήρες follow-up, χωρισμένοι σε δυο ομάδες (ομάδα Α – PRP έγχυση και ομάδα Β – placebo έγχυση). Το προαπαιτούμενο ήταν να επιτευχθεί τελική power analysis άνω του 80%.

2.3 Κριτήρια Συμμετοχής

Ως είχε σχεδιαστεί από το ερευνητικό πρωτόκολλο, στην κυρίως κλινική μελέτης της διατριβής, συμπεριλήφθηκαν ενήλικοι ασθενείς, ανεξαρτήτως ηλικίας, πάσχοντες από εμμένον, ιδιοπαθές ΣΚΣ, ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και διάρκεια συμπτωμάτων τουλάχιστον τριών μηνών.

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν συναίνεσαν γραπτώς να λάβουν μέρος στην ερευνητική κλινική μελέτη μας, αφού τους εξηγήθηκε, όπως θα δούμε παρακάτω, το περιεχόμενο και ο επιδιωκόμενος σκοπός της. Απαραίτητα προϋπόθεση για την επικύρωση της συμμετοχής τους ήταν να ολοκληρώσουν επιτυχώς όλα τα βήματα της follow-up αξιολόγησής τους.

Κύριο κριτήριο για τη βαρύτητα του ΣΚΣ θεωρήθηκε το πόρισμα του ΗΜΓ. Αποκλείστηκαν τα ΣΚΣ με βαριές ηλεκτρομυογραφικές αλλοιώσεις, καθώς, διαπιστώθηκε βιβλιογραφικά ότι η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών δεν ωφελείται από τη συντηρητική θεραπεία (16). Πέραν τούτου, ενδεχόμενη ατροφία θέναρς κατά την κλινική εξέταση

κατέτασσε τον/την ασθενή μας αυτόματα στα βαριά ΣΚΣ, ανεξαρτήτως του ΗΜΓ του/της.

2.4 Κριτήρια Εξαίρεσης

Εξαιρέθηκαν ασθενείς με θρομβοπενία, δυσλειτουργία αιμοπεταλίων, τοπική λοίμωξη, χρήση NSAID'S εντός 48ώρου από την έγχυση, λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, πρόσφατη ασθένεια, αιματολογική ή οστική κακοήθεια, αναιμία με Hb<10 g/dl (απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις: International Cellular Medicine Society: PRP Guidelines, 2011).

Ακόμη σχεδιάστηκε να αποκλειστούν από την έρευνα έγκυοι, γυναίκες σε γαλουχία, ασθενείς με ρευματολογική πάθηση, σακχαρώδη διαβήτη, οστεοαρθρίτιδα πηγεοκαρπικής, σύστοιχη ριζιτική συνδρομή ή αυχενοβραχιόνιο σύνδρομο ποικίλους αιτιολογίας, συστηματική φλεγμονώδη νόσο, νοσογόνο παχυσαρκία, νευροπάθεια εκ δονήσεων (vibrations' neuropathy), πολυνευροπάθεια, ανικανότητα προς συμπλήρωση ερωτηματολογίων (λόγω γλώσσας ή διανοητικής έκπτωσης), χρόνια ψυχιατρική πάθηση, σκλήρυνση κατά πλάκας, σύνδρομο θωρακικής εξόδου, τραυματισμό εξ υπερχρήσης, άλλου τύπου σύνδρομο παγίδευσης στο σύστοιχο άκρο, χρόνια έσω ή έξω επικονδυλίτιδα, εξάρτηση από ναρκωτικές ουσίες ή αλκοόλ, αρρυθμιστη ορμονική διαταραχή και απώλεια αίσθησης στα δάκτυλα (483).

Τέλος, εξαιρέθηκαν όσοι είχαν υποβληθεί σε τοπική έγχυση κορτιζόνης (ή συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών) ή σε χειρουργική επέμβαση καρπιαίου σωλήνα που υποτροπίασε ή σε χειρουργική επέμβαση σύστοιχου αντιβραχίου, πηγεοκαρπικής ή άκρας χείρας.

2.5 Κριτήρια Απόσυρσης

Από τη μελέτη αποσύρθηκαν οι ασθενείς στους οποίους δε χορηγήθηκε ορθά (ενδεχόμενο λάθος τεχνικής) εντός του καρπιαίου σωλήνα το σύνολο του PRP ή του placebo φαρμάκου. Επίσης δεν

αξιολογήθηκαν όσοι αποφάσισαν να χειρουργηθούν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ή όσοι ακολούθησαν άλλου είδους συντηρητικής θεραπείας που δεν τους προτάθηκε από εμάς. Τέλος, σχεδιάστηκε να τεθούν εκτός μελέτης όσοι θα χανόντουσαν ή θα εγκατέλειπαν για οποιονδήποτε λόγο, κατά τη φάση της μεταθεραπευτικής παρακολούθησης των 3 μηνών (follow-up period).

2.6 Τα στάδια της διαλογής των ασθενών

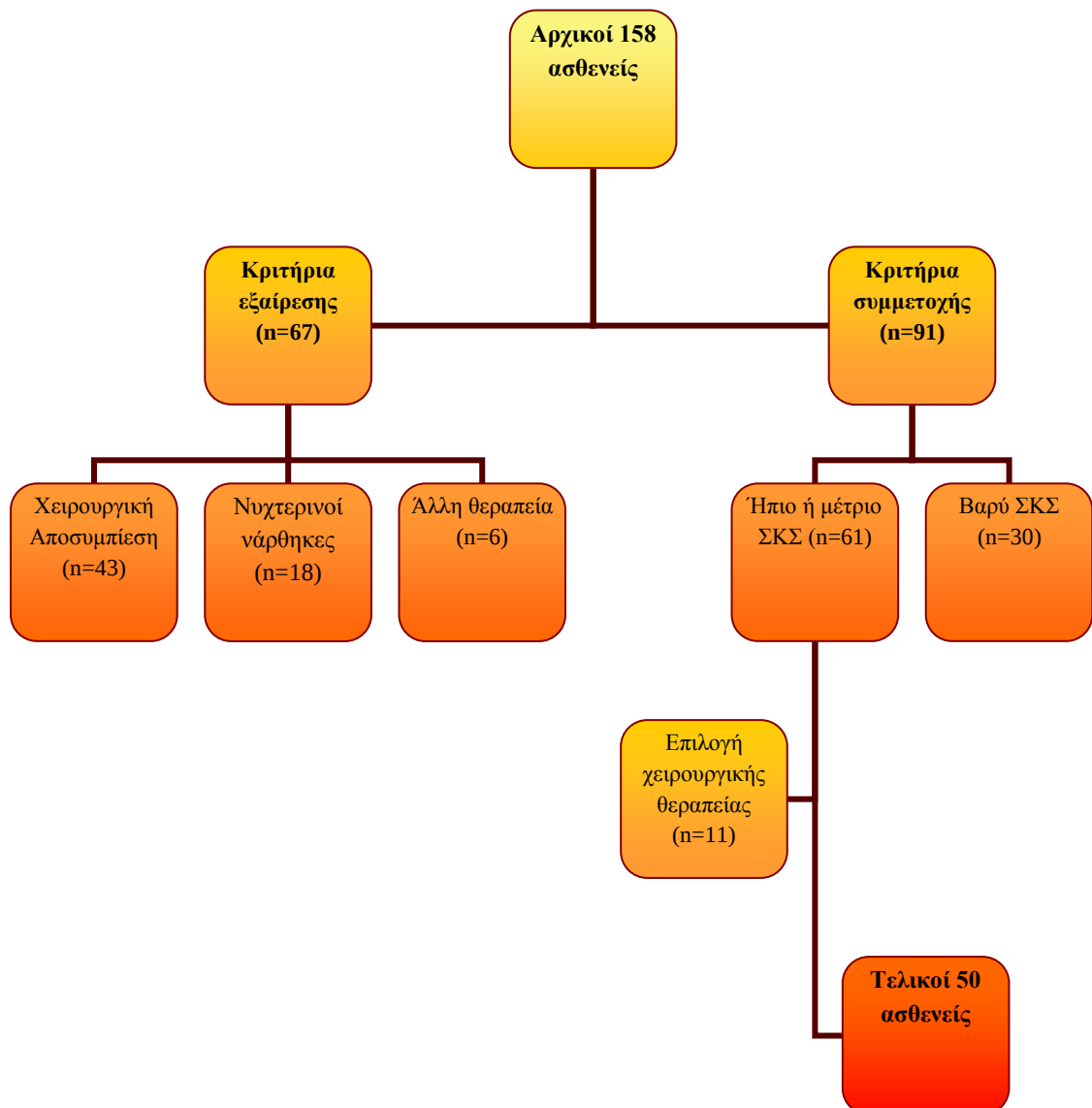
Οι υπό εξέταση ασθενείς περισυλλέχθηκαν από το εξωτερικό ορθοπεδικό ιατρείο («Κωνσταντοπούλειο» Γ.Ν. Ν. Ιωνίας, Τμήμα Άνω Άκρου και Μικροχειρουργικής Κ.Α.Τ.) και το ΤΕΠ («Κωνσταντοπούλειο» Γ.Ν. Ν. Ιωνίας) με κλινική εικόνα πιθανού ΣΚΣ.

Από το αρχικό δείγμα των 158 ασθενών με ΣΚΣ, εξαιρέθηκαν 67 ασθενείς, βάσει των προαναφερθέντων κριτηρίων εξαίρεσης της μελέτης μας. Παρενθετικά, οι περισσότεροι των ασθενών που δεν περιλήφθηκαν στη μελέτη -και δε θα αναφερθούμε περαιτέρω σε αυτούς- ακολούθησαν ανοικτή χειρουργική αποσυμπίεση του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα με άριστα αποτελέσματα, στα πλαίσια του Ημερήσιου Χειρουργείου (χωρίς νοσηλεία) του Τμήματος Άκρας Χείρας και Μικροχειρουργικής του Γ.Ν. Κ.Α.Τ. ή του «Κωνσταντοπούλειου» Γ.Ν. Ν. Ιωνίας. Τέλος, υπήρξαν και ορισμένοι που αρνήθηκαν ή ανέβαλαν τη χειρουργική θεραπεία επιλέγοντας τη συντηρητική αντιμετώπιση με νυκτερινούς νάρθηκες.

Από τους 91 εναπομείναντες ασθενείς αποκλείσαμε από τη μελέτη μας άλλους 30 ασθενείς, επειδή έπασχαν από βαρύ ΣΚΣ, βάσει του ηλεκτρομυογραφήματός τους (ή βάσει ενδεχόμενης επισκοπικής ατροφίας θέναρος). Η αξιολόγηση της ηλεκτρομυογραφικής βαρύτητας του ΣΚΣ πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των κριτηρίων που ανακοινώθηκαν το 1993, στην κοινή διακήρυξη της Αμερικάνικης Εταιρείας Ηλεκτροδιαγνωστικής Ιατρικής, της Αμερικάνικης Ακαδημίας Νευρολογίας και της Αμερικάνικης Ακαδημίας Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης (summary statement of the American Association of

Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, 1993).

Το τελικό δείγμα ασθενών της μελέτης μας διαμορφώθηκε από αυτούς που επέλεξαν τη θεραπεία μας έναντι του χειρουργείου. Έτσι, 11 ακόμη ασθενείς που προτίμησαν να υποβληθούν άμεσα σε χειρουργική επέμβαση εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Το αποτέλεσμα ήταν να συμπεριληφθούν 50 ασθενείς ως τελικό δείγμα (ροόγραμμα 2).



Ροόγραμμα 2 (flow chart): Διαλογή ασθενών για την κλινική μελέτη της διδακτορικής διατριβής.

2.7 Αρχική Κλινική Αξιολόγηση & Διαγνωστικός Υπέρηχος ΣΚΣ

Οι ασθενείς εξετάστηκαν κλινικά και εφαρμόστηκαν οι δοκιμασίες Phalen και Tinnel. Ελήφθη λεπτομερές ιστορικό των συμπτωμάτων και πιθανών συνοδών νοσημάτων.

Εν συνεχεία, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε grey scale υπερηχογράφημα υψηλής ευκρίνειας (στα 10 έως 12 MHZ, επιλογή THI) με φορητή συσκευή (5-12 MHZ, Linear Array, A6 Portable Ultrasonic Diagnostic System, Sonoscape Company Limited, Shenzhen, P. R. China) από ιατρό με επαρκή εμπειρία, τόσο στη χρήση του μυοσκελετικού υπερήχου (και μάλιστα στην εν λόγω ανατομική περιοχή), όσο και στις υπερηχογραφικά καθοδηγούμενες επεμβατικές τεχνικές. Η διενέργεια του υπερηχογραφήματος και τα μετέπειτα στάδια, με την έγγραφη συγκατάθεση, τη θεραπεία και την παρακολούθηση, πραγματοποιήθηκαν αποκλειστικά στο «Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας».

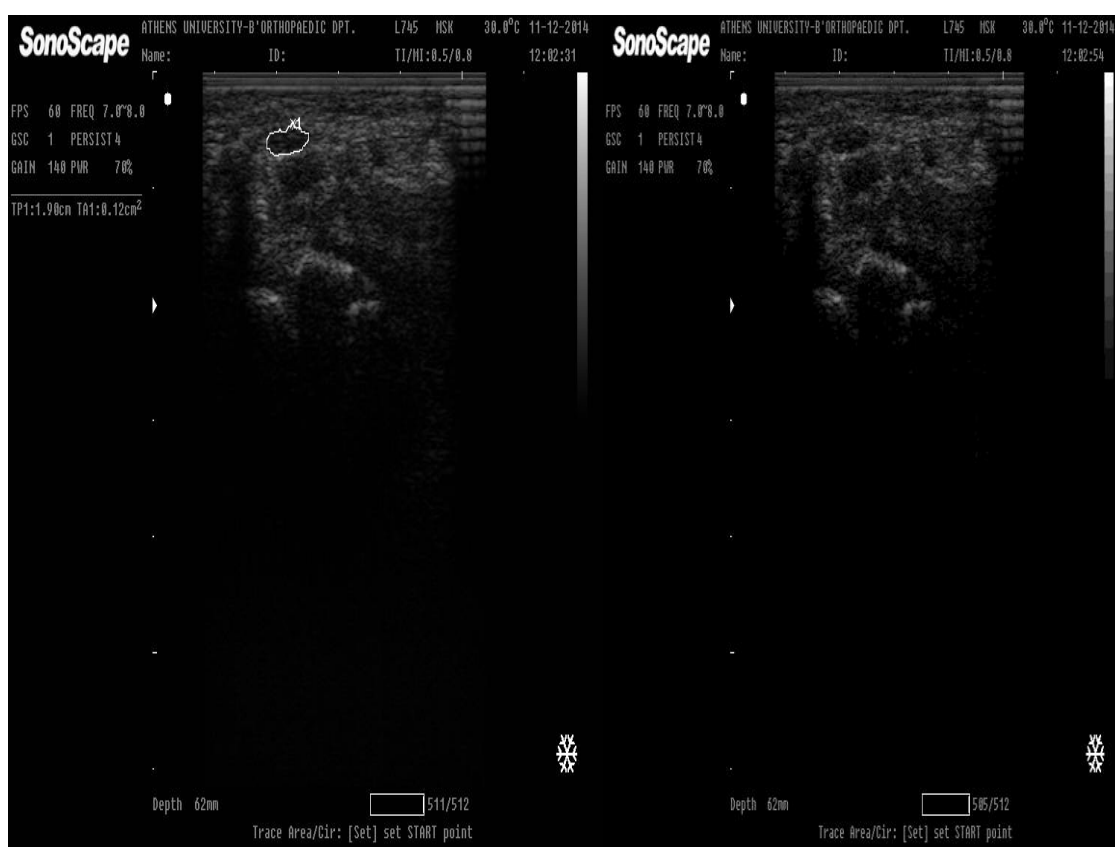
Η υπερηχογραφική μέθοδος απεικόνισης περιλάμβανε τον ασφαλή διαχωρισμό του μέσου νεύρου από τους τένοντες, μετά από γρήγορη σάρωση της πορείας του, από τη μεσότητα του αντιβραχίου μέχρι τον καρπιαίο σωλήνα. Κατά την εγκάρσια αυτή απεικόνιση, η κεφαλή του υπερήχου μετακινούνταν κάθετα στον επιμήκη άξονα του αντιβραχίου, ενώ η υπερηχογραφικά καταγραφόμενη εικόνα του νεύρου ομοίαζε με μελισσοκυψέλη (honeycomb like).

Το μέσο νεύρο απεικονιζόταν κεντρικά, ανάμεσα στις εν τω βάθει μυϊκές γαστέρες του αντιβραχίου, για να αναδυθεί σταδιακά επιπολής, στο ύψος του καρπιαίου σωλήνα. Αναγνωρίστηκαν πιθανές ανατομικές παραλλαγές (διφυές νεύρο) ή συνοδές παθήσεις που μηχανικά μπορεί να προκαλούσαν δευτεροπαθές ΣΚΣ (τενοντοελυτρίτιδα καμπτήρων τενόντων, γάγγλιο, σβάνωμα).

Μετά την ταυτοποίηση του μέσου νεύρου, επόμενο βήμα ήταν η μέτρηση του εμβαδού τόσο κεντρικά, στο ύψος του τετράγωνου πρηνιστή (cross sectional area a), όσο και περιφερικά στην είσοδο του

νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα (cross sectional area b). Παρενθετικά, σημειώνεται πως όλες οι μετρήσεις εμβαδών πραγματοποιήθηκαν μετά από «calibration» της υπερηχογραφικής συσκευής με προϋπολογισμένων διαστάσεων «marker».

Αν η διαφορά των δυο τιμών (Delta CSA) ήταν άνω του 0,02 τετραγωνικών εκατοστών (cm^2), τότε ετίθετο υπερηχογραφικά η διάγνωση του ΣΚΣ (301) (εικόνα 8).



Εικόνα 8: Υπολογισμός του εμβαδού ή cross sectional area (CSA) του μέσου νεύρου στην είσοδό του στον καρπιαίο σωλήνα. Στη δεξιά εικόνα εντοπίζουμε το μέσο νεύρο να είναι οίδηματώδες και ανηχογενές. Στην αριστερή εικόνα μετράμε το εμβαδόν κυκλώνοντας το νεύρο. Το εμβαδόν CSA (εντός του λευκού κύκλου) μετρήθηκε 0,12 cm^2 .

Εν συνεχεία, ο ασθενής παραπεμπόταν για διενέργεια ΗΜΓ, εφόσον δεν είχε προσκομίσει στην αρχική του επίσκεψη. Αντίθετα, στην περίπτωση που ο ασθενής είχε ήδη υποβληθεί σε ηλεκτρομυογραφικό

έλεγχο, ο ιατρός διενεργούσε τον υπέρηχο για την απεικονιστική διερεύνηση ενδεχόμενου ΣΚΣ χωρίς να έχει λάβει γνώση των αποτελεσμάτων του προϋπάρχοντος ΗΜΓ.

2.8 Ενημέρωση-Συγκατάθεση-Συμπλήρωση ερωτηματολογίων

Μετά την ηλεκτρομυογραφική διάγνωση του ΣΚΣ (είτε κατά την πρώτη επίσκεψη είτε κατά την επανεξέταση) ο/η ασθενής ενημερωνόταν για τις πιθανές θεραπευτικές επιλογές που του προσφέρονταν (αρχικά συντηρητική και επί αποτυχίας, χειρουργική). Του/της εξηγήθηκε επισταμένα η φύση της θεραπείας που του/της προτείναμε και διάβασε το σχετικό ενημερωτικό έγγραφο που του/της προσκομίσαμε. Αν συναινούσε στην εν λόγω θεραπευτική λύση, υπόγραφε γραπτή συγκατάθεση προς τούτο.

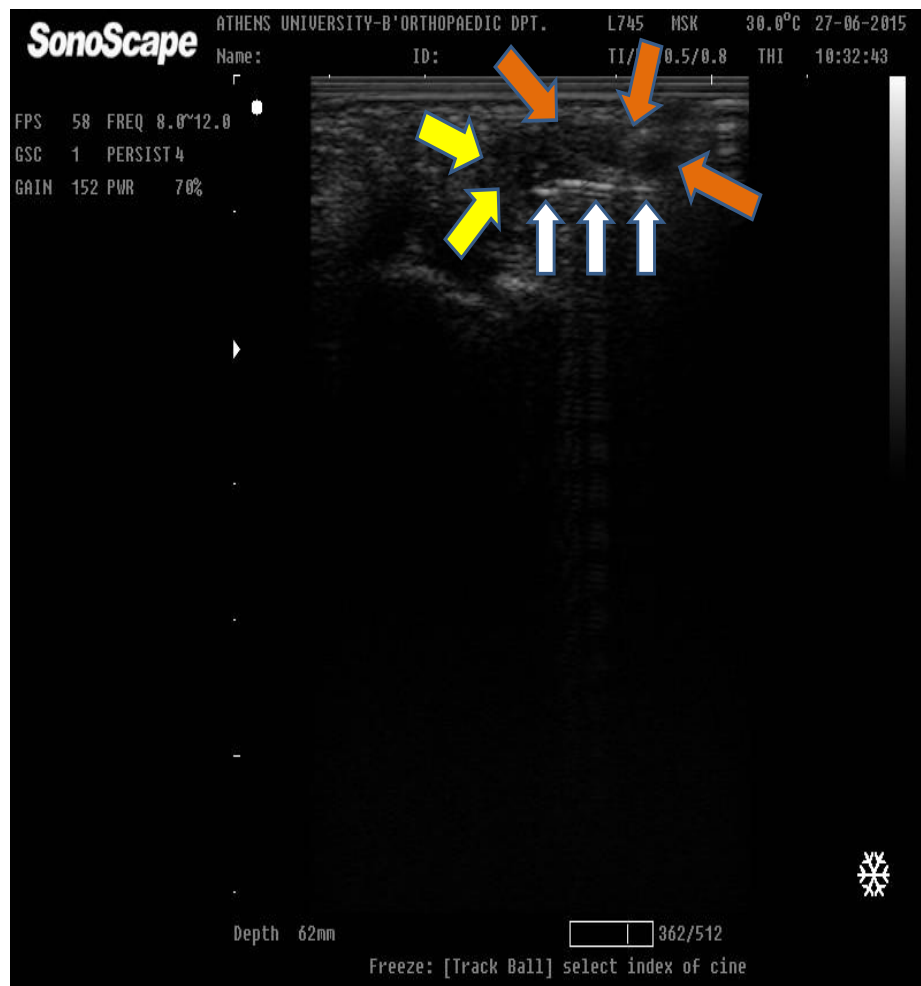
Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου («Κωνσταντοπούλειο» Γ.Ν. Ν. Ιωνίας) και κατατέθηκε στη Γραμματεία της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α.

2.9 Τυχαιοποίηση – Δημιουργία ομάδας ελέγχου (control group)

Στη δεύτερη συνεδρία, η οποία αφορούσε τη θεραπευτική παρέμβαση και περατώθηκε αποκλειστικά στα Ε.Ι. του «Κωνσταντοπούλειο» Γ.Ν. Ν. Ιωνίας, οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα σε 2 ομάδες, ανεξαρτήτως βαρύτητας συμπτωμάτων, δημογραφικών παραγόντων (φύλο, ηλικία, επάγγελμα, εργασία, βάρος κ.α.).

Η τυχαιοποίηση πραγματοποιήθηκε με την επιλογή από κλειστό φάκελο (closed envelope method) ενός προσημειωμένου χαρτοτεμαχίου με το γράμμα Α ή το γράμμα Β, που αντιστοιχούσε στην ομάδα θεραπείας τους. Έτσι, 26 ασθενείς επιλέχτηκαν για την ομάδα Α και 24 ασθενείς για την ομάδα Β.

Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας (Α) έλαβαν ως θεραπεία μία έγχυση PRP, ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας (Β) μια έγχυση 0,9% normal saline ως placebo φάρμακο (συγκριτική ομάδα μαρτύρων) (εικόνα 9). Επιλέχθηκε το συγκεκριμένο placebo φάρμακο επειδή ήταν δοκιμασμένο και ασφαλές ως προς τη χρήση του στο νευρικό ιστό (487) και, μάλιστα, σε συγκριτικές μελέτες του ΣΚΣ (488).



Εικόνα 9: Υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση φυσιολογικού ορού (placebo): η βελόνη απεικονίζεται με λευκά βέλη να προωθείται οπισθίως του μέσου νεύρου (λευκά βέλη), έτσι ώστε το υγρό (άνηχη περιοχή, σηματοδοτημένη από τα κίτρινα βέλη) να εγχυθεί στην αντίθετη πλευρά από αυτήν της εισόδου του tip της βελόνης στο δέρμα. Φαίνεται ευδιάκριτα το πώς απομακρύνθηκε το μέσο νεύρο (καφέ βέλη) από τους γύρω ιστούς, μέσω του επιτυχούς μηχανικού υδροδιαχωρισμού (hydrodissection).

2.10 Διεξαγωγή διπλής-τυφλής μελέτης στο επίπεδο των αποτελεσμάτων

Οι ασθενείς έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους ως προϋπόθεση ώστε να συμμετάσχουν στην ερευνητική μελέτη (υπογράφοντας ειδικό έντυπο που περιλάμβανε τη λεπτομερειακή περιγραφή της). Όλοι τους υποβλήθηκαν σε πανομοιότυπη αιμοληψία για την παρασκευή PRP ανεξαρτήτως σε ποια ομάδα ανήκαν. Επιπλέον, όλοι υποβλήθηκαν, όπως θα δούμε παρακάτω, σε μία, πανομοιότυπης τεχνικής, υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση στον καρπιαίο σωλήνα, ίδιας ποσότητας εγχέομένου υγρού.

Το τελικό σημείο αξιολόγησης της υπόθεσής μας καθορίστηκε στους 3 μήνες (230), μέσω χρήσης της κλίμακας VAS και του Quick-DASH ερωτηματολογίου. Η αξιολόγηση αυτή πραγματοποιήθηκε από έτερο ερευνητή, χωρίς γνώση της σύνθεσης των ομάδων Α και Β. Ως εκ τούτου, ο τρόπος συλλογής των τελικών αποτελεσμάτων μας επέτρεψε να χαρακτηρίσουμε την έρευνα ως διπλή-τυφλή στο επίπεδο της follow-up αξιολόγησης.

Αντίθετα, λόγω της διαφορετικής χροιάς του εγχέομένου υγρού στις δυο ομάδες (ξανθωπό PRP στην ερευνώμενη ομάδα Α και διάφανο placebo φάρμακο στην ομάδα μαρτύρων Β) και της ανυπαρξίας αδιαφανών χρωματιστών συριγγών στην ελληνική αγορά, ο θεράπων ιατρός γνώριζε το περιεχόμενο των εγχύσεων. Αυτό το γεγονός καθιστά τη μελέτη τυφλή (όσον αφορά μόνο τους ασθενείς) στο επίπεδο της θεραπευτικής παρέμβασης και όχι διπλή-τυφλή.

3. Τεχνική Παρασκευής PRP στο εργαστήριο

Κάθε ασθενής, ανεξαρτήτου ομάδας που ανήκε στη μελέτη (Α ή Β), υποβλήθηκε σε αιμοληψία από περιφερική φλέβα του αντίθετου με τη θεραπεία άνω άκρου, αφού προηγήθηκε επιμελής ασηψία του δέρματος με Hibitane αλκοολούχο αντισηπτικό διάλυμα. 20-24 χιλιοστόγραμμα φλεβικού αίματος κατανεμήθηκαν ισόποσα σε 4-6 αποστειρωμένα φιαλίδια που περιείχαν αντιπηκτικό EDTA (παρασκευής γενικής εξέτασης αίματος).

Τα δείγματα αυτά, μετά από την ανακίνησή τους, μεταφέρθηκαν στο αιματολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου («Κωνσταντοπούλειο» Γ.Ν. Ν. Ιωνίας) όπου υποβλήθηκαν σε 2 διαδοχικές φυγοκεντρήσεις. Στην πρώτη φυγοκέντρωση διαχωρίστηκαν και απορρίφθηκαν τα συμπυκνωμένα ερυθρά (RBC) κύτταρα, ενώ στη δεύτερη φυγοκέντρωση διαχωρίστηκε το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP) από το φτωχό (PPP) σε αιμοπετάλια πλάσμα (446).

Εν συνεχεία, απομονώθηκε από τα φιαλίδια με αποστειρωμένες πιπέτες: α. το PRP για την ομάδα Α και β. το PRP για την ομάδα Β (ομάδα placebo). Το τελευταίο δε χρησιμοποιήθηκε προς έγχυση, αλλά για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης αιμοπεταλίων και λευκών αιμοσφαιρίων -από ιατρό του εργαστηρίου μας- και ακολούθως της σύγκρισής τους με τις τιμές βάσης της γενικής αίματος του κάθε ασθενή. Αυτό έγινε για να μπορεί να υπάρξει σύγκριση των συγκεντρώσεων που επιτεύχθηκαν με άλλες τεχνικές συγκέντρωσης PRP από τη βιβλιογραφία, αλλά και για να γνωρίζουμε τελικά τις ακριβείς συγκεντρώσεις του PRP που χρησιμοποιήσαμε στην έρευνά μας.

Αντίθετα, το PRP της ομάδας Α περισυλλέχθηκε σε ειδικά αποστειρωμένα φιαλίδια, χωρίς εξωγενή ενεργοποιητή. Έτσι, ο θεράπων ιατρός μετέφερε τα φιαλίδια της ομάδας Α στο εξωτερικό ιατρείο, ενώ παρέδωσε τα φιαλίδια της ομάδας Β στον εργαστηριακό ιατρό προς ανάλυση (καθώς η έγχυση θα ήταν placebo φάρμακο).

Όλες οι βελόνες που χρησιμοποιήθηκαν, από το στάδιο της φλεβοκέντησης μέχρι και εκείνο της έγχυσης, ήταν σχετικά μεγάλης διαμέτρου (21 gauge) ώστε να μην παρατηρηθεί βλάβη των αιμοπεταλίων ή πρόωρη ενεργοποίησή τους (International Cellular Medicine Society: PRP Guidelines, 2011). Επιπλέον, η φλεβοκέντηση επιδιώχθηκε να μην είναι εργώδης, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος να διαπεραστεί η φλέβα από άκρη σε άκρη (perforation) ή να γίνει δεύτερη φλεβοκέντηση στο ίδιο σημείο (International Cellular Medicine Society: PRP Guidelines, 2011).

4.Τεχνική Έγχυσης

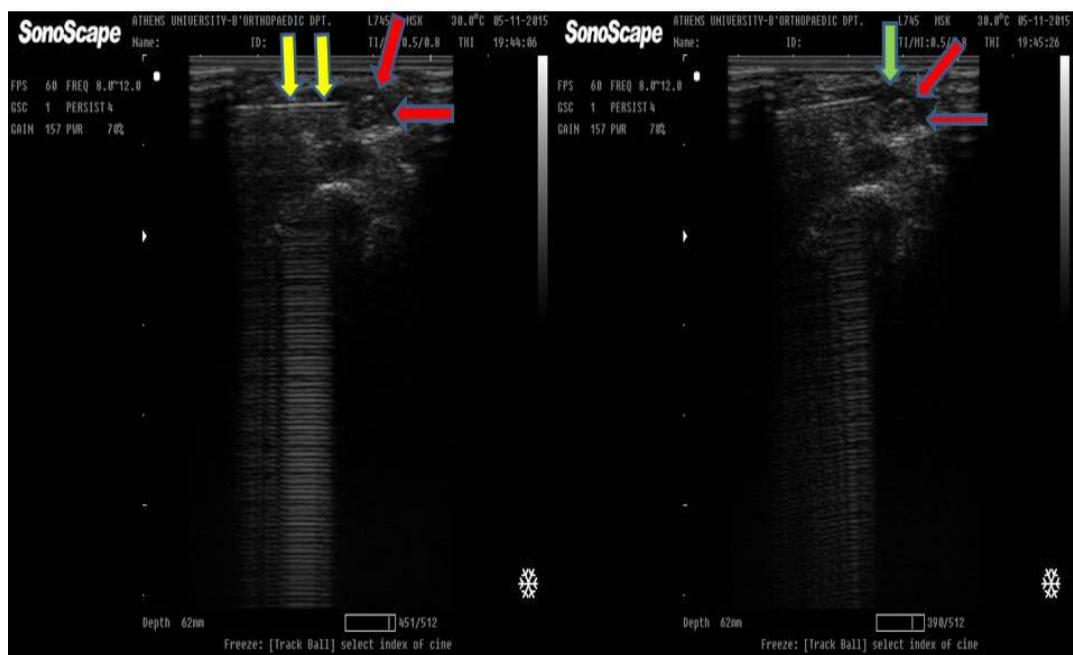
Αρχικά, και με τον ασθενή ύπτια κατακεκλιμένο, πραγματοποιείται τοπική αποστείρωση της περιοχής με αλκοολούχο διάλυμα Hibitane. Ακολούθως, αφού προηγείται εφαρμογή γέλης μετάδοσης του υπερήχου πάνω στην κεφαλή του υπερήχου (probe), η κεφαλή καλύπτεται με αποστειρωμένο προφυλακτικό κάλυμμα (αναλόγως τη διαθεσιμότητα των υλικών: α. χειρουργικό γάντι ή β. διάφανο προστατευτικό κάλυψης λαπαροσκοπικής κάμερας) και, εν τέλει, επί αυτού, τίθεται αποστειρωμένη γέλη λιδοκαΐνης.

Κρατώντας την κεφαλή του υπερήχου με το μη επικρατούν χέρι και φορώντας αποστειρωμένα χειρουργικά γάντια, ο θεράπων, με προσοχή στην αποφυγή του τεχνικού σφάλματος της ανισοτροπίας (485), ξεκινά την υπερηχογραφική ταυτοποίηση του μέσου νεύρου. Έτσι, αναγνωρίζονται οι επιπολής και εν τω βάθει καμπτήρες τένοντες των δακτύλων, ο κερκιδικός καμπτήρας του καρπού, ο εγκάρσιος σύνδεσμος, το μέσο νεύρο και οι υπερκείμενες και υποκείμενες (μέχρι τις οστικές επιφάνειες) δομές. Με αυτή την τεχνική είναι τεχνικώς εφικτή, και χωρίς ιδιαίτερες δυσκολίες για έναν καλά εξοικειωμένο με την περιοχή υπερηχογραφιστή (486), η -υπό άμεση υπερηχογραφική καθοδήγηση- θεραπευτική έγχυση φαρμάκων στον καρπιαίο σωλήνα (502). Αναλυτικότερα, για να αναγνωρισθεί το μέσο νεύρο στην είσοδό του εντός του καρπιαίου σωλήνα, η κεφαλή του υπερήχου τοποθετείται εγκάρσια κατά τον επιμήκη άξονα του άκρου και με τέτοιο τρόπο που το νεύρο να απεικονίζεται σαν μια κυκλωτερής ή οβάλ δομή.

Μετά τον ακριβή εντοπισμό του νεύρου, ο θεράπων λάμβανε στο επικρατούν χέρι τη σύριγγα με το θεραπευτικό μέσο (PRP ή placebo). Κατόπιν, τοποθετούσε τη μύτη της βελόνης κάτω από το ωλένιο (έσω) άκρο της καλυμμένης κεφαλής του υπερήχου (εγκάρσια ωλένια προσπέλαση, όπως περιγράφηκε στην προηγηθείσα πιλοτική μελέτη).

Η τεχνική περιλάμβανε την -υπό ελαφρά γωνία (ώστε να είναι ορατό υπερηχογραφικά το σχήμα και η ακουστική σκιά της βελόνης)- εισαγωγή της βελόνης, μεγέθους 21 G, στο υποδόριο. Του σταδίου αυτού προηγούνταν ψεκασμός με τοπικό αναισθητικό λιδοκαΐνης. Η υποδόρια έγχυση τοπικού αναισθητικού αποφεύχθηκε συνειδητά, ώστε να μελετηθεί αυτούσια η δράση του PRP.

Κατόπιν, υπό συνεχή επιμήκη απεικόνιση του tip της βελόνης, η σύριγγα προωθούνταν -ελεγχόμενα και με ήπιες κινήσεις- μέσα στον καρπιαίο σωλήνα. Ακολουθούσε η σταδιακή έγχυση -άνωθεν, κάτωθεν και παρά τω νεύρω (489)- της ουσίας Α ή Β, ανάλογα με τον/την ασθενή (εικόνα 10). Έτσι, παράλληλα με την έγχυση του φαρμάκου πραγματοποιούνταν και ο μηχανικός διαχωρισμός του νεύρου από το εγκάρσιο σύνδεσμο και τους παρακείμενους ιστούς (hydrodissection).



Figures 3-4: PRP ultrasound-guided injection (yellow arrow), initially just medially to the median nerve (red arrows, left: figure 3) and then superficially (green arrow), between the nerve and the flexor retinaculum (right: figure 4)

Εικόνα 10: Τμήμα του άρθρου που δημοσιεύτηκε στο έγκυρο διεθνές περιοδικό Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. Καταγράφεται η είσοδος της βελόνης ανάμεσα στον πεπαχυσμένο εγκάρσιο σύνδεσμο και το οιδηματώδες νεύρο (κόκκινα βέλη). Ακολουθεί η έγχυση του PRP (πράσινο βέλος) και η μηχανική αποκόλληση και απομάκρυνση του νεύρου από το σύνδεσμο.

Σημειώνεται ότι, όπως και στην πιλοτική μελέτη που προηγήθηκε, έτσι και εδώ, ο χειρισμός, τόσο της σύριγγας, όσο και της κεφαλής του υπερήχου, γινόταν από ένα άτομο (free hand one man's technique).

Εν τέλει, μετά το πέρας της έγχυσης, ανασύρονταν η βελόνη και επικαλύπτονταν το σημείο με αυτοκόλλητο αποστειρωμένο επίθεμα, όπως σε μια τυπική φλεβοκέντηση.

5. Αποκατάσταση-Παρακολούθηση (Follow-up)

Οι ασθενείς ενθαρρύνονταν να επιστρέψουν άμεσα στις φυσιολογικές τους δραστηριότητες. Η κινητοποίηση γινόταν απευθείας μετά την έγχυση, χωρίς ξεκούραση του άκρου ή χρήση νυχτερινών ναρθήκων. Σε αντίθεση με τη χειρουργική αντιμετώπιση, με την τεχνική έγχυσης δεν αναμενόταν περίοδος επούλωσης, αφού δεν υφίστατο κάποιο χειρουργικό τραύμα.

Απαγορεύτηκε η λήψη αντιφλεγμονωδών φαρμάκων τις πρώτες 7 ημέρες μετά την έγχυση, όπου το PRP είναι γνωστό ότι δρα μέσω φλεγμονώδους αντίδρασης (International Cellular Medicine Society: PRP Guidelines, 2011). Αντιθέτως, τα απλά αναλγητικά κρίθηκαν επιτρεπτά.

Καταγράφηκαν ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από την έγχυση, όπως παρασυμπαθητικοτονία, εμμένον άλγος και υπεραιμία (International Cellular Medicine Society: PRP Guidelines, 2011). Σημειώνεται εν προκειμένω ότι το PRP χαρακτηρίζεται εγγενώς από αυξημένες αντιμικροβιακές ιδιότητες (490), έτσι ώστε να είναι ιδιαίτερα σπάνια η τοπική μόλυνση μετά την έγχυσή του (491).

6. Αξιολόγηση Θεραπείας

Το επόμενο βήμα ήταν η αρχική συμπλήρωση του ερωτηματολογίου Quick-DASH και της κλίμακας VAS. Υπενθυμίζεται ότι το ερωτηματολόγιο DASH (και η σύντομη εκδοχή του, Quick-DASH) έχει μεταφραστεί έγκυρα στα ελληνικά και δημοσιευθεί στην ομότιτλη διδακτορική διατριβή του κ. Γκουδέλη (Αθήνα 2007, ΕΚΠΑ, επιβλέπων καθηγητής: κ. Σουκάκος).

Η χρήση του ερωτηματολογίου DASH (Disabilities of arm, shoulder and hand questionnaire) είναι εξίσου ενδεδειγμένη βιβλιογραφικά με το ειδικό για την πάθηση ερωτηματολόγιο Boston Carpal Tunnel Questionnaire (158). Επιπλέον, η χρήση του πιο σύντομου Quick-DASH τεκμηριώνεται ως εξίσου έγκυρη με το αρχικό DASH (498). Η ελληνική εκδοχή του Quick-DASH διαθέτει εγκυρότητα (standardization) και αναρτάται στην ιστοσελίδα του Institute for Work & Health and the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) (http://dash.iwh.on.ca/system/files/translations/QuickDASH_Greek.pdf).

Στις περισσότερες έρευνες η συντηρητική αντιμετώπιση του ΣΚΣ αξιολογείται στις 4 εβδομάδες (499) με ορισμένες να φτάνουν τις 8-10 εβδομάδες (end points) (178). Έτσι, τα βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα της θεραπείας αξιολογήθηκαν με τη χρήση του ερωτηματολογίου Q-DASH (492) και δευτερευόντως με την οπτική αναλογική κλίμακα VAS 0/100 στις 0, 4 και 12 εβδομάδες (178, 230).

Επιπρόσθετα, μετρήθηκε η υπερηχογραφική διαφορά Delta CSA προ και 12 εβδομάδες μετά της έγχυσης. Σύμφωνα με τους Klauser et al. (301), η εύρεση της Delta CSA από μια τιμή 0,02 cm² και άνω, είχε ευαισθησία 99% και ειδικότητα 100% στη διάγνωση του ΣΚΣ. Κατά αντιστοιχία, ενδεχόμενη μεταθεραπευτική μείωση της Delta CSA < 0,02 cm² σε ασθενή που προ της θεραπείας είχε Delta CSA > 0,02 cm² (υψηλά διαγνωστική για ΣΚΣ) θα επιβεβαιώσει ότι η θεραπεία μας ήταν αποτελεσματική.

7. Στατιστική Ανάλυση (Statistical Analysis)

Μετά την αρχική power analysis (Gpower computer program, Faul & Erfelder) (493), τα ευρήματα αξιολογήθηκαν στατιστικά με τη χρήση του t-test και του X² (στατιστικά σημαντική συσχέτιση 95%, με αναμενόμενο ποσοστό λάθους μικρότερο του 5% ή p < 0,05). Αναλύθηκαν τα αρχικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για να επιβεβαιωθεί η συγκρισιμότητα (comparability) μεταξύ των δυο ομάδων. Χρησιμοποιήθηκε η μέση (mean) και η έγκυρη (standard) διακύμανση των τιμών των δεδομένων που διέθεταν κανονική κατανομή (SPSS Statistical Package for Social Sciences v. 17, Chicago, IL, USA).

Το ποσοστό επιτυχίας υπολογίστηκε από τη διαφορά στο Q-DASH score προ της θεραπείας μείον το Q-DASH score στο τελικό σημείο της παρακολούθησης (12 εβδομάδες). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν δυο ξεχωριστά κύρια κριτήρια θεραπευτικής επιτυχίας: α. η άνω του 25% βελτίωση των ατομικών τελικών Q-DASH scores (12 εβδομάδες follow-up), σε σύγκριση με την αρχική -προ θεραπείας- τιμή τους (494) και β. η άνω της τιμής του 8.0, θετική διαφορά μεταξύ του τελικού Q-DASH score και του αρχικού, ανά ασθενή (495).

Οι Martin et al. (494) χρησιμοποίησαν το πρώτο κριτήριο (25% βελτίωση των τελικών Q-DASH scores, σε σύγκριση με τα αρχικά) για να υπολογίσουν το ποσοστό επιτυχίας στην τυχαιοποιημένη, συγκριτική, διπλή-τυφλή, κλινική μελέτη που διεξήγαγαν με αντικείμενο τις εγχύσεις PRP επί ασθενών με παθήσεις του άνω άκρου.

Το δεύτερο κύριο κριτήριο που επιλέχθηκε (η άνω του 8 θετική διαφορά μεταξύ του τελικού Q-DASH score και του αρχικού, ανά ασθενή) έχει επικυρωθεί βιβλιογραφικά (495) και αναφέρεται ως η ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (minimal clinically important difference or MCID).

Το DASH, όπως και το Quick DASH, αξιολογούν την ανικανότητα και τα συμπτώματα των παθήσεων του άνω άκρου. Αυτό που θέλουμε να γνωρίσουμε μέσω αυτών των scores είναι η γενική ικανότητα του ασθενούς να είναι λειτουργικός (496, 497), άσχετα από το σημείο και τη φύση της πάθησής του στο άνω άκρο. Έτσι, ο σκοπός δημιουργίας του Q-DASH score ήταν να διακρίνουμε πόση δυσκολία αντιμετωπίζει ο εκάστοτε ασθενής, όταν επιχειρεί μια δραστηριότητα, ανεξάρτητα από τον τρόπο που πραγματοποιείται αυτή.

Οι Mintken et al. (495) αξιολόγησαν την MCID του Q-DASH score σε ασθενείς με ωμαλγία, όπου μια διαφορά μεγαλύτερη του 8 θεωρήθηκε ασφαλής για την κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπείας τους. Αντίθετα, μέχρι σήμερα δεν έχει καταγραφεί κάποια δημοσίευση που να κάνει χρήση της MCID σε ασθενείς με ΣΚΣ. Όμως, λαμβάνοντας ως δεδομένο ότι το Q-DASH score θεωρείται ένα αξιόπιστο εργαλείο αξιολόγησης ασθενών με ΣΚΣ (158, 492, 498) και ότι πρόκειται για ένα κλινικό score ειδικά κατασκευασμένο, όπως είδαμε, για να είναι ανεξάρτητο από την ειδική ασθένεια του άνω άκρου που ανά περίπτωση πραγματεύεται, θεωρήσαμε ότι η MCID των Mintken et al. (495) μπορούσε να εφαρμοστεί και στη μελέτη μας ως ένα -αλλά όχι και το μοναδικό- από τα κριτήρια επιτυχίας.

Δευτερεύουσες μεταβλητές αξιολόγησης θεωρήθηκαν οι πρώιμες αλλαγές στο Quick-DASH (4 εβδομάδες follow-up), οι αλλαγές στην κλίμακα πόνου VAS (4 και 12 εβδομάδες) και, τέλος, οι υπερηχογραφικές αλλαγές στη μέτρηση του Delta CSA (12 εβδομάδες).

8. Χρονοδιάγραμμα

Η συνολική διάρκεια της πειραματικής κλινικής διαδικασίας, μέχρι τη συλλογή όλων των απαραίτητων αποτελεσμάτων και την ολοκλήρωση του follow-up, διήρκεσε λίγο πάνω από 21 μήνες (από Ιανουάριο του 2015 μέχρι Οκτώβριο του 2016). Το επιχειρησιακό κομμάτι της μελέτης διήρκεσε τόσο, λόγω της ασύγχρονης διαλογής ασθενών (ως κλινική προοπτική μελέτη) κατά το ως άνω χρονικό διάστημα, αλλά και της παρακολούθησής τους, επί 12 εβδομάδες, μετά τη θεραπευτική παρέμβαση.

9. Δεοντολογικά ζητήματα

Εξαρχής, ο πειραματισμός στη μελέτη αυτή θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να έχει σημαντικό κλινικό, αλλά και ερευνητικό, αντίκτυπο, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση του PRP στα σύνδρομα παγίδευσης (εδώ στο ΣΚΣ) όσο και γενικότερα τις προοπτικές κλινικών μελετών επί νευροπαθειών.

Η ιατρική πράξη (ένεση 2 ml PRP) έγινε μετά από ψεκασμό του δέρματος με διάλυμα λιδοκαΐνης, έτσι ώστε να προκαλέσει τον ελάχιστο δυνατό πόνο στον ασθενή. Η τεχνική δεν ήταν «τυφλή» και έτσι δεν κινδυνεύσαμε με αντιπαραγωγική αστοχία της έγχυσης, αλλά ούτε και με τρώση των «ευγενών» ανατομικών στοιχείων της περιοχής.

Η αρχή εφαρμογής της μεθόδου ήταν η περινευρική έγχυση PRP, υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση και κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η παρασκευή του PRP, που έχει ήδη αναλυτικά περιγραφεί, ξεκίνησε από την αυστηρά άσηπτη φλεβοκέντηση του ασθενούς. Εν συνεχεία, ακολούθησε η τοποθέτηση σε αποστειρωμένα φιαλίδια γενικής αίματος (με αντιπηκτικό EDTA), η διπλή φυγοκέντρηση στο αιματολογικό εργαστήριο του νοσηλευτικού μας ιδρύματος (χωρίς κόστος για τον

ασθενή, όπως θα είχε συμβεί εάν, αντιθέτως, είχε επιλεγεί ένα «εμπορικό» σύστημα παρασκευής PRP), η συλλογή του PRP με αποστειρωμένες «πιπέτες» και η εισαγωγή του σε αποστειρωμένη σύριγγα. Το παρασκευασθέν διάλυμα PRP χορηγήθηκε εν συνεχεία στον ασθενή, χωρίς αποθήκευση ή ανάμειξή του με κάποια ουσία.

Περαιτέρω, *in vitro* και *in vivo* ζωικές μελέτες ανέδειξαν τη θετική επίδραση του PRP, γενικά στο νευρικό ιστό και, ειδικότερα, στο ΣΚΣ (465). Παράλληλα, και λαμβάνοντας υπ' όψιν την παρουσία ήδη προϋπάρχουσας κλινικής μελέτης θετικής επίδρασης του PRP σε περιφερική νευροπάθεια (νόσος Hansen: αντιμετώπιση περιφερικής νευροπάθειας με PRP εγχύσεις) χωρίς καταγεγραμμένες παρενέργειες (435, 465), και σε συνδυασμό με την αυτόλογη (μη εξωγενή) προέλευση του διαλύματος PRP, θεωρήσαμε ότι είναι δεοντολογική η ερευνητική κλινική χρήση του στο ΣΚΣ. Η ίδια η φύση του PRP μας επιτρέπει ως ένα βαθμό να ερευνούμε χωρίς σοβαρές δεοντολογικές ανησυχίες τη χρήση του, καθώς δεν πρόκειται για κάποιο νέο φαρμακευτικό σκεύασμα, παρά για το προϊόν ενός αυτομοσχεύματος, του φλεβικού αίματος του ίδιου του ασθενούς.

Ακόμη, δεδομένου του χαρακτήρα της μελέτης μας, οι ασθενείς ενημερώθηκαν γραπτά και λεπτομερειακά για τον χαρακτήρα της θεραπευτικής μας παρέμβασης και, ακολούθως, έδωσαν έγγραφη (και προφορική) συγκατάθεση ενώπιον του θεράποντος ιατρού. Μόνο υπό αυτήν τη συνθήκη συμπεριλήφθηκαν στο προς μελέτη τελικό δείγμα.

Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν να μην πάσχουν από βαρύ ΣΚΣ, ώστε να είναι θεμιτή η συντηρητική προσπάθειά αντιμετώπισής τους. Άλλωστε, η χειρουργική θεραπεία φαίνεται να εμφανίζει περισσότερες και βαρύτερες επιπλοκές (239), ενώ είναι και πιο δαπανηρή, όσον αφορά τις χαμένες εργατομέρες και το κόστος των νοσηλίων (499).

Επιπλέον, ως προαναφέρθηκε, το πρωτόκολλο της έρευνας εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Οικείου Ιδρύματος (Ηθικής και Δεοντολογίας). Τέλος, σημειώνεται ότι η εν λόγω μελέτη εκπονήθηκε και διενεργήθηκε σε πλήρη ευθυγράμμιση με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

10. Αποτελέσματα (Results)

10.1 Πιθανές παρενέργειες & επιτυχημένη καταγραφή της τεχνικής

Κανένας από το σύνολο των 50 ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη δε χάθηκε κατά τη διάρκεια του follow-up. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές παρενέργειες από τις εγχύσεις τόσο του PRP όσο και του placebo φαρμάκου. Έτσι, μπορούμε να πούμε ότι η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση PRP αποδείχτηκε γενικώς καλά ανεκτή από τον ασθενή.

Κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της έγχυσης καταγράφηκε -σε πραγματικό χρόνο- επιτυχής μηχανικός υδροδιαχωρισμός και απελευθέρωση (ultrasound real-time recorded, mechanical hydrodissection) του μέσου νεύρου από τους περιβάλλοντες ιστούς του (εγκάρσιος σύνδεσμος, καμπτήρες τένοντες) σε όλους τους ασθενείς.

Ακόμη, το PRP που παρασκευάστηκε από το φλεβικό αίμα των ασθενών, οι οποίοι έλαβαν placebo έγχυση, μετρήθηκε στο αιματολογικό εργαστήριο του «Κωνσταντοπούλειου» Γ.Ν. Ν. Ιωνίας και βρέθηκε ότι περιείχε, κατά μέσο όρο, 2,6 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση αιμοπεταλίων από τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων που υπολογίστηκε στη γενική αίματος των αντίστοιχων ασθενών (baseline). Αντιθέτως, οι συγκεντρώσεις των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων στο διάλυμα PRP ήταν από πολύ χαμηλές έως σχεδόν ανύπαρκτες.

10.2 Power Analysis και συγκρισιμότητα των δυο ομάδων στα αρχικά χαρακτηριστικά

Η τελική power analysis της μελέτης (Gpower computer program, Faul & Erdfelder) ήταν 83%. Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων (πίνακας 3) όσον αφορά τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους, όπως την ηλικία, την αρχική Delta CSA, VAS, Q-DASH (t-test, mean, standard deviation, standard error mean), το φύλο, επικρατές ή μη-επικρατές χέρι, εργαζόμενοι «λευκού ή μπλε κολάρου» (white- and blue-collar workers), θετικό σημείο Tinel, θετικό σημείο Phalen, ψηλαφητική ατροφία θέναρος,

δεξί-αριστερό χέρι (X^2 , chi-square test).

Group Statistics

	GROUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
AGE	0	24	57,17	16,137	3,294
	1	26	60,46	14,390	2,822
QDASHpr	0	24	42,0833	20,63538	4,21218
	1	26	48,1538	25,49148	4,99929
VAS prior	0	24	53,96	27,858	5,686
	1	26	67,88	29,195	5,726
DCSA prior	0	24	,051667	,0359549	,0073393
	1	26	,057308	,0287830	,0056448

No statistical difference between the 2 groups (t-test) before the treatment

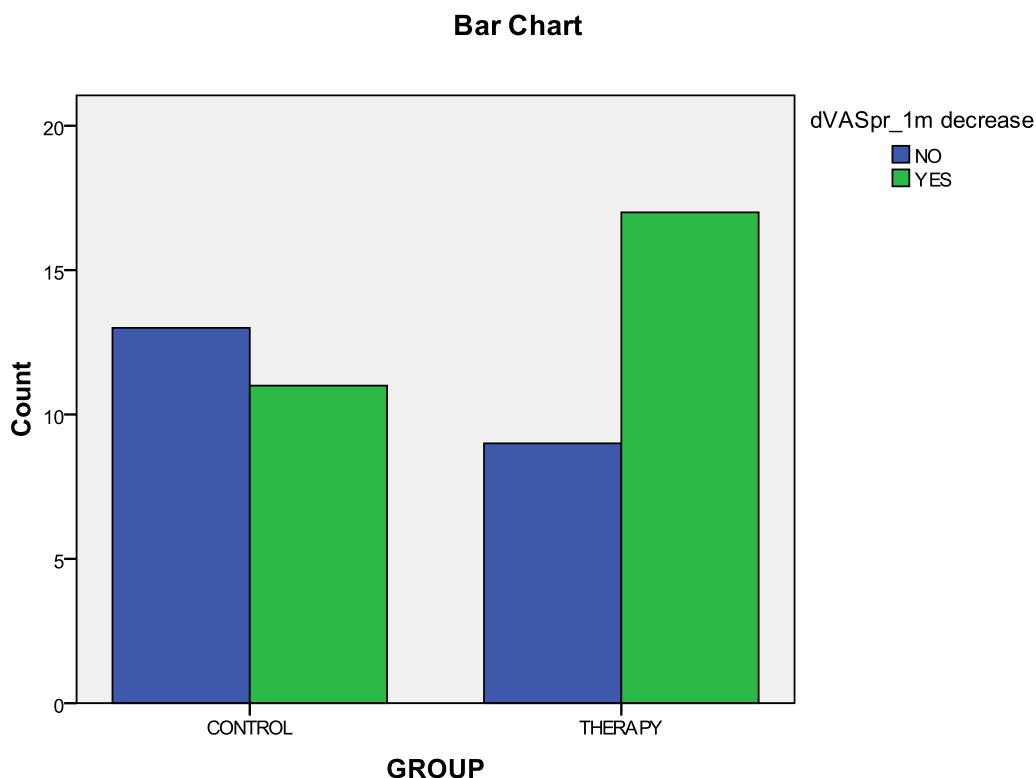
Πίνακας 3: Δημοσιευμένος πίνακας από τη μελέτη μας στο διεθνές περιοδικό Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. Με τη χρήση του t-test δεν

παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων (0:ομάδα Α, 1:ομάδα Β) στα αρχικά χαρακτηριστικά τους.

10.3 Πρώιμα Αποτελέσματα

Στο τέλος του 1^{ου} μήνα δεν παρατηρήθηκαν στατικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά επιτυχίας μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,271$, X^2 , διάγραμμα 1), όσον αφορά το πρώτο κύριο κριτήριο (υψηλότερη του 25% βελτίωση στο ατομικό Q-DASH score, σε σχέση με το αρχικό). Επιπλέον, ούτε και σε σχέση με το δεύτερο κύριο κριτήριο επιτυχίας (MCID υψηλότερη των 8 μονάδων) βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,258$, X^2).

Σχετικά με το μέσο VAS (100/100), όταν χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία X^2 , δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας ($P=0,164$, X^2). Αντιθέτως, όταν επιλέξαμε να συγκρίνουμε τη μέση διαφορά ανά ομάδα μεταξύ της αρχικής VAS 100/100 και της πρώιμης (στις 4 εβδομάδες) VAS 100/100, κάνοντας χρήση του t-test, διαπιστώσαμε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,003$, t-test). Συγκεκριμένα, μετά από 4 εβδομάδες παρακολούθησης η ομάδα Α εμφάνισε μέση μείωση του VAS 100/100: 35,2/100 (SD:34,3), ενώ η ομάδα Β είχε μέση μείωση 10,6/100 (SD:18,1).



Διάγραμμα :Πρώιμα Αποτελέσματα: Χωρίς στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων Α και Β, όσον αφορά τους ασθενείς που εμφάνισαν μειωμένο VAS score (πράσινο χρώμα), σε σχέση με το αρχικό, μετά από 4 εβδομάδες παρακολούθησης .

10.4 Τελικά αποτελέσματα

10.4.1 Το πρώτο κύριο κριτήριο επιτυχίας της θεραπείας (Q-DASH βελτίωση άνω του 25%)

Στο τελικό σημείο του follow-up μας (12 εβδομάδες) το ποσοστό επιτυχίας μεταξύ των δυο ομάδων βρέθηκε να διαφέρει στατιστικά σημαντικά ($p=0,011$, X^2), όσον αφορά το πρώτο κύριο κριτήριο. Συγκρίνοντας το αρχικό Q-DASH score με το τελικό (12 εβδομάδες), οι 20 εκ των 26 ασθενών της ομάδας Α εμφάνισαν βελτίωση μεγαλύτερη του ποσοστού 25% (ικανοποίηση πρώτου κριτηρίου επιτυχίας). Έτσι, το

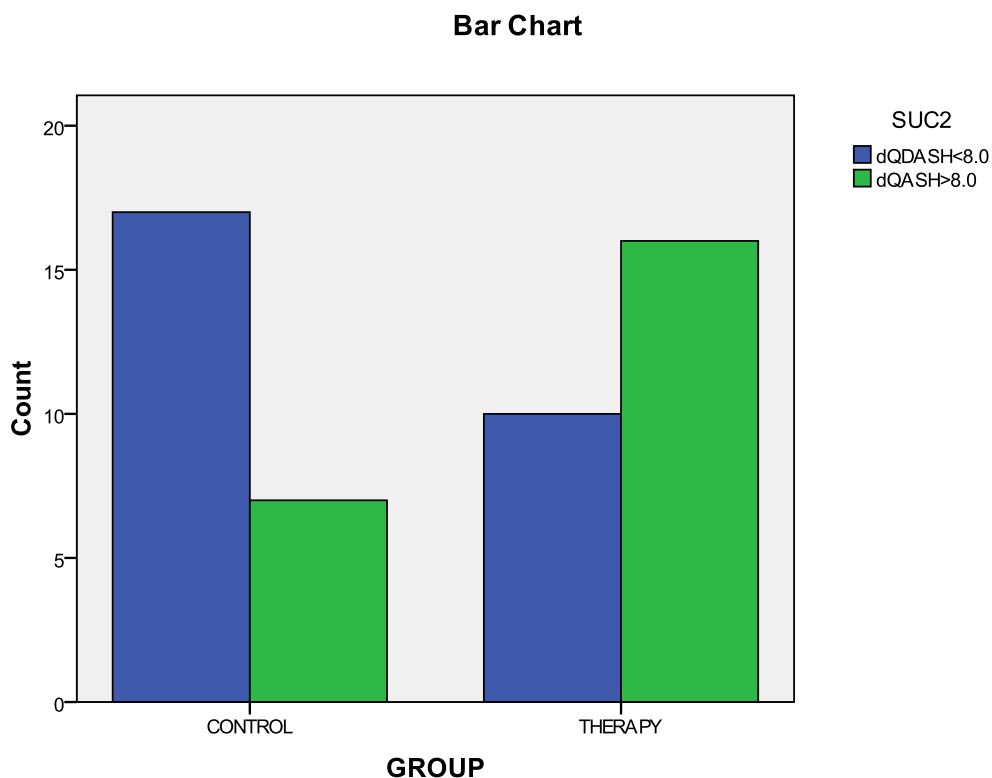
76,9% των ασθενών της ομάδας Α (PRP) είχαν επιτυχημένη θεραπεία (πίνακας 4). Αντίθετα, μόλις το 33,3% (8 εκ των 24) των ασθενών της ομάδας Β (placebo) ικανοποιούσε το πρώτο κύριο κριτήριο επιτυχίας της θεραπείας (πίνακας 4).

		SUCCESS (Q-DASH decrease>25%)		Total
		NO	YES	
GROUP	CONTROL	16	8	24
	TREATED	6	20	26
Total		22	28	50

Πίνακας 4: Σύμφωνα με το πρώτο κριτήριο επιτυχίας της θεραπείας (βελτίωση άνω του 25% στο τελικό Q-DASH score), η ομάδα PRP διέφερε σε βαθμό στατιστικό σημαντικό από την ομάδα placebo.

10.4.2 Δεύτερο κύριο κριτήριο επιτυχίας της θεραπείας (MCID>8)

Ακόμη, 17 από τους 26 ασθενείς (65%) της ομάδας PRP (Α) είχαν τελική μείωση στο Q-DASH score άνω των 8 μονάδων σε σχέση με την αρχική, ενώ μόλις 5 εκ των 24 ασθενών (20,8%) της ομάδας Β (placebo) παρουσίασε τη μείωση αυτή, ώστε να πληροί το δεύτερο κύριο κριτήριο επιτυχίας (MCID, διάγραμμα 2). Η διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων ήταν και εδώ στατιστικά σημαντική ($p=0,022$, X^2).

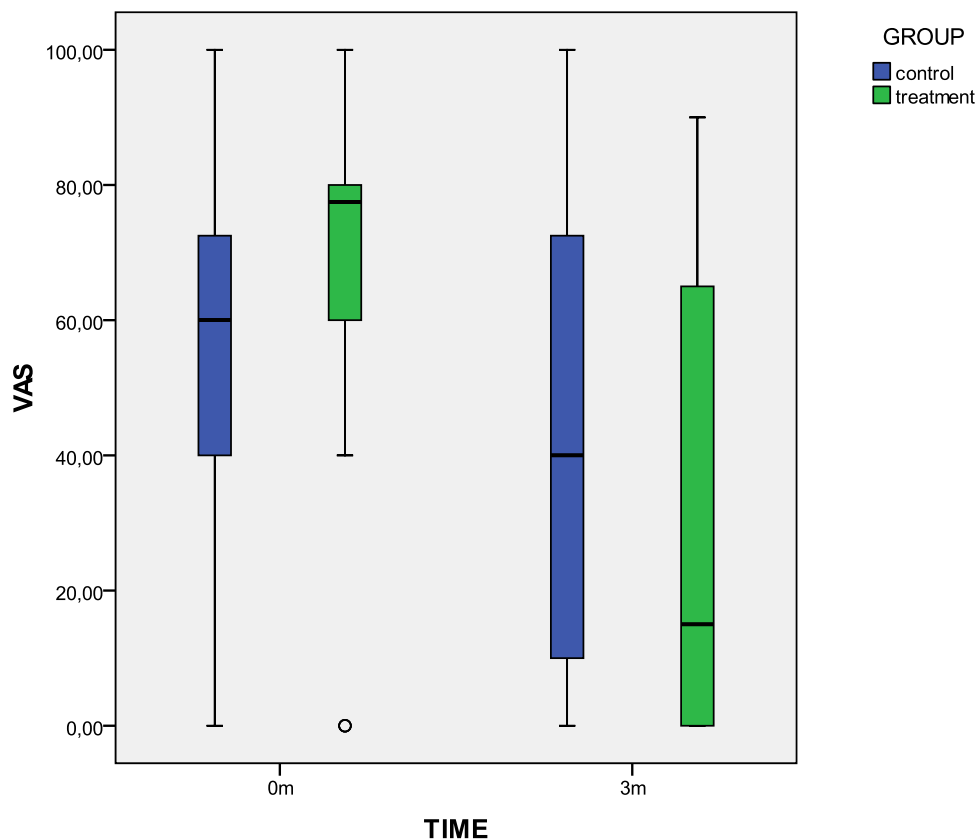


Διάγραμμα 2: Σύμφωνα με το δεύτερο κριτήριο επιτυχίας (MCID > 8 μονάδες στο τελικό μέσο Q-DASH score) της θεραπείας, η ομάδα PRP διέφερε έναντι της ομάδας placebo, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

10.4.3 Το μέσο VAS 0-100/100 ως δευτερεύον κριτήριο επιτυχίας της θεραπείας

Όταν επιλέξαμε να συγκρίνουμε τη μέση διαφορά ανά ομάδα μεταξύ της αρχικής VAS 100/100 και της τελικής, κάνοντας χρήση του t-test και όχι του χ^2 , βρήκαμε ότι η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,02$, t-test). Έτσι, υπολογίστηκε ότι η μέση μείωση στην ομάδα A ήταν 39,4/100 (SD:37,9), ενώ στην ομάδα B ήταν 11/100 (SD:20,2). Διαπιστώσαμε δηλαδή ότι η VAS, όταν έγινε χρήση του t-test, επιβεβαίωσε τα κύρια κριτήρια επιτυχίας της μελέτης μας, που αφορούσαν το Q-DASH score.

Αντιθέτως, όταν επιστρατεύθηκε η χ^2 δοκιμασία για τη στατιστική ανάλυση, παρατηρήθηκε ότι παρά τη μεγάλη βελτίωση του μέσου VAS 100/100 της ομάδας Α στις 12 εβδομάδες, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,09$, χ^2) σε σύγκριση με το μέσο VAS 100/100 της ομάδας Β (διάγραμμα 3).



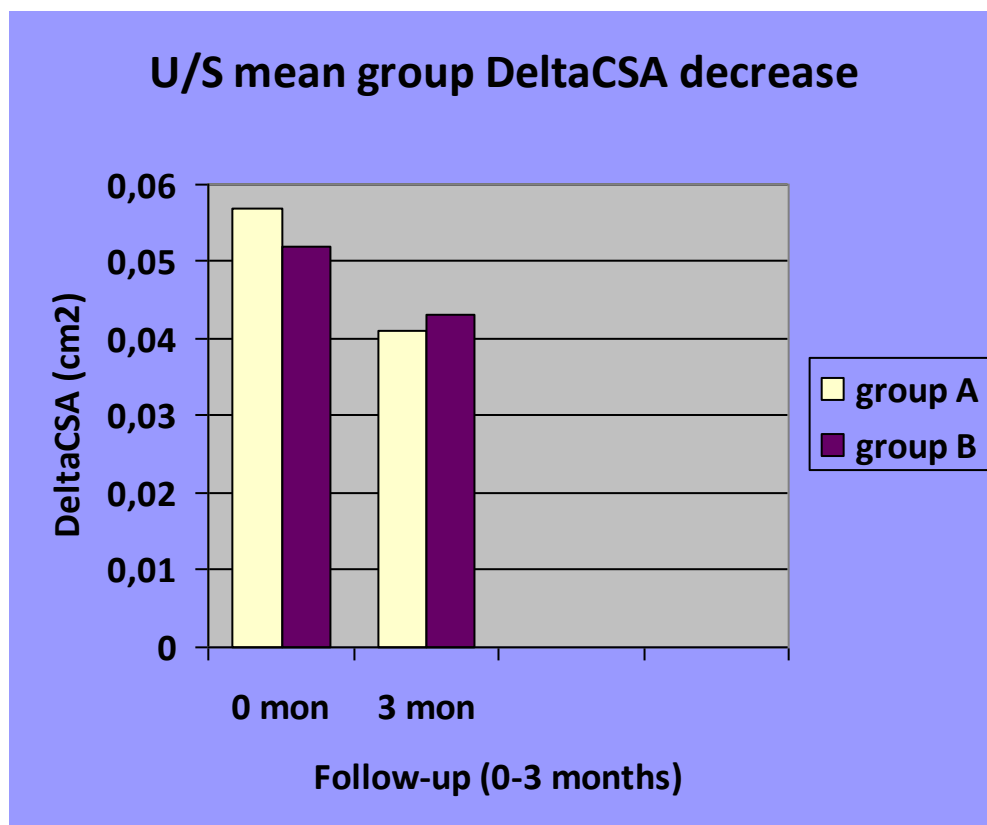
Διάγραμμα 3: Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τελικών μέσων VAS scores των δυο ομάδων (πράσινο χρώμα).

10.4.4 Η υπερηχογραφική Delta CSA ως δευτερεύον κριτήριο επιτυχίας της θεραπείας

Η μέση υπερηχογραφική διαφορά Delta CSA των ασθενών της

ομάδας A (PRP) πριν την έγχυση υπολογίστηκε σε 0,057 cm² (standard deviation [SD]: 0,028, διάγραμμα 4). Στο τελικό σημείο της παρακολούθησης (12 εβδομάδες) παρατηρήσαμε μια μέση μείωση κατά σχεδόν 30% στην υπερηχογραφική διαφορά Delta CSA, σε σύγκριση με την αρχική τιμή της (τελική τιμή μέσης Delta CSA:0,041 cm², SD: 0,019).

Οι ασθενείς της ομάδας B, από μια αρχική μέση Delta CSA:0,052 cm² (SD:0,035), κατέληξαν να έχουν τελική τιμή Delta CSA:0,043 cm² (SD:0,015). Σαν αποτέλεσμα, η μείωση στην μέση Delta CSA των ασθενών της ομάδας B (control group) κατά το πέρας του follow-up υπολογίστηκε στο 17,31%. Η διαφορά αυτή ήταν μικρότερη από ότι αυτή που βρέθηκε στην ομάδα A, αλλά όχι τόσο ώστε να κριθεί στατιστικά σημαντική ($p=0,132$, t-test) (διάγραμμα 4).



Διάγραμμα 4: Αρχικά (στήλες στα αριστερά) και τελικά (στήλες στα δεξιά) μέσα Delta CSA scores μεταξύ της ομάδας A (λευκό χρώμα) και της ομάδας B (μωβ χρώμα).

Περαιτέρω, 15 από τους 26 ασθενείς της ομάδας Α (57% των ασθενών της ομάδας Α) εμφάνισαν μείωση της τελικής ατομικής τους διαφοράς Delta CSA σε σύγκριση με την αρχική υπερηχογραφική διαφορά Delta CSA. Αντιθέτως, μόλις 7 εκ των 24 ασθενών της ομάδας Β (29% των ασθενών της ομάδας Β) είχαν μείωση της ατομικής τους Delta CSA στον υπέρηχο του τελικού follow-up τους. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,04$, X^2).

Επιπροσθέτως, βρήκαμε ότι 8 από τους 26 ασθενείς της ομάδας Α (30,7% των ασθενών της ομάδας Α) δεν είχαν απλά μια βελτίωση (μείωση) στην τελική ατομική Delta CSA τους, σε σύγκριση με την αρχική τιμή, αλλά δε μπορούσε πλέον καν να διαγνωστεί ΣΚΣ υπερηχογραφικά, καθώς η Delta CSA τους ήταν μεταξύ της τιμής του 0 και του $0,02 \text{ cm}^2$ (301). Την ίδια στιγμή, μόνο 2 εκ των 24 ασθενών της ομάδας Β (8,3% των ασθενών της ομάδας Β) είχαν τέτοια μείωση στην ατομική Delta CSA κατά τον τελικό υπερηχογραφικό έλεγχο (12 εβδομάδες). Η διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων και με βάση αυτή τη μεταβλητή κρίθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0,048$, X^2).

11.Συζήτηση (Discussion)

Τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, συγκριτικής, κλινικής μελέτης που μόλις παρουσιάστηκαν, δείχνουν ότι η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση PRP έχει θετική επίδραση σε ασθενείς με ήπιο έως μετρίου βαθμού ΣΚΣ.

Το ΣΚΣ φαίνεται ότι είναι μια πάθηση που επιδεινώνεται προοδευτικά, ενώ μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε μόνιμη νευρική βλάβη. Παραμένει άγνωστο το κατά πόσο η συντηρητική θεραπεία μπορεί να προλάβει την επιδείνωση αυτή. Όμως, ακόμη και μετά από χειρουργική απελευθέρωση, υποστηρίζεται ότι σε ορισμένες περιπτώσεις το ΣΚΣ μπορεί να επανεμφανιστεί (500).

Όσον αφορά τις μέχρι τώρα υπάρχουσες συντηρητικές λύσεις, μια μελέτη από τους Incebiyik et al. (501) έδειξε ότι οι ασθενείς που έπασχαν

από ήπιο έως μετρίου βαθμού ΣΚΣ μπορούσαν να αποκομίσουν σημαντικά βραχυπρόθεσμα οφέλη από τη θεραπεία με short-wave diathermy (SWD), συμπεριλαμβανομένης της ύφεσης των κλινικών συμπτωμάτων και τη βελτίωσης της λειτουργικότητας. Παρόλα αυτά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της εν λόγω θεραπείας παραμένουν υπό αμφισβήτηση (502).

Οι εγχύσεις κορτικοστεροειδών φαίνεται ότι, βραχυπρόθεσμα, βελτιώνουν τα κλινικά συμπτώματα (425). Εντούτοις, δεν προσφέρουν μόνιμη ύφεση, καθώς η ασθένεια υποτροπιάζει μεσοπρόθεσμα (425). Οι Lyon et al. (503) απέδειξαν ότι οι εγχύσεις κορτικοστεροειδών ναι μεν ελαττώνουν τα συμπτώματα του ΣΚΣ πιο αποτελεσματικά από τη placebo θεραπεία και τη συστηματική λήψη κορτικοστεροειδών, αλλά ταυτόχρονα δεν υπερτερούν έναντι των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή της εφαρμογής νυχτερινών ναρθίκων (αποτελέσματα 12 εβδομάδων follow-up).

Από την πλευρά τους, οι νυχτερινοί πηχεοκαρπικοί νάρθηκες, σε ουδέτερη θέση ή ελαφρά υπερέκταση του καρπού, συγκεντρώνουν κάποιες ενδείξεις αποτελεσματικότητας στη θεραπεία του ΣΚΣ (175). Παρόλα αυτά, σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (504), η οποία συμπεριλάμβανε 19 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, με 1190 συμμετέχοντες, η εφαρμογή νυχτερινών ναρθίκων ίσως να υπερέχει της μη θεραπείας στους ασθενείς με ΣΚΣ, αλλά δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για να υποστηριχτεί η υπεροχή της έναντι των άλλων συντηρητικών μέσων.

Περνώντας στις εναλλακτικές μορφές θεραπείας, φαίνεται ότι η γιόγκα και οι τεχνικές κινητοποίησης των καρπιαίων οστών (carpal bone mobilization techniques) ίσως έχουν κάποια μικρή θετική επίδραση, βραχυπρόθεσμα (178). Αντίθετα, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα σαφής επιστημονική ένδειξη υπέρ ενός εξειδικευμένου προγράμματος ασκήσεων διατάσεων-ενδυνάμωσης για την αντιμετώπιση του ΣΚΣ (502). Οι τοπικές μαλάξεις (massage) και οι τεχνικές κινητοποίησης του μέσου νεύρου (nerve gliding techniques) δεν προσφέρουν αποδεδειγμένο κλινικό όφελος (502). Τέλος, όσον αφορά το βελονισμό, μια διπλή-τυφλή συγκριτική μελέτη έδειξε ότι δεν είναι ανώτερος του placebo βελονισμού σε ασθενείς με ήπιο έως μετρίου βαθμού ΣΚΣ (505).

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα διουρητικά και η πυριδοξίνη (βιταμίνη B6) έχουν δοκιμαστεί και έχουν αποτύχει να

φανούν ανώτερα της placebo θεραπείας στους συγκεκριμένους ασθενείς (506). Οι περισσότερες συντηρητικές θεραπείες προσφέρουν βραχυπρόθεσμη ανακούφιση από τα συμπτώματα, χωρίς επαρκείς ενδείξεις μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας. Συνολικά, μέχρι τώρα, η συντηρητική αγωγή θεωρείται ότι μπορεί να αποτελέσει μόνιμη θεραπευτική λύση μόνον σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με ΣΚΣ (506).

Σε αντίθεση με τις ποικίλες μεθόδους που μόλις προαναφέρθηκαν, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις από *in vivo* και *in vitro* μελέτες που υποστηρίζουν τη θετική νευροτροφική επίδραση του αυτόλογου διαλύματος PRP στις περιφερικές νευροπάθειες (433-437, 465). Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι το PRP περιέχει πλήθος αυτογενών νευροτροφικών παραγόντων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται οι basic fibroblast growth factor, transforming growth factor, platelet-derived growth factor, and epidermal growth factor.

Σύμφωνα με τους Allampallam et al. (436), η θεραπεία με αυτούς τους αυξητικούς παράγοντες μπορεί να οδηγήσει στις ακόλουθες αντιδράσεις στα κύτταρα του εγκεφαλίου συνδέσμου ασθενών με ΣΚΣ σε σύγκριση με αυτά των υγιών: (1) υψηλότερη μιτογόνο δράση των κυττάρων των ασθενών με ΣΚΣ, (2) διέγερση της παραγωγής κολλαγόνου τύπου III και μείωση της παραγωγής κολλαγόνου τύπου I στα κύτταρα του παθολογικού εγκεφαλίου συνδέσμου και (3) μεγαλύτερη παραγωγή alpha 2 (I) κολλαγόνου από ότι alpha 1 (I).

Η μελέτη αυτή (436) κατέληξε ότι τα κύτταρα του εγκεφαλίου συνδέσμου των ασθενών με ΣΚΣ τροποποιήθηκαν προς το φυσιολογικό μετά την έγχυση του PRP. Συνεπώς, ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που προκαλεί την κλινική εικόνα του ΣΚΣ, ο οποίος είναι η παγίδευση και η συμπίεση του μέσου νεύρου μέσα στον καρπιαίο σωλήνα εξαιτίας της πάχυνσης του παθολογικού εγκεφαλίου συνδέσμου (507), τροποποιήθηκε μέσω αυτών ακριβώς των αυξητικών παραγόντων που περιέχονται στο PRP (436).

Η μοναδική δημοσιευμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η οποία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της εν λόγω διδακτορικής διατριβής (465), έδειξε ότι το PRP ίσως έχει θετική επίδραση σε ποικίλες περιφερικές νευροπάθειες. Συγκεκριμένα, βρήκαμε μια προοπτική κλινική μελέτη Level I, που αφορούσε ασθενείς με νόσο Hansen (435), 2 case series (468, 469) και 2 case reports (466, 467). Οι μελέτες αυτές

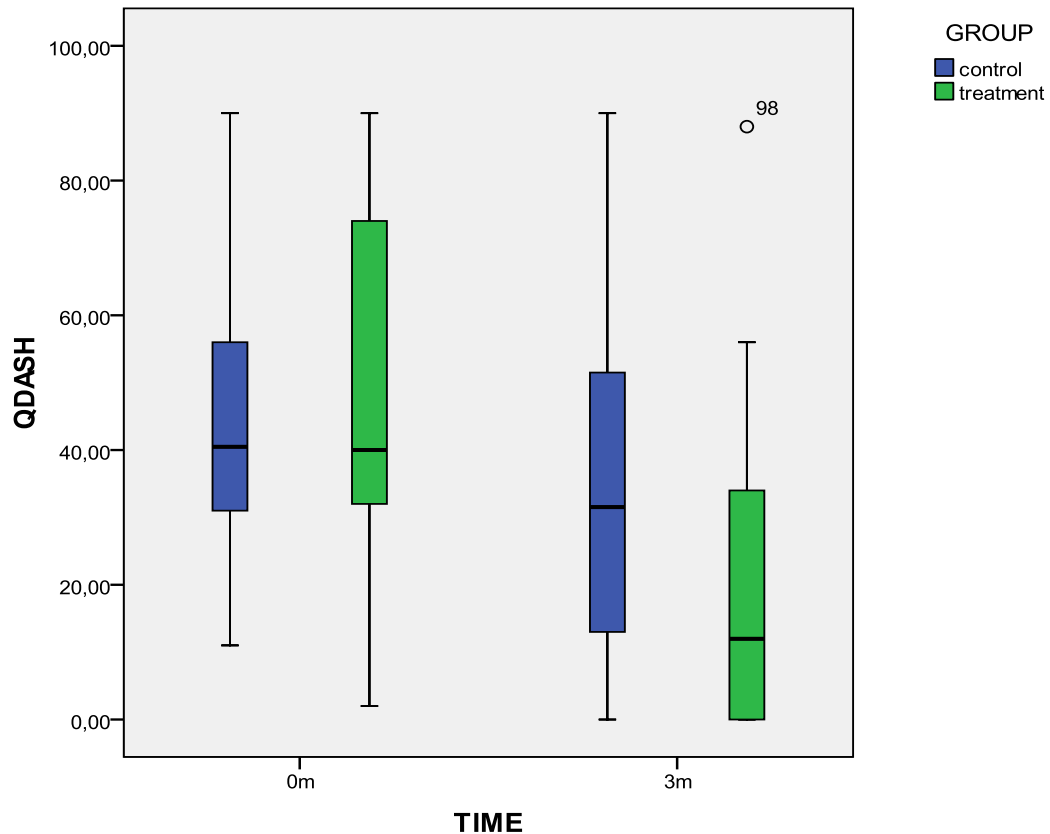
ανέφεραν θετικά θεραπευτικά αποτελέσματα με την έγχυση PRP. Συγχρόνως, επιχειρηματολόγησαν υπέρ της ανάγκης μελλοντικής πραγματοποίησης επιπλέον μελετών, όσον αφορά την κλινική χρήση του PRP στις περιφερικές νευροπάθειες (465).

Αρχικά, για το σκοπό αυτό, συντάξαμε και δημοσιεύσαμε μια μικρή, πιλοτική, μη συγκριτική, κλινική μελέτη (361), η οποία παρουσίασε πολύ ενθαρρυντικά μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα. Η μελέτη αυτή διαπραγματεύτηκε την πειραματική θεραπεία μιας υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενης έγχυσης PRP σε ασθενείς που έπασχαν από εμμένον ΣΚΣ. Μάλιστα, ήταν η πρώτη κλινική έρευνα που δημοσιεύθηκε πάνω σε αυτό το αντικείμενο, διεθνώς. Στηριζόμενοι στα αποτελέσματα και τα διδάγματα της συγκεκριμένης πιλοτικής μελέτης (που πραγματοποιήθηκε ως τμήμα της διδακτορικής διατριβής), σχεδιάσαμε και διεκπεραιώσαμε την παρούσα πειραματική έρευνα, η οποία υπήρξε η πρώτη προοπτική, κλινική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, συγκριτική μελέτη, που συνέκρινε PRP-θεραπευόμενους-ασθενείς με ομάδα placebo.

Η τελική power analysis ήταν 83%, γεγονός που ισχυροποίησε στατιστικά την αξία των αποτελεσμάτων μας. Οι δυο ομάδες (Α και Β) βρέθηκαν συγκρίσιμες, χωρίς στατιστικές διαφορές στα επιμέρους χαρακτηριστικά τους.

Βραχυπρόθεσμα (στις 4 εβδομάδες), δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων, όσον αφορά τα κύρια κριτήρια επιτυχίας της θεραπείας. Έτσι, θεωρήθηκε ότι η έγχυση PRP δεν οδηγεί σε απτά κλινικά αποτελέσματα εντός του πρώτου μήνα.

Αντίθετα, η διαφορά στις τελικές μετρήσεις (12 εβδομάδες) του Q-DASH score μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική (διάγραμμα 5).



Διάγραμμα 5: Αρχικά (μπάρες στα αριστερά) και τελικά (μπάρες στα δεξιά) μέσα Q-DASH scores μεταξύ της ομάδας PRP (πράσινο χρώμα) και της ομάδας placebo (μπλε χρώμα).

Αναλυτικότερα, αποκαλύφθηκε ότι η έγχυση PRP είχε σημαντική θεραπευτική επίδραση στους ασθενείς που έπασχαν από ΣΚΣ. Στο τέλος της follow-up παρακολούθησης, το 77% περίπου των ασθενών της ομάδας PRP (A) εμφάνισαν βελτίωση άνω του 25% στο Q-DASH score τους. Στο ίδιο χρονικό σημείο, μόλις 1 στους 3 (33%) ασθενείς της ομάδας placebo (B) καταγράφηκαν με αυτήν τη βελτίωση. Έτσι, επιβεβαιώθηκε η υπόθεση της μελέτης μας για τη θετική επίδραση του PRP, βάσει του πρώτου κύριου κριτηρίου επιτυχίας της θεραπείας.

Υποστηρίζοντας περαιτέρω το συμπέρασμά μας, βρήκαμε ότι το 65% των ασθενών της ομάδας PRP είχε μείωση άνω των 8 μονάδων στο τελικό Q-DASH score τους, ενώ μόλις 1 στους 5 ασθενείς (20,8%) της ομάδας placebo είχε αντίστοιχη μείωση. Σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες χρήσης του Q-DASH score (<http://www.dash.iwh.on.ca/faq>: the

official up-to-date Q-DASH Outcome Measure guidelines), μια αλλαγή στο τελικό Q-DASH score, η οποία ξεπερνά τις 8 μονάδες σε σχέση με το προθεραπευτικό score, αποτελεί το πιο ακριβές κριτήριο για τη διάκριση μεταξύ βελτιωμένων και σταθερών ασθενών. Συγκρίνοντας τις MCID των δυο ομάδων βρέθηκε και πάλι στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της ομάδας PRP. Κατά αυτόν τον τρόπο επιβεβαιώθηκε εκ νέου, και με τη χρήση του δεύτερου κύριου κριτηρίου επιτυχίας που θέσαμε, η υπόθεση της μελέτης μας.

Περνώντας στα δευτερεύοντα κριτήρια επιτυχίας της πειραματικής θεραπείας, αποδείχτηκε -μέσω της στατιστικής μεθόδου υπολογισμού του t-test- ότι η μέση VAS 100/100 των ασθενών της ομάδας PRP(A) ήταν μειωμένη σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, έναντι της αντίστοιχης μέσης τιμής των ασθενών της ομάδας placebo (B). Αντιθέτως, όταν έγινε χρήση της στατιστικής δοκιμασίας χ^2 , η στατιστική τιμή των προηγούμενων μέσων τιμών της VAS 100/100 ήταν μη σημαντική.

Περαιτέρω, παρόλο που χρησιμοποιήθηκε ο ηλεκτρομυογραφικός έλεγχος για την αρχική -προ θεραπείας- αξιολόγηση και σταδιοποίηση των ασθενών, σε πάσχοντες από ήπιο, μέτριο ή σοβαρό ΣΚΣ, εντούτοις δεν επιλέχθηκε για την τελική παρακολούθησή τους. Το ΗΜΓ είναι μια υποκειμενική εξέταση με μικρό αλλά σημαντικό αριθμό ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών ευρημάτων (414). Σύμφωνα με τους Yong Seo Koo et al. αυτού του είδους η διαγνωστική εξέταση πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο ως προέκταση του ατομικού αναμνηστικού και των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης, παρά ως το παθογνωμονικό κριτήριο διάγνωσης μιας ειδικής νοσολογικής οντότητας (414).

Επιπλέον, πρόκειται για μια επώδυνη μέθοδο που αναπαράγει τα συμπτώματα του ασθενούς, με αποτέλεσμα συχνά να αρνείται να υποβληθεί για δεύτερη φορά (στο follow-up) σε σύντομο χρονικό διάστημα. Μια τέτοια άρνηση καταγράφηκε σε υψηλό ποσοστό των ασθενών που συμμετείχαν στην πιλοτική μελέτη (361), που προηγήθηκε της τελικής συγκριτικής κλινικής μελέτης μας (484), με συνέπεια να αλλάξουμε το σχεδιασμό της τελευταίας. Έτσι, επιλέχθηκε να αξιολογηθεί η μεταθεραπευτική πορεία των ασθενών με τη χρήση, πρωτίστως, ειδικών κλινικών scores, όπως του Q-DASH και του VAS 0-100/100, και, δευτερευόντως, μέσω της υπερηχογραφικής μέτρησης της διαφοράς των εμβαδών του μέσου νεύρου (Delta CSA).

Ο υπερηχογραφικός υπολογισμός της Delta CSA του νεύρου με τη χρήση του υπέρηχου για την αξιολόγηση των ασθενών με ΣΚΣ, πριν και μετά την έγχυση, ως τμήμα του follow-up ελέγχου, είναι σήμερα μια αναγνωρισμένη μέθοδος. Για να επιβεβαιώσουμε το συμπέρασμα αυτό, ερευνήσαμε και βρήκαμε ένα πλήθος σχετικών μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας, που επιχειρηματολογούν υπέρ της χρήσης της υπερηχογραφικής Delta CSA στη διάγνωση του ΣΚΣ.

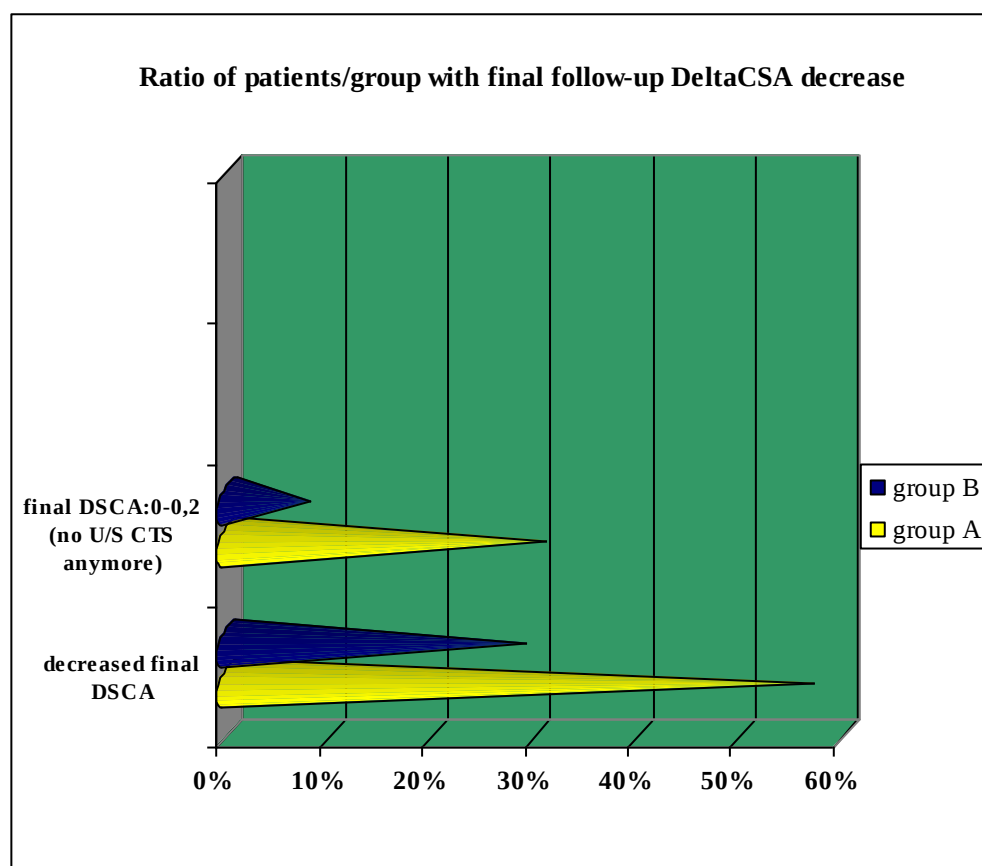
Καταρχήν, ο υπέρηχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση χωροκατακτητικών βλαβών (space-occupying lesions) γύρω ή επί του μέσου νεύρου, να επιβεβαιώσει ενδεχόμενες ανωμαλίες του μέσου νεύρου που μπορεί να είναι διαγνωστικές για ΣΚΣ (508) και να βοηθήσει στην καθοδήγηση των θεραπευτικών περινευρικών εγχύσεων (509).

Σύμφωνα με μια συγκριτική κλινική μελέτη των Leonard et al. (416) αλλά και μια μετα-ανάλυση των Fowler et al. (510), ο διαγνωστικός υπέρηχος μπορεί να εφαρμοστεί με ακρίβεια στη διάγνωση του ιδιοπαθούς ΣΚΣ. Επιπλέον, 4 διαφορετικές μελέτες (281, 301, 511, 512) έδειξαν ότι ο υπέρηχος υψηλών συχνοτήτων θα μπορούσε να καθιερωθεί ως διαγνωστικό εργαλείο ρουτίνας στη διάγνωση του ΣΚΣ.

Έτσι, μια υπερηχογραφική διαφορά Delta CSA άνω των $0,02 \text{ cm}^2$ θα μπορούσε, με ασφάλεια, να χρησιμοποιηθεί ως το κριτήριο ύπαρξης ΣΚΣ (301). Ακόμη παραπάνω, οι Cartwright et al. (513) υποστήριξαν ότι ο υπέρηχος αποτελεί ένα σημαντικό απεικονιστικό μέσο για την παρακολούθηση της πορείας των ασθενών με ΣΚΣ που υποβλήθηκαν σε συντηρητική θεραπεία (μέσω εγχύσεων) και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αυτής της θεραπείας.

Όσον αφορά τα υπερηχογραφικά αποτελέσματα της μελέτης μας, υπολογίστηκε ότι η μέση (mean) Delta CSA των ασθενών της ομάδας PRP (A), στο τέλος της παρακολούθησής τους, ήταν κατά 30% μειωμένη σε σχέση με την αρχική -προ θεραπείας- Delta CSA. Η συγκεκριμένη διαφορά βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με την αντίστοιχη των ασθενών της ομάδας placebo (B). Αυτό, με άλλα λόγια, σημαίνει πως καταγράφηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στο εμβαδό του μέσου νεύρου (επί ΣΚΣ το νεύρο είναι οίδηματώδες και διογκωμένο) μέσα στον καρπιαίο σωλήνα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με έγχυση PRP.

Επιπροσθέτως, λάβαμε υπόψη και το αναγνωρισμένο κριτήριο της $\Delta\text{CSA} > 0,02 \text{ cm}^2$ (301) ως προς την αξιολόγηση της επίδρασης του PRP στο τελικό σημείο του follow-up μας. Παρατηρήσαμε ότι το 30,7% των ασθενών της ομάδας PRP (8 στους 26) εμφάνισαν όχι μόνο μια απλή βελτίωση (μείωση) στην τελική ατομική ΔCSA σε σύγκριση με την αρχική τους, αλλά δε μπορούσε καν να επιβεβαιωθεί πλέον η ύπαρξη ΣΚΣ υπερηχογραφικά, αφού η τελική ατομική ΔCSA μετρήθηκε μεταξύ 0 και $0,02 \text{ cm}^2$ (διάγραμμα 6). Την ίδια στιγμή βρήκαμε μόνο 2 εκ των 24 ασθενών (8,3%) της ομάδας ελέγχου (B) να έχουν αντίστοιχη τιμή στην τελική υπερηχογραφική ΔCSA τους (0 έως $0,02 \text{ cm}^2$). Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν ότι η έγχυση PRP ήταν πιο αποτελεσματική από την έγχυση placebo φαρμάκου στη θεραπεία των ασθενών με ΣΚΣ, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.



Διάγραμμα 6: Πολύ υψηλότερο ποσοστό ασθενών που υποβλήθηκαν σε έγχυση PRP (ομάδα A: μπλε χρώμα) από ότι ασθενών που έλαβαν έγχυση φαρμάκου placebo

(κίτρινο χρώμα) καταγράφηκαν με: α. μειωμένη τελική ατομική τιμή Delta-CSA και β. τελική Delta CSA τόσο χαμηλή που δε μπορούσε να θεωρηθεί ότι έχουν πλέον ΣΚΣ.

12. Περιορισμοί της μελέτης (Limitations)

Ένα αδύναμο σημείο της παρούσας μελέτης ήταν το σχετικά υψηλό ποσοστό ασθενών (33%) της ομάδας placebo (B) που εμφάνισαν κλινική βελτίωση μετά από 12 εβδομάδες. Το αποτέλεσμα αυτό μας οδήγησε να υποθέσουμε ότι ένα μέρος του θεραπευτικού αποτελέσματος που καταγράψαμε στην ομάδα PRP (A) ίσως τελικά να οφείλεται: α. στον επιτυχημένο, υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενο, μηχανικό υδροδιαχωρισμό (mechanical hydrodissection) του μέσου νεύρου, ανεξάρτητα από τη βιοχημική σύσταση της εγχέομενης ουσίας (PRP ή placebo) ή β. στον, συχνά υποτιμημένο, ψυχολογικό παράγοντα του φαινομένου placebo (placebo effect) στους εν λόγω ασθενείς.

Επιπλέον, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε ορισμένες δευτερεύουσες μεταβλητές, όπως το VAS 100/100, όταν έγινε χρήση της στατιστικής δοκιμασίας X^2 (σε αντίθεση με το t-test που είχε στατιστικά σημαντική διαφορά).

Ακόμη, ο υπέρηχος (με το διαγνωστικό κριτήριο της Delta CSA) δεν έχει καθιερωθεί -μέχρι σήμερα- ως εξέταση ρουτίνας για το follow-up των ασθενών με ΣΚΣ (σε αντίθεση με τη διάγνωση του ΣΚΣ, που, όπως αναφέρθηκε, θεωρείται ακριβής μέθοδος εξέτασης). Για αυτόν το λόγο χρησιμοποιήσαμε την Delta CSA μόνο ως δευτερεύον κριτήριο επιτυχίας της θεραπείας και δε στηρίξαμε τα συμπεράσματά μας σε αυτήν.

13. Συμπεράσματα

- Αποδείχτηκε ότι η υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση PRP έχει θετικά μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα στην κλινική εικόνα ασθενών με εμμένον -ήπιο έως μετρίου βαθμού- ΣΚΣ. Φαίνεται ότι κάποιο ρόλο σε αυτό παίζει και η -ταυτόχρονη με την έγχυση- διενέργεια μηχανικής υδρονευρόλυσης, ανεξαρτήτως από τη σύσταση του εγχεόμενου υγρού.
- Αντιθέτως, βραχυπρόθεσμα, η έγχυση PRP δεν έδειξε να υπερέχει έναντι του placebo φαρμάκου.
- Η έγχυση PRP στον καρπιαίο σωλήνα αποδείχτηκε καλά ανεκτή και χωρίς σοβαρές παρενέργειες.
- Η χρήση υπερηχογραφικής καθοδήγησης κατά την έγχυση ήταν απόλυτα ακριβής, ενώ εκμηδένισε δυνητικούς ιατρογενείς τραυματισμούς «ευγενών» μορίων που έχουν περιγραφεί με την «τυφλή» ενδοκαναλική έγχυση.
- Αναγνωρίστηκε βιβλιογραφικά η διεθνής τάση για καθιέρωση του υπερήχου ως εξέτασης πρώτης γραμμής στη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με ΣΚΣ. Η μέτρηση του εμβαδού του μέσου νεύρου (cross sectional area, CSA) σε διάφορα ύψη κατά μήκος του αντιβραχίου και της πηγεοκαρπικής αποτελεί το πιο ευαίσθητο υπερηχογραφικό κριτήριο διάγνωσης ΣΚΣ.
- Η διενέργεια υπερήχου για την απεικόνιση του μέσου νεύρου αποδείχτηκε μια γρήγορη, εύκολη, ανώδυνη και ακριβής εξέταση για τη διάγνωση του ΣΚΣ.
- Προτείνεται η διενέργεια περαιτέρω κλινικών και εργαστηριακών μελετών για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων μας και την αποσαφήνιση του μηχανισμού δράσης του PRP στο νευρικό ιστό.

ΑΝΤΙ ΕΠΙΛΟΓΟΥ

Τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, μετά τη δημοσίευσή τους στα διεθνή περιοδικά και την κοινώνησή τους στα διεθνή συνέδρια, οδήγησαν στη γέννηση νέων ερευνών στο πεδίο αυτό. Σταχυολογώντας την τωρινή διεθνή βιβλιογραφία, διαπιστώνουμε την ύπαρξη 3 ακόμη κλινικών μελετών (514, 515, 516) γύρω από το ίδιο, περίπου, αντικείμενο, οι οποίες, όμως, δημοσιεύθηκαν μετά τη δημοσίευση και των 3 δικών μας άρθρων (που υποστήριξαν την παρούσα διατριβή) (361, 465, 484).

Η ομάδα των Wu et al. (514) δημοσίευσε το Δεκέμβριο του 2017, μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, μονή-τυφλή, συγκριτική, κλινική μελέτη (RCT), που συνέκρινε τα κλινικά αποτελέσματα της έγχυσης PRP με την εφαρμογή νυχτερινού νάρθηκα, σε ασθενείς με ΣΚΣ. Στη μελέτη τους συμπεριλήφθηκαν 60 ασθενείς με ήπιο έως μετρίου βαθμού ΣΚΣ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες των 30 ασθενών (ομάδα PRP και ομάδα ελέγχου). Στην ομάδα PRP οι ασθενείς έλαβαν μια υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση PRP, ενώ στην ομάδα ελέγχου οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με την εφαρμογή νυχτερινού νάρθηκα.

Ως κύριο κριτήριο επιτυχίας τέθηκε η κλίμακα VAS, ενώ δευτερεύοντα κριτήρια ήταν το Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire (BCTQ) score, η cross-sectional area (CSA) του μέσου νεύρου και άλλα. Η αξιολόγηση έγινε στους 1, 3 και 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Η ομάδα PRP εμφάνισε στατιστικά σημαντική βελτίωση (μείωση) του VAS score, του BCTQ score και της CSA του μέσου νεύρου, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου ($p < 0,05$). Έτσι, οι Wu et al. (514) έδειξαν ότι το PRP είναι μια ασφαλής θεραπευτική λύση που ανακουφίζει από τον πόνο και βελτιώνει τη λειτουργικότητα των ασθενών με ΣΚΣ. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με τα δικά μας δημοσιευμένα αποτελέσματα (484), με τη διαφορά όμως, ότι στη δική μας μελέτη συγκρίναμε τους ασθενείς που έλαβαν έγχυση PRP με άλλους που έλαβαν placebo έγχυση. Έτσι, μπορέσαμε να έχουμε μια διπλή-τυφλή μελέτη (στο επίπεδο των αποτελεσμάτων), σε αντίθεση με αυτήν των Wu et al. (514), η οποία ήταν μονή-τυφλή.

Περαιτέρω, οι Uzun et al. (515), σε μια συγκριτική, προοπτική, κλινική μελέτη που δημοσιεύτηκε τον Οκτώβρη του 2017 στο Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery, συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του PRP με εκείνη της κορτιζόνης. Συνολικά, 40 ασθενείς με ήπιο ΣΚΣ χωρίστηκαν σε 2 ομάδες των 20 ατόμων. Η πρώτη ομάδα έλαβε περινευρικές εγχύσεις PRP, ενώ η δεύτερη ομάδα υποβλήθηκε σε εγχύσεις κορτικοστεροειδών. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στους 3 και 6 μήνες, με τη χρήση του BCTQ και με ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο.

Παρόλο που η περιφερική κινητική λανθάνουσα περίοδος δεν άλλαξε στις δυο ομάδες, κατά την περίοδο του follow-up καταγράφηκαν βελτιώσεις στην αισθητική ταχύτητα αγωγής σε αμφότερες εξ αυτών. Αυτές οι ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Όσον αφορά το BCTQ, τόσο η κλίμακα βαρύτητας των συμπτωμάτων όσο και το score λειτουργικής ικανότητας της ομάδας PRP, ήταν καλύτερα από αυτά της ομάδας κορτιζόνης, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (στους 3 μήνες παρακολούθησης).

Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι οι εγχύσεις PRP θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη συμπτωματική ανακούφιση ασθενών με ήπιο ΣΚΣ (515), κάτι που και πάλι επιβεβαιώνει τα δικά μας αποτελέσματα (361, 484). Σε σύγκριση με τη μελέτη αυτή, η δική μας (484) χρησιμοποίησε ελαφρώς μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και ομάδα placebo αντί για ομάδα κορτιζόνης, ως control group.

Τέλος, οι Kuo et al. (516) δημοσίευσαν τον Οκτώβρη του 2017 στο Journal of Clinical Neuroscience μια μελέτη περίπτωσης (case report). Οι ερευνητές εφάρμοσαν περινευρικές εγχύσεις PRP σε έναν ασθενή που έπασχε από ΣΚΣ και μέτρησαν ενδεχόμενες αλλαγές στον

ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο του. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν σημαντική βελτίωση στις περιφερικές κινητικές και αισθητικές λανθάνουσες περιόδους, όπως και στο αισθητικό δυναμικό του νεύρου.

Έτσι, κατέληξαν ότι η έγχυση PRP μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική έναντι του χειρουργείου σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε συντηρητικά μέσα, όπως οι νυχτερινοί νάρθηκες, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οι εγχύσεις κορτιζόνης. Το συγκεκριμένο case report (516), αν και επιβεβαιώνει την υπόθεση και τα αποτελέσματα του παρόντος διδακτορικού, δε μπορεί να οδηγήσει στην εξαγωγή γενικών συμπερασμάτων.

Συμπερασματικά, μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων μας, διαπιστώνεται μια τάση για τη διενέργεια νέων μελετών γύρω από την κλινική αποτελεσματικότητα των εγχύσεων PRP σε ασθενείς με ΣΚΣ. Θεωρούμε ότι, επί τη βάσει των υπάρχοντων δημοσιευμένων αποτελεσμάτων, η έρευνα αυτή θα διευρυνθεί στο μέλλον προς διαφορετικές κατευθύνσεις, τόσο κλινικές όσο και προκλινικές.

Παραδείγματα τέτοιων θα μπορούσαν να είναι η περαιτέρω εμβάθυνση της διερεύνησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών γέννησης του ΣΚΣ σε μικροσκοπικό επίπεδο, η μελέτη της δράσης των αυξητικών παραγόντων του PRP στο νευρικό ιστό, αλλά και ξέχωρα, στο συνδετικό ιστό του εγκεσίου συνδέσμου. Επίσης, πολύ μεγάλη αξία θα είχε και μια ενδεχόμενη προσπάθεια καθιέρωσης consensus για τις κλινικές χρήσεις του PRP αλλά και για τον ιδανικό τρόπο παρασκευής του.

Άλλα ενδιαφέροντα πεδία μελλοντικής έρευνας είναι η ανάδειξη του υπερήχου σε διαγνωστική εξέταση πρώτης γραμμής για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της θεραπείας ασθενών με ΣΚΣ, η διερεύνηση της θεωρίας του μηχανικού υδροδιαχωρισμού (hydrodissection) στο ΣΚΣ και ο έλεγχος της δράσης των stem cells στο ΣΚΣ.

Επιπλέον, η διεθνής έρευνα μπορεί να εστιάσει στην εκπόνηση μεγαλύτερων κλινικών μελετών με παρουσίαση των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων των εγχύσεων PRP στο ΣΚΣ, αλλά και στον έλεγχο των εγχύσεων αυτών σε άλλους τύπους συνδρόμων παγίδευσης, όπως για παράδειγμα, το σύνδρομο ωλενίου παγίδευσης στον αγκώνα ή το σύνδρομο ταρσιαίου σωλήνα.

Τέλος, ξεχωριστή αξία, ίσως, έχουν δύο ακόμη θέματα: α. ο έλεγχος του φαινομένου placebo σε αυτούς τους ασθενείς και β. η

αξιολόγηση της νέας τάσης του υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενου (ή - υποβοηθούμενου) χειρουργείου διάνοιξης του εγκαρσίου συνδέσμου.

Κλείνοντας, πρέπει να τονιστεί ότι, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης μας, είναι πολύ νωρίς ακόμη, ώστε να μιλήσουμε για θεραπεία PRP στο ΣΚΣ. Απαιτούνται περαιτέρω τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες Level I, από διαφορετικά ερευνητικά κέντρα, για να ελεγχθεί η κλινική χρήση του PRP στο πεδίο αυτό. Σε κάθε περίπτωση, πάντως, μιλάμε πάντα για ασθενείς που πάσχουν από ήπιο έως μετρίου βαθμού ΣΚΣ, καθώς οι σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να αντιμετωπιστούν μόνο με χειρουργική αποσυμπίεση.

Περίληψη Διδακτορικής Διατριβής στα Ελληνικά

Υπόβαθρο: Ανατρέχοντας στην πλέον πρόσφατη βιβλιογραφία καταγράφηκε ένα ενδιαφέρον πόρισμα γύρω από τη συντηρητική θεραπεία των περιφερικών νευροπαθειών. Ορισμένες *in vitro* και *in vivo*, κλινικές και εργαστηριακές μελέτες, υποστήριζαν ότι το PRP (Platelet-rich Plasma) δρούσε θεραπευτικά σε συγκεκριμένες παθήσεις των περιφερικών νεύρων. Εντούτοις, μέχρι τότε δεν είχε μελετηθεί κλινικά σε σχέση με το ΣΚΣ. Θεωρήθηκε ότι ίσως να είχε ενδιαφέρον να μελετηθεί η μέθοδος αυτή ως μια νέα εναλλακτική λύση στη συντηρητική θεραπεία του ΣΚΣ.

Σκοπός: Να καταδειχθεί το αν και κατά πόσο η -υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση- έγχυση Platelet-rich Plasma (PRP) βελτιώνει την κλινική εικόνα των ασθενών με ήπιο έως μετρίου βαθμού ΣΚΣ.

Υλικό & Μέθοδος: Συντάχθηκε μια προοπτική, κλινική, τυχαιοποιημένη, συγκριτική, διπλή-τυφλή μελέτη 50 ασθενών με ήπιο έως μετρίου βαθμού ΣΚΣ και διάρκεια συμπτωμάτων άνω των 3 μηνών. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε βάσει των πορισμάτων της προηγούμενης πιλοτικής, μη συγκριτικής, κλινικής μελέτης, που συντάχθηκε και δημοσιεύτηκε από την ίδια ομάδα θεραπόντων. Οι ασθενείς της ομάδας Α (26 ασθενείς) έλαβαν ως θεραπεία μία υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση PRP, ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας Β (24 ασθενείς) μια υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενη έγχυση 0,9% normal saline ως placebo φάρμακο (συγκριτική ομάδα μαρτύρων). Μετά την αρχική power analysis, τα ευρήματα αξιολογήθηκαν στατιστικά με τη χρήση του t-test και του χ^2 (στατιστικά σημαντική συσχέτιση 95%, με αναμενόμενο ποσοστό λάθους μικρότερο του 5% ή $p < 0,05$). Το ποσοστό επιτυχίας υπολογίστηκε από τη διαφορά στο Q-DASH score προ της θεραπείας μείον το Q-DASH score στο τελικό σημείο της παρακολούθησης (12 εβδομάδες). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν δυο ξεχωριστά κύρια κριτήρια θεραπευτικής επιτυχίας: α. η άνω του 25% βελτίωση των ατομικών τελικών Q-DASH scores (12 εβδομάδες follow-up), σε σύγκριση με την αρχική -προ θεραπείας- τιμή τους και β. η άνω

της τιμής του 8.0, θετική διαφορά μεταξύ του τελικού Q-DASH score και του αρχικού, ανά ασθενή.

Αποτελέσματα: Η power analysis μας ήταν 83%. Στο τελικό σημείο του follow-up μας (12 εβδομάδες) το ποσοστό επιτυχίας μεταξύ των δυο ομάδων βρέθηκε να διαφέρει στατιστικά σημαντικά ($p=0,011$, X^2), όσον αφορά το πρώτο κύριο κριτήριο. Ακόμη, 17 από τους 26 ασθενείς (65%) της ομάδας PRP (A) είχαν τελική μείωση στο Q-DASH score άνω των 8 μονάδων σε σχέση με την αρχική, ενώ μόλις 5 εκ των 24 ασθενών (20,8%) της ομάδας B (placebo) παρουσίασε τη μείωση αυτή, ώστε να πληροί το δεύτερο κύριο κριτήριο επιτυχίας (MCID). Η διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων ήταν και εδώ στατιστικά σημαντική ($p=0,022$, X^2).

Συμπεράσματα: Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν ότι η κλινικά πειραματική θεραπεία με μία συνεδρία υπερηχογραφικά-καθοδηγούμενης έγχυσης PRP έχει θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα.

Platelet-Rich Plasma Ultrasound-Guided Injection in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Placebo-Controlled Clinical Study

Abstract

Background: Based on the most recent literature platelet-rich plasma (PRP) ultrasound-guided injections around affected neural tissues could be a promising biologic-repairing treatment, which might change the natural history of the neuropathic diseases. Autogeneic neurotrophic growth factors included into the PRP, in combination with the mechanical hydrodissolution of the median nerve during the guided perineural injection, remain to be further investigated in the clinical field as far as their possible therapeutic effect in patients with CTS.

Purpose: To demonstrate whether and to what extent a single injection of Platelet-Rich Plasma (PRP), under ultrasound guidance, can improve the clinical symptoms of patients with a mild to moderate carpal tunnel syndrome (CTS).

Materials & Methods: We conducted a prospective, randomized, controlled, double-blind single-center clinical study including 50 patients suffering from mild to moderate CTS for a minimum duration of 3-month duration. Patients were randomly divided into two groups: Group A (26

patients) received an ultrasound-guided PRP injection into the carpal tunnel, whereas Group B (24 patients) was injected with placebo (0.9% normal saline, N/S). The short and mid-term outcomes were determined with the use of the Q-DASH questionnaire and the pain scale VAS administered at 0, 4, 12 weeks follow-up. After the initial power analysis, data were assessed using t-test and chi square test ($p < 0.05$), accordingly. The success ratio was determined by the difference in the Q-DASH obtained pre-injection minus the final Q-DASH obtained after 12 weeks follow-up. Success was defined as a difference more than 25%.

Results: Our power analysis was estimated 83%. Group A patients demonstrated a 76.9% success as determined by the difference Q-DASH, while group B patients demonstrated 33.3% success, which was significantly less than group A ($X^2=0.011$, $p < 0.05$).

Conclusion: The findings of the present study suggest that a single PRP ultrasound-guided injection has positive effects in patients with carpal tunnel syndrome.

Βιβλιογραφικές Παραπομπές (References)

1. Katz JN, Simmons BP. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:1807–1812.
2. Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J*. 2008;77:6–17.
3. Mashoof AA, Levy HJ, Soifer TB, Miller-Soifer F, Bryk E, Vigorita V. Neural anatomy of the transverse carpal ligament. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;(386):218–221.
4. Uchiyama S, Itsubo T, Nakamura K, Kato H, Yasutomi T, Momose T. Current concepts of carpal tunnel syndrome: pathophysiology, treatment, and evaluation. *J Orthop Sci*. 2010;15:1–13.
5. Mondelli M, Giannini F, Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology*. 2002;58:289–294.
6. Rask MR. Anterior interosseous nerve entrapment: (Kiloh-Nevin syndrome) report of seven cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1979;(142):176–181.
7. Phalen GS. The carpal-tunnel syndrome. Seventeen years' experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands. *J Bone Joint Surg Am*. 1966;48:211–228.
8. Paget J. Lectures on surgical pathology. Philadelphia (PA): Lindsay and Blakiston; 1854
9. Alfonso C, Jann S, Massa R, Torreggiani A. Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. *Neurol Sci*. 2010;31:243–252
10. American Academy of Orthopedic Surgeons. Clinical practice guidelines on diagnosis of carpal tunnel syndrome. 1st ed. Rosemont: American Academy of Orthopedic Surgeons; 2007. p. 5.
11. I Ibrahim, W.S Khan, N Goddard, P Smitham. Carpal Tunnel Syndrome: A Review of the Recent Literature. *Open Orthop J*. 2012; 6: 69–76. Published online 2012 February 23.
12. Palmer DH, Hanrahan LP. Social and economic costs of carpal tunnel surgery. *Instr Course Lect* 1995;44:167–172.
13. Daniell WE, Fulton-Kehoe D, Chiou LA, Franklin GM. Work-related carpal tunnel syndrome in Washington state workers' compensation: temporal trends, clinical practices, and disability. *Am J Ind Med* 2005;48:259–269. [PubMed]
14. Foley M, Silverstein B, Polissar N. The economic burden of carpal tunnel syndrome: long-term earnings of CTS claimants in Washington State. *Am J Ind Med* 2007;50:155–172.
15. Gelfman R, Melton L J III, Yawn B P, Wollan P C, Amadio P C, Stevens J C. Long-term trends in carpal tunnel syndrome. *Neurology*. 2009;72(1):33–41.

16. Marshall S, Tardif G, Ashworth N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD001554.
17. Tang DT, Barbour JR, Davidge KM, Yee A, Mackinnon SE. Nerve entrapment: update. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Jan;135(1):199e-215e.
18. Cobb TK, Dalley BK, Posteraro RH, Lewis RC. Anatomy of the flexor retinaculum. *J Hand Surg Am*. 1993;18:91–99.
19. Chammas M, Boretto J, Burmann LM, Ramos RM, dos Santos Neto FC, Silva JB. Carpal tunnel syndrome – Part I (anatomy, physiology, etiology and diagnosis). *Rev Bras Ortop*. 2014 Sep-Oct; 49(5): 429–436.
20. Rotman MB, Donovan JP. Practical anatomy of the carpal tunnel. *Hand Clin*. 2002;18:219–230.
21. Schmidt H, Lanz U. *Surgical Anatomy of the Hand*. 1 ed. New York: Thieme Stuttgart; 2003. p. 29.
22. Ghasemi-rad M, Nosair E, Vegh A, Mohammadi A, Akkad A, Lesha E, Mohammadi MA, Sayed D, Davarian A, Maleki-Miyandoab T, Hasan A. A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treatment. *World J Radiol*. 2014 Jun 28; 6(6): 284–300.
23. Mitchell R., Chesney A., Seal S., McKnight L., Thoma A. Anatomical variations of the carpal tunnel structures. *Can J Plast Surg*. 2009;17(1):e3–e7.
24. Lanz U. Anatomical variations of the median nerve in the carpal tunnel. *J Hand Surg Am*. 1977;2(1):44–53.
25. Kozin S.H. The anatomy of the recurrent branch of the median nerve. *J Hand Surg Am*. 1998;23(5):852–858.
26. Mackinnon S.E., Dellon A.L. Anatomic investigations of nerves at the wrist: I. Orientation of the motor fascicle of the median nerve in the carpal tunnel. *Ann Plast Surg*. 1988;21(1):32–35.
27. Don Griot J.P., Zuidam J.M., van Kooten E.O., Prose L.P., Hage J.J. Anatomic study of the ramus communicans between the ulnar and median nerves. *J Hand Surg Am*. 2000;25(5):948–954.
28. Rodriguez-Niedenfuhr M., Vazquez T., Parkin I., Logan B., Sanudo J.R. Martin–Gruber anastomosis revisited. *Clin Anat*. 2002;15(2):129–134.
29. Lindley S.G., Kleinert J.M. Prevalence of anatomic variations encountered in elective carpal tunnel release. *J Hand Surg Am*. 2003;28(5):849–855.
30. Kleinert J.M., Fleming S.G., Abel C.S., Firrell J. Radial and ulnar artery dominance in normal digits. *J Hand Surg Am*. 1989;14(13):504–508.
31. Doyle J.R., Botte M.J. Lippincott, Williams & Wilkins; Philadelphia: 2003. *Surgical anatomy of the hand and upper extremity*.
32. Vanhees M, Morizaki Y, Thoreson AR, Larson D, Zhao C, An KN, Amadio PC. The effect of displacement on the mechanical properties of human cadaver subsynovial connective tissue. *J Orthop Res*. 2012;30:1732–1737.
33. Burke FD. Carpal tunnel syndrome: reconciling “demand management” with clinical need. *J Hand Surg [Br]* 2000;25(2):121–7.

34. Tanaka S, Wild DK, Seligman PJ, Behrens V, Cameron L, Putz-Anderson V. The US prevalence of self-reported carpal tunnel syndrome: 1988 National Health Interview Survey data. *Am J Public Health.* 1994;84(11):1846–8.
35. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA.* 1999;282(2):153–8.
36. de Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(4):373–6.
37. Stevens JC, Sun S, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland CM. Carpal tunnel syndrome in Rochester, Minnesota, 1961 to 1980. *Neurology.* 1988;38(1):134–8.
38. Einhorn N, Leddy JP. Pitfalls of endoscopic carpal tunnel release. *Orthop Clin North Am.* 1996;27(2):373–80.
39. Ferry S, Pritchard T, Keenan J, Croft CM, Silman CM. Estimating the prevalence of delayed median nerve conduction in the general population. *Br J Rheumatol.* 1998;37(6):630–5.
40. Prick JJ, Blaauw G, Vredeveld JW, Oosterloo SJ. Results of carpal tunnel release. *Eur J Neurol.* 2003;10(6):733–6.
41. Bland JD, Rudolfer SM. Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom, 1991–2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(12):1674–9.
42. Nathan PA, Takigawa K, Keniston RC, Meadows KD, Lockwood RS: Slowing of sensory conduction of the median nerve and carpal tunnel syndrome in Japanese and American industrial workers. *J Hand Surg Br* 19: 30– 34, 1994.
43. Gorsche RG, Wiley JP, Renger RF, Brant RF, Gerner TY, Sasyniuk TM: Prevalence and incidence carpal tunnel syndrome in a meat packing plant. *Occup Environ Med* 56: 417– 422, 1999.
44. Goga IE: Carpal tunnel syndrome in black South Africans. *J Hand Surg Br* 15: 96– 99, 1990
45. Garland FC, Garland CF, Doyle EJ, Jr, Balazs LL, Levine R, Pugh WM, Gorham ED: Carpal tunnel syndrome and occupation in U.S. Navy enlisted personnel. *Arch Environ Health* 51: 395– 407, 1996.
46. Melhorn JM. CTD: carpal tunnel syndrome, the facts and myths. *Kans Med.* 1994;95(9):189–92.
47. Herbert R, Gerr F, Dropkin J. Clinical evaluation and management of work-related carpal tunnel syndrome. *Am J Ind Med.* 2000 Jan;37(1):62-74
48. Brain WR, Wright AD. Spontaneous compression of both median nerves in the carpal tunnel. *Lancet.* 1947;1:277–82.
49. Lam N, Thurston A. Association of obesity, gender, age and occupation with carpal tunnel syndrome. *Aust N Z J Surg.* 1998;68(3):190–3.
50. Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari FF, Seitensus R, Panosso JS, et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(9):1429–34.

51. Bland JD. The relationship of obesity, age, tunnel syndrome: more complex than was thought? *Muscle Nerve*. 2005;32(4):527–32.
52. Moghtaderi A, Izadi S, Sharafadinzadeh N. An evaluation of gender, body mass index, wrist circumference and wrist ratio as independent risk factors for carpal tunnel syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2005;112(6):375–9.
53. Boz C, Ozmenoglu M, Altunayoglu V, Velioglu S, Alioglu Z. Individual risk factors for carpal tunnel syndrome: an evaluation of body mass index, wrist index and hand anthropometric measurements. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106(4):294–9.
54. Nathan PA, Istvan JA, Meadows KD. A longitudinal study of predictors of research-defined carpal tunnel syndrome in industrial workers: findings at 17 years. *J Hand Surg [Br]* 2005;30(6):593–8.
55. Nathan PA, Meadows KD, Doyle LS. Occupation as a risk factor for impaired sensory conduction of the median nerve at the carpal tunnel. *J Hand Surg [Br]* 1988;13(2):167–70.
56. Bernard BP, editor. *Musculoskeletal disorders and workplace factors*. 1997. A critical review of epidemiologic evidence for work-related musculoskeletal disorders of the neck, upper extremity, and low back. NIOSH Publication No 97 – 141. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health; Available from: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/97-141/97-141pd.html>.
57. Stetson DS, Silverstein BA, Keyserling WM, Wolfe RA, Albers JW. Median sensory distal amplitude and latency: comparisons between non-exposed managerial/professional employees and industrial workers. *Am J Ind Med*. 1993;24(2):175–89.
58. Osorio AM, Ames RG, Jones J, Castorina J, Rempel D, Estrin W, et al. Carpal tunnel syndrome among grocery store workers. *Am J Ind Med*. 1994;25(2):229–45.
59. Schottland JR, Kirschberg GJ, Fillingim R, Davis VP, Hogg F. Median nerve latencies in poultry processing workers: an approach to resolving the role of industrial “cumulative trauma” in the development of carpal tunnel syndrome. *J Occup Med*. 1991;33(5):627–31.
60. Palmer KT, Harris EC, Coggon D. Carpal tunnel syndrome and its relation to occupation: a systematic literature review. *Occup Med (Lond)* 2007;57(1):57–66.
61. Poong-Taek Kim, Hyun-Joo Lee, Tae-Gong Kim, In-Ho Jeon. Current Approaches for Carpal Tunnel Syndrome. *Clin Orthop Surg*. 2014 Sep; 6(3): 253–257
62. Seiler JG, 3rd, Milek MA, Carpenter GK, Swiontkowski MF. Intraoperative assessment of median nerve blood flow during carpal tunnel release with laser Doppler flowmetry. *J Hand Surg [Am]* 1989;14(6):986–91.
63. Viikari-Juntura E, Silverstein B. Role of physical load factors in carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25(3):163–85.
64. Kiernan MC, Mogyros I, Burke D. Conduction block in carpal tunnel syndrome. *Brain*. 1999;122(5):933–41.
65. Tucci MA, Barbieri RA, Freeland AE. Biochemical and histological analysis of the flexor tenosynovium in patients with carpal tunnel syndrome. *Biomed Sci Instrum*. 1997;33:246–51.

66. Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen N, Hansson HA, Necking LE, Pyykko I. Intraneural edema following exposure to vibration. *Scand J Work Environ Health*. 1987;13(4):326–9.
67. Ettema A M, Amadio P C, Zhao C. et al. Changes in the functional structure of the tenosynovium in idiopathic carpal tunnel syndrome: a scanning electron microscope study. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(6):1413–1422.
68. Zhao C, Ettema A M, Osamura N, Berglund L J, An K-N, Amadio P C. Gliding characteristics between flexor tendons and surrounding tissues in the carpal tunnel: a biomechanical cadaver study. *J Orthop Res*. 2007;25(2):185–190.
69. Yoshii Y, Zhao C, Henderson J, Zhao K D, An K N, Amadio P C. Shear strain and motion of the subsynovial connective tissue and median nerve during single-digit motion. *J Hand Surg Am*. 2009;34(1):65–73.
70. Osamura N, Zhao C, Zobitz M E, An K-N, Amadio P C. Evaluation of the material properties of the subsynovial connective tissue in carpal tunnel syndrome. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2007;22(9):999–1003.
71. Ettema A M, Amadio P C, Zhao C, Wold L E, An K N. A histological and immunohistochemical study of the subsynovial connective tissue in idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A(7):1458–1466.
72. Morizaki Y, Vanhees M, Thoreson A R. et al. The response of the rabbit subsynovial connective tissue to a stress-relaxation test. *J Orthop Res*. 2012;30(3):443–447.
73. Moriya T, Zhao C, Cha S S. et al. Tendon injury produces changes in SSCT and nerve physiology similar to carpal tunnel syndrome in an in vivo rabbit model. *Hand (NY)* 2011;6(4):399–407.
74. Werner CO, Elmqvist D, Ohlin P. Pressure and nerve lesion in the carpal tunnel. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1983;54(2):312–6. [[PubMed](#)]
75. Werner RA, Armstrong TJ. Carpal tunnel syndrome: ergonomic risk factors and intra carpal canal pressure carpal tunnel syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1997;8(3):555–69.
76. Gelberman R H, Hergenroeder P T, Hargens A R, Lundborg G N, Akeson W H. The carpal tunnel syndrome. A study of carpal canal pressures. *J Bone Joint Surg Am*. 1981;63(3):380–383.
77. Weiss N D, Gordon L, Bloom T, So Y, Rempel D M. Position of the wrist associated with the lowest carpal-tunnel pressure: implications for splint design. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77(11):1695–1699.
78. Okutsu I, Ninomiya S, Hamanaka I, Kuroshima N, Inanami H. Measurement of pressure in the carpal canal before and after endoscopic management of carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1989;71(5):679–683.
79. Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome pathophysiology and clinical neurophysiology [Review] [71 refs] *Clin Neurophysiol*. 2002;113(9):1373–81.
80. Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve compression. *Hand Clin*. 2002;18(2):231–41.
81. MacDermid JC, Doherty T. Clinical and electrodiagnostic testing of carpal tunnel syndrome a narrative review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2004;34(10):565–88.
82. Lundborg G. Intraneural microcirculation. *Orthop Clin North Am*. 1988;19(1):1–12.

83. Gelberman RH, Rydevik BL, Pess GM, Szabo RM, Lundborg G. Carpal tunnel syndrome. A scientific basis for clinical care. *Orthop Clin North Am.* 1988;19(1):115–24.
84. Burns TM. Mechanisms of acute and chronic compression neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy*. 4th. Amsterdam: Elsevier; 2005. pp. 1391–402.
85. Wehbe MA, Schlegel JM. Nerve gliding exercises for thoracic outlet syndrome. *Hand Clin.* 2004;20(1):51–5.
86. Millesi H, Zoch G, Rath T. The gliding apparatus of peripheral nerve and its clinical significance. *Ann Chir Main Memb Super.* 1990;9:87–97.
87. LaBan MM, MacKenzie JR, Zemenick GA. Anatomic observations in carpal tunnel syndrome as they relate to the tethered median nerve stress test. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70(1):44–6.
88. Hirata H, Nagakura T, Tsujii M. The relationship of VEGF and PGE2 expression to extracellular matrix remodelling of the tenosynovium in the carpal tunnel syndrome. *J Pathol.* 2004; 205(5):606–12.
89. Bahrami MH, Rayegani SM, Fereidouni M, Baghbani M. Prevalence and severity of carpal tunnel syndrome (CTS) during pregnancy. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2005;45(2):123–5.
90. Sax TW, Rosenbaum RB. Neuromuscular disorders in pregnancy. *Muscle Nerve.* 2006;34(5):559–71.
91. Finsen V, Zeitlmann H. Carpal tunnel syndrome during pregnancy. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2006;40(1):41–5.
92. Turgut V, Cetinşahin M, Turgut M, Bölükbaşı O. The management of carpal tunnel syndrome in pregnancy. *J Clin Neurosci.* 2001;8(4):332–4.
93. Mondelli V, Rossi S, Monti E, Aprile I, Caliendo P, Pazzaglia C, et al. Long term follow-up of carpal tunnel syndrome during pregnancy: a cohort study and review of the literature. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2007;47(6):259–71.
94. Michelsen H., Posner M.A. Medical history of carpal tunnel syndrome. *Hand Clin.* 2002;18(2):257–268.
95. Bagatur A.E., Zorer G. The carpal tunnel syndrome is a bilateral disorder. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83(5):655–658.
96. Schuind F., Ventura M., Pasteels J.L. Idiopathic carpal tunnel syndrome: histologic study of flexor tendon synovium. *J Hand Surg Am.* 1990;15(3):497–503.
97. Falkiner S., Myers S. When exactly can carpal tunnel syndrome be considered work-related? *ANZ J Surg.* 2002;72(3):204–209.
98. Lozano-Calderon S., Anthony S., Ring D. The quality and strength of evidence for etiology: example of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am.* 2008;33(4):525–538.
99. Monsivais J.J., Scully S. Rotary subluxation of the scaphoid resulting in persistent carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am.* 1992;17(4):642–644.
100. Knoll V.D., Allan C., Trumble T.E. Trans-scaphoid perilunate fracture dislocations: results of screw fixation of the scaphoid and lunotriquetral repair with a dorsal approach. *J Hand Surg Am.* 2005;30(6):1145–1152.
101. Dyer G., Lozano-Calderon S., Gannon C., Baratz M., Ring D. Predictors of acute carpal tunnel syndrome associated with fracture of the distal radius. *J Hand Surg Am.* 2008;33(8):1309–1313.

102. Henry M., Stutz C. A prospective plan to minimise median nerve related complications associated with operatively treated distal radius fractures. *Hand Surg.* 2007;12(3):199–204.
103. Fassler P.R., Stern P.J., Kiefhaber T.R. Asymptomatic SLAC wrist: does it exist? *J Hand Surg Am.* 1993;18(4):682–686.
104. Chammas M. Le poignet rhumatoïde. *Chir Main.* 2005;24(6):275–298.
105. Hassanpour S.E., Gousheh J. Mycobacterium tuberculosis-induced carpal tunnel syndrome: management and follow-up evaluation. *J Hand Surg Am.* 2006;31(4):575–579.
106. Brutus J.P., Baeten Y., Chahidi N., Kinnen L., Ledoux P., Moermans J.P. Atypical mycobacterial infections of the hand: report of eight cases and literature review. *Chir Main.* 2001;20(4):280–286.
107. Florack T.M., Miller R.J., Pellegrini V.D., Burton R.I., Dunn M.G. The prevalence of carpal tunnel syndrome in patients with basal joint arthritis of the thumb. *J Hand Surg Am.* 1992;17(4):624–630.
108. Chidgey L.K., Szabo R.M., Wiese D.A. Acute carpal tunnel syndrome caused by pigmented villonodular synovitis of the wrist. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(228):254–257.
109. Jenkins P.J., Sohaib S.A., Akker S., Phillips R.R., Spillane K., Wass J.A. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med.* 2000;133(3):197–201.
110. Allieu Y., Chammas M., Idoux O., Hixson M., Mion C. Carpal tunnel syndrome and amyloid tenosynovitis in patients undergoing chronic hemodialysis. Evaluation and treatment apropos of 130 cases. *Ann Chir Main Memb Super.* 1994;13(2):113–121.
111. Schuind F.A., Clermont D., Stallenberg B., Rummelink M., Pasteels J.L. Gouty involvement of flexor tendons. *Chir Main.* 2003;22(1):46–50.
112. Gerster J.C., Lagier R., Boivin G., Schneider C. Carpal tunnel syndrome in chondrocalcinosis of the wrist. Clinical and histologic study. *Arthritis Rheum.* 1980;23(8):926–931. [
113. Chammas M., Bousquet P., Renard E., Poirier J.L., Jaffiol C., Allieu Y. Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger, and diabetes mellitus. *J Hand Surg Am.* 1995;20(1):109–114.
114. Stolp-Smith K.A., Pascoe M.K., Ogburn P.L., Jr. Carpal tunnel syndrome in pregnancy: frequency, severity, and prognosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(10):1285–1287.
115. Bradley W.G., Walton J.N. Neurologic manifestations of thyroid disease. *Postgrad Med.* 1971;50(3):118–121.
116. Floyd T., Burger R.S., Sciaroni C.A. Bilateral palmaris profundus causing bilateral carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am.* 1990;15(2):364–366.
117. Schon R., Kraus E., Boller O., Kampe A. Anomalous muscle belly of the flexor digitorum superficialis associated with carpal tunnel syndrome: case report. *Neurosurgery.* 1992;31(5):969–970.
118. Pierre-Jerome C., Bekkelund S.I., Husby G., Mellgren S.I., Osteaux M., Nordstrom R. MRI of anatomical variants of the wrist in women. *Surg Radiol Anat.* 1996;18(1):37–41.
119. Lisanti M., Rosati M., Pardi A. Persistent median artery in carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Belg.* 1995;61(4):315–318.

120. Moneim M.S., Gribble T.J. Carpal tunnel syndrome in hemophilia. *J Hand Surg Am.* 1984;9(4):580–583.
121. Bindiger A., Zelnik J., Kuschner S., Gellman H. Spontaneous acute carpal tunnel syndrome in an anticoagulated patient. *Bull Hosp Jt Dis.* 1995;54(1):52–53.
122. Paley D., McMurtry R.Y. Median nerve compression by volarly displaced fragments of the distal radius. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;(215):139–147.
123. Kerwin G., Williams C.S., Seiler J.G., 3rd. The pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Hand Clin.* 1996;12(2):243–251.
124. Pelmear PL, Taylor W: Carpal tunnel syndrome and hand-arm vibration syndrome. A diagnostic enigma. *Arch Neurol* 51: 416– 420, 1994.
125. Han SW, Cheon KY, Kim JY, Baik JS. Carpal tunnel syndrome in patients with tremor dominant parkinson's disease . *PLoS One* 10 : e0130779 , 2015 .
126. Sato Y, Kaji M, Tsuru T, Oizumi K: Carpal tunnel syndrome involving unaffected limbs of stroke patients. *Stroke* 30: 414– 418, 1999.
127. Bleecker ML, Bohlman M, Moreland R, Tipton A: Carpal tunnel syndrome: role of carpal canal size. *Neurology* 35: 1599– 1604, 1985.
128. Hakim AJ, Cherkas L, El Zayat S, MacGregor AJ, Spector TD: The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: a twin study. *Arthritis Rheum* 47: 275– 279, 2002.
129. Komurcu HF, Kilic S, Anlar O: Relationship of age, body mass index, wrist and waist circumferences to carpal tunnel syndrome severity. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54: 395– 400, 2014.
130. Cranford CS, Ho JY, Kalainov DM, Hartigan BJ: Carpal tunnel syndrome. *J Am Acad Orthop Surg* 15: 537– 548, 2007.
131. Perkins BA, Olaleye D, Bril V: Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 25: 565– 569, 2002.
132. Padua L, Padua R, Aprile I, Pasqualetti P, Tonali P, Italian CTS Study Group Carpal tunnel syndrome: Multiperspective follow-up of untreated carpal tunnel syndrome: a multicenter study. *Neurology* 12: 1459– 1466, 2001.
133. Futami T, Kobayashi A, Wakabayashi N: Natural history of carpal tunnel syndrome. *J Jpn Soc Surg Hand* 9: 128– 130, 1992.
134. Szabo RM, Slater RR, Jr., Farver TB, Stanton DB, Sharman WK. The value of diagnostic testing in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Am]* 1999;24(4):704–14.
135. Buch-Jaeger N, Foucher G. Correlation of clinical signs with nerve conduction tests in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Br]* 1994;19(6):720–4.
136. Katz JN, Larson MG, Sabra A, Krarup C, Stirrat CR, Sethi R, et al. The carpal tunnel syndrome: diagnostic utility of the history and physical examination findings. *Ann Intern Med.* 1990;112(5):321–7.
137. Gupta SK, Benstead TJ. Symptoms experienced by patients with carpal tunnel syndrome. *Can J Neurol Sci.* 1997;24(4):338–42.
138. Kendall WW. Results of treatment of severe carpal tunnel syndrome without internal neurolysis of the median nerve. *J Bone Joint Surg Am.* 1988;70(1):151.

139. Yamaguchi DM, Lipscomb PR, Soule EH. Carpal Tunnel Syndrome. *Minn Med.* 1965;48:22–33.
140. Hoffmann P, Buck-Gramcko D, Lubahn JD. The Hoffmann-Tinel sign. 1915. *J Hand Surg [Br]* 1993;18(6):800–5.
141. Kuhlman KA, Hennessey WJ. Sensitivity and specificity of carpal tunnel syndrome signs. *Am J Phys Med Rehabil.* 1997;76(6):451–7.
142. Gelmers HJ. The significance of Tinel's sign in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Acta Neurochir (Wien)* 1979;49(3–4):255–8.
143. Kuschner SH, Ebramzadeh E, Johnson D, Brien WW, Sherman R. Tinel's sign and Phalen's test in carpal tunnel syndrome. *Orthopedics.* 1992;15(11):1297–302.
144. Heller L, Ring H, Costeff H, Solzi P. Evaluation of Tinel's and Phalen's signs in diagnosis of the carpal tunnel syndrome. *Eur Neurol.* 1986;25(1):40–2.
145. Mondelli M, Passero S, Giannini F. Provocative tests in different stages of carpal tunnel syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001;103(3):178–83.
146. Gerr F, Letz R, Harris-Abbott D, Hopkins LC. Sensitivity and specificity of vibrometry for detection of carpal tunnel syndrome. *J Occup Environ Med.* 1995;37(9):1108–15.
147. Golding DN, Rose DM, Selvarajah K. Clinical tests for carpal tunnel syndrome: an evaluation. *Br J Rheumatol.* 1986;25(4):388–90.
148. De Smet L, Steenwerckx A, Van den Bogaert G, Cnudde P, Fabry G. Value of clinical provocative tests in carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Belg.* 1995;61(3):177–82.
149. Kaufman MA. Differential diagnosis and pitfalls in electrodiagnostic studies and special tests for diagnosing compressive neuropathies. *Orthop Clin North Am.* 1996;27(2):245–52.
150. Bruske J, Bednarski M, Grzelec H, Zyluk A. The usefulness of the Phalen test and the Hoffmann-Tinel sign in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Belg.* 2002;68(2):141–5.
151. Durkan JA. A new diagnostic test for carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1991 Apr;73(4):535–8.
152. González del Pino J, Delgado-Martínez AD, González González I, Lovic A. Value of the carpal compression test in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br.* 1997 Feb;22(1):38–41.
153. LaBan V, Friedman NA, Zemenick GA. “Tethered” median nerve stress test in chronic carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986;67(11):803–4.
154. Raudino F. Tethered median nerve stress test in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2000;40(1):57–60.
155. Braun RM, Davidson K, Doehr S. Provocative testing in the diagnosis of dynamic carpal tunnel syndrome. *J Hand Surgery [Am]* 1989;14:195–7.
156. Kamath V, Stothard J. A clinical questionnaire for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br.* 2003;28:455–9.
157. Levine DW, Simmons BP, Koris MJ. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75:1585–92.
158. Greenslade JR, Mehta RL, Belward P, Warwick DJ. Dash and Boston questionnaire assessment of carpal tunnel syndrome outcome:

- what is the responsiveness of an outcome questionnaire? *J Hand Surg Br.* 2004 Apr;29(2):159-64.
159. Horch RE, Allmann KH, Laubenberg J, Langer M, Stark GB. Median nerve compression can be detected by magnetic resonance imaging of the carpal tunnel. *Neurosurgery.* 1997 Jul;41(1):76-82; discussion 82-3.
 160. Somay G, Somay H, Cevik D, Sungur F, Berkman Z. The pressure angle of the median nerve as a new magnetic resonance imaging parameter for the evaluation of carpal tunnel. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Jan;111(1):28-33. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.07.008. Epub 2008 Oct 9.
 161. Pasternack II, Malmivaara A, Tervahartiala P, Forsberg H, Vehmas T. Magnetic resonance imaging findings in respect to carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health.* 2003 Jun;29(3):189-96.
 162. Jarvik JG, Yuen E, Kliot M. Diagnosis of carpal tunnel syndrome: electrodiagnostic and MR imaging evaluation. *Neuroimaging Clin N Am.* 2004 Feb;14(1):93-102, viii.
 163. Bland JD. Use of screening blood tests in patients with carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Jun;78(6):551. Epub 2006 Nov 10.
 164. Padua L, Padua R, Nazzaro M, Tonali P: Incidence of bilateral symptoms in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br* 23: 603– 606, 1998.
 165. Tracy JA, Bartleson JD: Cervical spondylotic myelopathy. *Neurologist* 16: 176– 187, 2010.
 166. Mujadzic M, Papanicolaou G, Young H, Tsai TM: Simultaneous surgical release of ipsilateral pronator teres and carpal tunnel syndromes. *Plast Reconstr Surg* 119, 2141– 2147, 2007.
 167. Sauni R, Pääkkönen R, Virtema P, Jäntti V, Kähönen M, Toppila E, Pyykkö I, Uitti J: Vibration-induced white finger syndrome and carpal tunnel syndrome among finnish metal workers. *Int Arch Occup Environ Health* 82: 445– 453, 2009.
 168. Onen MR, Kayalar AE, Ilbas EN, Gokcan R, Gulec I, Naderi S: The role of wrist magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of the carpal tunnel syndrome. *Turk Neurosurg* 25: 701– 706, 2015.
 169. Maghsoudipour M, Moghimi S, Dehghaan F, Rahimpanah A. Association of occupational and non-occupational risk factors with the prevalence of work related carpal tunnel syndrome. *J. Occup. Rehabil.* 2008;18:152–156.
 170. McCabe SJ, Uebele AL, Pihur V, Rosales RS, Atroshi I. Epidemiologic associations of carpal tunnel syndrome and sleep position: is there a case for causation? *Hand (NY)* 2007;2:127–134.
 171. Gupta R, Rummler L, Steward O. Understanding the biology of compressive neuropathies. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005;436:251–260.
 172. Cobb TK, An KN, Cooney WP. Effect of lumbrical muscle incursion within the carpal tunnel on carpal tunnel pressure: a cadaveric study. *J. Hand Surg. Am.* 1995;20:186–192.
 173. Cobb TK, An KN, Cooney WP, Berger RA. Lumbrical muscle incursion into the carpal tunnel during finger flexion. *J. Hand Surg. Br.* 1994;19:434–438.
 174. Manente G, Torrieri F, Di Blasio F, Staniscia T, Romano F, Uncini A. An innovative hand brace for carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Muscle Nerve.* 2001;24:1020–1025.

175. De Angelis MV, Pierfelice F, Di Giovanni P, Staniscia T, Uncini A. Efficacy of a soft hand brace and a wrist splint for carpal tunnel syndrome: a randomized controlled study. *Acta Neurol. Scand.* 2009;119:68–74.
176. Gerritsen AA, de Vet HC, Scholten RJ, Bertelsmann FW, de Krom MC, Bouter LM. Splinting vs surgery in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:1245–1251.
177. Brininger TL, Rogers JC, Holm MB, Baker NA, Li ZM, Goitz RJ. Efficacy of a fabricated customized splint and tendon and nerve gliding exercises for the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2007;88:1429–1435.
178. O'Connor D, Marshall SC, Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003;1 CD003219.
179. Piazzini DB, Aprile I, Ferrara PE, et al. A systematic review of conservative treatment of carpal tunnel syndrome. *Clin. Rehabil.* 2007;21:299–314.
180. Korthals-de Bos IB, Gerritsen AA, van Tulder MW, et al. Surgery is more cost-effective than splinting Netherlands: results of an economic evaluation alongside a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2006;7:86.
181. Gerritsen AA, de Vet HC, Scholten RJ, van Tulder MW, Bouter LM. Enabling meta-analysis in systematic reviews on carpal tunnel syndrome. *J. Hand Surg. Am.* 2002;27:828–832.
182. Gerritsen AA, de Krom MC, Struijs MA, Scholten RJ, de Vet HC, Bouter LM. Conservative treatment options for carpal tunnel syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. *J. Neurol.* 2002;249:272–280.
183. Armstrong T, Devor W, Borschel L, Contreras R. Intracarpal steroid injection is safe and effective for short-term management of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve.* 2004;29:82–88.
184. Phalen GS. The carpal-tunnel syndrome. Clinical evaluation of 598 hands. *Clin. Orthop.* 1972;83:29–40.
185. Boyer MI. Corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *J. Hand Surg. Am.* 2008;33:1414–1416.
186. Gurcay E, Unlu E, Gurcay AG, Tuncay R, Cakci A. Evaluation of the effect of local corticosteroid injection and anti-inflammatory medication in carpal tunnel syndrome. *Scott. Med. J.* 2009;54:4–6.
187. Lee JH, An JH, Lee SH, Hwang EY. Effectiveness of steroid injection in treating patients with moderate and severe degree of carpal tunnel syndrome measured by clinical and electrodiagnostic assessment. *Clin. J. Pain.* 2009;25:111–115.
188. Frederick HA, Carter PR, Littler JW. Injection injuries to the median and ulnar nerves at the wrist. *J. Hand Surg. Am.* 1992;17:645–647.
189. Kasten SJ, Louis DS. Carpal tunnel syndrome: a case of median nerve injection injury and a safe and effective method for injecting the carpal tunnel. *J. Fam. Pract.* 1996;43:79–82.
190. Linskey ME, Segal R. Median nerve injury from local steroid injection in carpal tunnel syndrome. *Neurosurgery.* 1990;26:512–515.

191. McConnell JR, Bush DC. Intraneural steroid injection as a complication in the management of carpal tunnel syndrome. A report of three cases. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1990;250:181–184.
192. Tavares SP, Giddins GE. Nerve injury following steroid injection for carpal tunnel syndrome. A report of two cases. *J. Hand Surg. Br.* 1996;21:208–209.
193. Wilbourn AJ. Iatrogenic nerve injuries. *Neurol. Clin.* 1998;16:55–82.
194. Verdugo RJ, Salinas RA, Castillo JL, Cea JG. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. [update of *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3),CD001552;PMID: 12917909] *Cochrane Database Syst.Rev.* 2008;4 CD001552.
195. Muller M, Tsui D, Schnurr R, Biddulph-Deisroth L, Hard J, MacDermid JC. Effectiveness of hand therapy interventions in primary management of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *J. Hand Ther.* 2004;17:210–228.
196. Banta CA. A prospective, nonrandomized study of iontophoresis, wrist splinting, and antiinflammatory medication in the treatment of early-mild carpal tunnel syndrome. *J. Occup. Med.* 1994;36:166–168.
197. Gokoglu F, Fndkoglu G, Yorgancoglu ZR, Okumus M, Ceceli E, Kocaoglu S. Evaluation of iontophoresis and local corticosteroid injection in the treatment of carpal tunnel syndrome. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2005;84:92–96.
198. Osterman AL, Whitman M, Porta LD. Nonoperative carpal tunnel syndrome treatment. *Hand Clin.* 2002;18:279–289.
199. Ebenbichler GR, Resch KL, Nicolakis P, et al. Ultrasound treatment for treating the carpal tunnel syndrome: randomised “sham” controlled trial. *BMJ.* 1998;316:731–735.
200. Weintraub MI. Noninvasive laser neurolysis in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve.* 1997;20:1029–1031.
201. Elwakil TF, Elazzazi A, Shokeir H. Treatment of carpal tunnel syndrome by low-level laser versus open carpal tunnel release. *Lasers Med. Sci.* 2007;22:265–270.
202. Irvine J, Chong SL, Amirjani N, Chan KM. Double-blind randomized controlled trial of low-level laser therapy in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve.* 2004;30:182–187.
203. Butler D, Gifford L. The concept of adverse mechanical tension in the nervous system, part 2; examination and treatment. *Physiotherapy.* 1989;75:629–636.
204. Heebner ML, Roddey TS. The effects of neural mobilization in addition to standard care in persons with carpal tunnel syndrome from a community hospital. *J. Hand Ther.* 2008;21:229–240.
205. Akalin E, El O, Peker O, et al. Treatment of carpal tunnel syndrome with nerve and tendon gliding exercises. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2002;81:108–113.
206. Tal-Akabi A, Rushton A. An investigation to compare the effectiveness of carpal bone mobilisation and neurodynamic mobilisation as methods of treatment for carpal tunnel syndrome. *Manual Ther.* 2000;5:214–222.

207. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. Natl Health Stat. Report. 2008;10(12):1–23.
208. NIH Consensus Conference. Acupuncture. JAMA. 1998;280:1518–1524.
209. Yang CP, Hsieh CL, Wang NH, et al. Acupuncture in patients with carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. Clin. J. Pain. 2009;25:327–333.
210. Garfinkel MS, Singhal A, Katz WA, Allan DA, Reshetar R, Schumacher HR., Jr Yoga-based intervention for carpal tunnel syndrome: a randomized trial. JAMA. 1998;280:1601–1603.
211. Carter R, Aspy CB, Mold J. The effectiveness of magnet therapy for treatment of wrist pain attributed to carpal tunnel syndrome. J. Fam. Pract. 2002;51:38–40.
212. Maddali Bongi S, Signorini M, Bassetti M, Del Rosso A, Orlandi M, De Scisciolo G. A manual therapy intervention improves symptoms in patients with carpal tunnel syndrome: a pilot study. Rheumatol Int. 2013 May;33(5):1233–41. doi: 10.1007/s00296-012-2507-0. Epub 2012 Oct 11.
213. Huisstede BM, Randsdorp MS, Coert JH, Glerum S, van Middelkoop M, Koes BW. Carpal tunnel syndrome. Part II: effectiveness of surgical treatments--a systematic review. Arch Phys Med Rehabil. 2010 Jul;91(7):1005–24. doi: 10.1016/j.apmr.2010.03.023.
214. Blair W.F., Goetz D.D., Ross M.A., Steyers C.M., Chang P. Carpal tunnel release with and without epineurotomy: a comparative prospective trial. J Hand Surg Am. 1996;(21):655–661.
215. Borisch N., Haussmann P. Neurophysiological recovery after open carpal tunnel decompression: comparison of simple decompression and decompression with epineurotomy. J Hand Surg Br. 2003;(28):450–454.
216. Foulkes G.D., Atkinson R.E., Beuchel C., Doyle J.R., Singer D.I. Outcome following epineurotomy in carpal tunnel syndrome: a prospective, randomized clinical trial. J Hand Surg Am. 1994;19(4):539–547.
217. Mackinnon S.E., McCabe S., Murray J.F., Szalai J.P., Kelly L., Novak C. Internal neurolysis fails to improve the results of primary carpal tunnel decompression. J Hand Surg Am. 1991;16(2):211–218.
218. Gelberman R.H., Pfeffer G.B., Galbraith R.T., Szabo R.M., Rydevik B., Dimick M. Results of treatment of severe carpal-tunnel syndrome without internal neurolysis of the median nerve. J Bone Joint Surg Am. 1987;69(6):896–903.
219. Savornin C., Boabighi A., Tchenio P., Raimbeau G., Fouque P., Apard T. Faut-il reconstruire le retinaculum des flechisseurs (retinaculum flexorum) dans le canal carpien? Chir Main. 2010;29(6):343–351.
220. Jakab E., Ganos D., Cook F.W. Transverse carpal ligament reconstruction in surgery for carpal tunnel syndrome: a new technique. J Hand Surg Am. 1991;16(2):202–206.
221. Duché R., Trabelsi A. The Canaletto(R) implant for reconstructing transverse carpal ligament in carpal tunnel surgery. Surgical technique and cohort prospective study about 400 Canaletto cases versus 400 cases with open carpal tunnel surgery. Chir Main. 2010;29(6):352–359.

222. Thurston A, Lam N. Results of open carpal tunnel release: a comprehensive, retrospective study of 188 hands. *Aust N Z J Surg.* 1997 May;67(5):283-8.
223. Tang CQY, Lai SWH, Tay SC. Long-term outcome of carpal tunnel release surgery in patients with severe carpal tunnel syndrome. *Bone Joint J.* 2017 Oct;99-B(10):1348-1353. doi: 10.1302/0301-620X.99B10.BJJ-2016-0587.R2.
224. Klein RD, Kotsis SV, Chung KC. Open carpal tunnel release using a 1-centimeter incision: technique and outcomes for 104 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Apr 15;111(5):1616-22.
225. Chaise F., Bellemere P., Friol J.P., Gaisne E., Poirier P. Interruption professionnelle et chirurgie des syndromes du canal carpien. Resultats d'une serie prospective de 233 patients. *Chir Main.* 2001;20(2):117–121.
226. Beckenbaugh R.D. Carpal tunnel syndrome. In: Cooney W.P., editor. *The wrist.* Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia: 2010. pp. 1105–1136.
227. Lee W.P., Strickland J.W. Safe carpal tunnel release via a limited palmar incision. *Plast Reconstr Surg.* 1998;101(2):418–424.
228. Paine K.W., Polyzoidis K.S. Carpal tunnel syndrome. Decompression using the paine retinaculotome. *J Neurosurg.* 1983;59(6):1031–1036.
229. Durandeau A. Syndrome du canal carpien. *Conférences d'enseigenemnt de la société française de chirurgie orthopédique et traumatologique* 2008; Paris, Elsevier Masson; 2008. pp. 145–160.
230. Vasiliadis HS, Georgoulas P, Shrier I, Salanti G, Scholten RJ. Endoscopic release for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 31;(1):CD008265. doi: 10.1002/14651858.CD008265.pub2.
231. Chen L, Duan X, Huang X, Lv J, Peng K, Xiang Z. Effectiveness and safety of endoscopic versus open carpal tunnel decompression. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014 Apr;134(4):585-93. doi: 10.1007/s00402-013-1898-z. Epub 2014 Jan 12.
232. Okutsu I., Ninomiya S., Takatori Y., Ugawa Y. Endoscopic management of carpal tunnel syndrome. *Arthroscopy.* 1989;5:11–18.
233. Chow J.C. Endoscopic release of the carpal ligament: a new technique for carpal tunnel syndrome. *Arthroscopy.* 1989;5(1):19–24.
234. Agee J.M., McCarroll H.R., Jr., Tortosa R.D., Berry D.A., Szabo R.M., Peimer C.A. Endoscopic release of the carpal tunnel: a randomized prospective multicenter study. *J Hand Surg Am.* 1992;17(6):987–995.
235. Thoma A, Veltri K, Haines T, Duku E. A systematic review of reviews comparing the effectiveness of endoscopic and open carpal tunnel decompression. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Apr 1;113(4):1184-91.
236. Martin C.H., Seiler J.G., 3rd., Lesesne J.S. The cutaneous innervation of the palm: an anatomic study of the ulnar and median nerves. *J Hand Surg Am.* 1996;21(4):634–638.
237. Ozcanli H., Coskun N.K., Cengiz M., Oguz N., Sindel M. Definition of a safe-zone in open carpal tunnel surgery: a cadaver study. *Surg Radiol Anat.* 2010;32(3):203–206.
238. Finsen V., Andersen K., Russwurm H. No advantage from splinting the wrist after open carpal tunnel release. A randomized study of 82 wrists. *Acta Orthop Scand.* 1999;70(3):288–292.

239. Benson L.S., Bare A.A., Nagle D.J., Harder V.S., Williams C.S., Visotsky J.L. Complications of endoscopic and open carpal tunnel release. *Arthroscopy*. 2006;22(9):919–924. 24 e1-2.
240. Alvarez F, Figuerola A, Ballabriga J, et al. Cost-effectiveness analysis of the diagnosis of carpal tunnel syndrome using electrophysiological studies. *Neurologia*. 2008;23:419–426.
241. Pomerance J, Zurakowski D, Fine I. The cost-effectiveness of nonsurgical versus surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 2009;34:1193–1200. doi: 10.1016/j.jhsa.2009.04.034.
242. Lorgelly L, Dias J, Bradley M, et al. Carpal tunnel syndrome, the search for a cost-effective surgical intervention: a randomised controlled trial. *Ann R Coll Surg Engl*. 2005;87:36–40. doi: 10.1308/1478708051469.
243. Thoma A, Wong V, Sprague S, Duku E. A cost-utility analysis of open and endoscopic carpal tunnel release. *Can J Plast Surg*. 2006;14:15–20.
244. Kaymak B, Inanici F, Ozçakar L, Cetin A, Akinci A, Hasçelik Z. Hand strengths in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur Vol*. 2008 Jun;33(3):327-31. doi: 10.1177/1753193408090105.
245. Simpson JA. Electrical signs in the diagnosis of carpal tunnel and related syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1956;19(275):280.
246. Swash M, Schwartz M. Nerve entrapment and compression syndromes and other mono-neuropathies. Berlin: Springer; 1997.
247. Lew HL, Date ES, Pan SS. Sensitivity specificity and variability of nerve conduction velocity measurements in carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:12–6.
248. Salerno DF, Franzblau A, Werner RA, Bromberg MB, Armstrong TJ, Albers JW. Median and ulnar nerve conduction studies among workers Normative values. *Muscle Nerve*. 1998;21(8):999–1005.
249. Sunderland S. The nerve lesion in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1976;39(7):615–26.
250. Nathan PA, Keniston RC, Meadows KD. Predictive value of nerve conduction measurements at the carpal tunnel. *Muscle Nerve*. 1993; 16:1377–82.
251. Witt JC, Hentz JG, Stevens JC. Carpal tunnel syndrome with normal nerve conduction studies. *Muscle Nerve*. 2004;29(515):522.
252. Graham B. The value added by electro-diagnostic testing in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Bone and Joint Surgery Am* . 2008;90(2587):2593.
253. Practice parameter for electro diagnostic studies in carpal tunnel syndrome (summary statement). American Academy of Neurology, American Association of Electro diagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 1993;43(11):2404–5.
254. Practice parameter for carpal tunnel syndrome (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1993;43(11):2406–9.
255. Jablecki CK, Andary MT, So YT, Wilkins DE, Williams FH. Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. AAEM Quality Assurance Committee. *Muscle Nerve*. 1993;16(12):1392–414.
256. Chang MH, Liu LH, Lee YC, Wei SJ, Chiang HL, Hsieh PF. Comparison of sensitivity of transcarpal median motor conduction velocity

- and conventional conduction techniques in electro diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(5):984–91.
257. Dawson DM. Entrapment neuropathies: clinical overview. *Hosp Pract (Minneap)* 1995;30(8):37–40. 43–4.
 258. 89. Spinner RJ, Bachman JW, Amadio PC. The many faces of carpal tunnel syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(7):829–36.
 259. Haig AJ, Tzeng HM, LeBreck DB. The value of electro diagnostic consultation for patients with upper extremity nerve complaints: a prospective comparison with the history and physical examination. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(10):1273–81.
 260. Bingham RC, Rosecrance JC, Cook TM. Prevalence of abnormal median nerve conduction in applicants for industrial jobs. *Am J Ind Med.* 1996;30(3):355–61.
 261. Padua L, LoMonaco M, Padua R. Neurophysiological classification of carpal tunnel syndrome assessment of 600 symptomatic hands. *Ital J Neurol Sci.* 1997;18:145–50.
 262. Backhaus M, Burmester G, Gerber T, Grassi W, Machold K, Swen W, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(7):641–649. doi: 10.1136/ard.60.7.641.
 263. Klauser AS, Tagliafico A, Allen GM, Boutry N, Campbell R, Grainger A, et al. Clinical indications for musculoskeletal ultrasound: a Delphi-based consensus paper of the European Society of Musculoskeletal Radiology. *Eur Radiol.* 2012;22(5):1140–1148. doi: 10.1007/s00330-011-2356-3.
 264. Nazarian LN. The top 10 reasons musculoskeletal sonography is an important complementary or alternative technique to MRI. *Am J Roentgenol.* 2008;190(6):1621–1626. doi: 10.2214/AJR.07.3385.
 265. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint P. A brief history of musculoskeletal ultrasound: ‘From bats and ships to babies and hips’ *Rheumatology.* 2004;43(7):931–933. doi: 10.1093/rheumatology/keh004.
 266. Whittaker JL, Teyhen DS, Elliott JM, Cook K, Langevin HM, Dahl HH, et al. Rehabilitative ultrasound imaging: understanding the technology and its applications. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2007;37(8):434–449. doi: 10.2519/jospt.2007.2350.
 267. McDonald DG, Leopold GR. Ultrasound B-scanning in the differentiation of Baker’s cyst and thrombophlebitis. *Br J Radiol.* 1972;45(538):729–732. doi: 10.1259/0007-1285-45-538-729.
 268. Young A, Hughes I, Russell P, Parker M, Nichols P. Measurement of quadriceps muscle wasting by ultrasonography. *Rheumatology.* 1980;19(3):141–148. doi: 10.1093/rheumatology/19.3.141.
 269. Young A, Stokes M, Crowe M. The size and strength of the quadriceps muscles of old and young men. *Clin Physiol.* 1985;5(2):145–154. doi: 10.1111/j.1475-097X.1985.tb00590.x.
 270. Chovil AC, Anderson DJ, Adcock DF. Ultrasonic measurement of lumbar canal diameter: a screening tool for low back disorders? *South Med J.* 1989;82(8):977–980.
 271. Sharpe RE, Nazarian LN, Parker L, Rao VM, Levin DC. Dramatically increased musculoskeletal ultrasound utilization from 2000 to 2009, especially by podiatrists in private offices. *J Am Coll Radiol.* 2012;9(2):141–146.
 272. Jacobson JA. Musculoskeletal ultrasound: focused impact on MRI. *Am J Roentgenol.* 2009;193(3):619–627.

273. Iagnocco A, Ceccarelli F, Perricone C, Valesini G. The role of ultrasound in rheumatology. *Semin Ultrasound CT MR*. 2011;32:66-73.
274. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:828-833.
275. D'Agostino MA, Wakefield RJ, Berner-Hammer H, et al. Value of ultrasonography as a marker of early response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from the APPRAISE study [published online November 20, 2015]. *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207709.
276. Lin HY, Wong PK, Ho WP, Chuang TY, Liao YS, Wong CC. Clavicular hook plate may induce subacromial shoulder impingement and rotator cuff lesion—dynamic sonographic evaluation. *J Orthop Surg Res*. 2014;9:6.
277. Wong-On M, Til-Perez L, Balius R. Evaluation of MRI-US fusion technology in sports-related musculoskeletal injuries. *Adv Ther*. 2015;32:580-594.
278. Wilson SR, Greenbaum LD, Goldberg BB. Contrast-enhanced ultrasound: what is the evidence and what are the obstacles? *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:55-60.
279. Klauser AS, Miyamoto H, Bellmann-Weiler R, Feuchtner GM, Wick MC, Jaschke WR. Sonoelastography: musculoskeletal applications. *Radiology*. 2014;272:622-633.
280. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ. Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *Br J Radiol*. 2012;85:1435-1445.
281. Zaidman CM, Seelig MJ, Baker JC, Mackinnon SE, Pestronk A. Detection of peripheral nerve pathology: comparison of ultrasound and MRI. *Neurology*. 2013;80:1634-1640.
282. Martinoli C, Bianchi S, Gandolfo N, Valle M, Simonetti S, Derchi LE. US of nerve entrapments in osteofibrous tunnels of the upper and lower limbs. *Radiographics*. 2000;20(spec no):S199-S213. Erratum in: *Radiographics* 2000;20: 1818.
283. Haber HP, Sinis N, Haerle M, Schaller HE. Sonography of brachial plexus traction injuries. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:1787-1791.
284. Cartwright MS, Hobson-Webb LD, Boon AJ, Alter KE, Hunt CH, Flores VH, et al. Evidence-based guideline: neuromuscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2012;46(2):287-293. doi: 10.1002/mus.23389.
285. Descatha A, Huard L, Aubert F, Barbato B, Gorand O, Chastang JF. Meta-analysis on the performance of sonography for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(6):914-922. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.006.
286. Finlay K, Lee R, Friedman L. Ultrasound of intrinsic wrist ligament and triangular fibrocartilage injuries. *Skeletal Radiol*. 2004;33(2):85-90. doi: 10.1007/s00256-003-0698-x.
287. Buchberger W. Radiologic imaging of the carpal tunnel. *Eur J Radiol*. 1997;25:112-7.
288. Sarria L, Cabada T, Cozcolluela R. Carpal tunnel syndrome: usefulness of sonography. *Eur J Radiol*. 2000;10:1920-5.

289. Wong SM, Griffith JF, Hui AC. Discriminatory sonographic criteria for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1914–21.
290. Wang LY. Best diagnostic criterion in high-resolution ultrasonography for carpal tunnel syndrome. *Chang Gung Med J.* 2008;31:469–76.
291. Karadag YS, Karadag O, Cicekli E, et al. Severity of carpal tunnel syndrome assessed with high frequency ultrasonography. *Rheumatol Int.* 2010;30(6):761–5.
292. Keles I, Karagulle Kendi AT, Aydin G, Zog SG, Orkun S. Diagnostic precision of ultrasonography in patients with carpal tunnel syndrome. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84(6):443–50.
293. Koyuncuoglu HR, Kutluhan S, Yesildag A, Oyar O, Guler K, Ozden A. The value of ultrasonographic measurement in carpal tunnel syndrome in patients with negative electro diagnostic tests. *Eur J Radiol.* 2005;56(3):365–9.
294. Kolovos S, Tsiotas D. Ultrasonographic diagnosis of carpal tunnel syndrome: introducing a new approach. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016 Feb;26(2):167-75. doi: 10.1007/s00590-015-1728-9. Epub 2015 Dec 24.
295. El Miedany YM, Aty SA, Ashour S. Ultrasonography versus nerve conduction study in patients with carpal tunnel syndrome: substantive or complementary tests? *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(7):887–95.
296. Mondelli M, Filippou G, Gallo A. Diagnostic utility of ultrasonography versus nerve conduction studies in mild carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;59:357–66.
297. McDonagh C, Alexander M², Kane D³. The role of ultrasound in the diagnosis and management of carpal tunnel syndrome: a new paradigm. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jan;54(1):9-19. doi: 10.1093/rheumatology/keu275. Epub 2014 Aug 12.
298. Marschall A, Ficjjan A, Stradner MH, Husic R, Zauner D, Seel W, Simmet NE, Klammer A, Heizer P, Brickmann K, Gretler J, Fürst-Moazedil FC, Thonhofer R, Hermann J, Graninger WB, Quasthoff S, Dejaco C. The Value of Median Nerve Sonography as a Predictor for Short- and Long-Term Clinical Outcomes in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: A Prospective Long-Term Follow-Up Study. *PLoS One.* 2016 Sep 23;11(9):e0162288. doi: 10.1371/journal.pone.0162288. eCollection 2016.
299. Hideaki Miyamoto, Yutaka Morizaki, Takahiro Kashiyaama, and Sakae Tanaka. Grey-scale sonography and sonoelastography for diagnosing carpal tunnel syndrome. *World J Radiol.* 2016 Mar 28; 8(3): 281–287. Published online 2016 Mar 28. doi: 10.4329/wjr.v8.i3.281
300. Tai TW, Wu CY, Su FC, Chern TC, Jou IM. Ultrasonography for diagnosing carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38:1121–1128.
301. Klauser AS, Halpern EJ, De Zordo T, Feuchtner GM, Arora R, Gruber J, Martinoli C, Löscher WN. Carpal tunnel syndrome assessment with US: value of additional cross-sectional area measurements of the median nerve in patients versus healthy volunteers. *Radiology.* 2009;250:171–177.
302. Roll SC, Evans KD, Li X, Freimer M, Sommerich CM. Screening for carpal tunnel syndrome using sonography. *J Ultrasound Med.* 2011;30:1657–1667.
303. Tajika T, Kobayashi T, Yamamoto A, Kaneko T, Takagishi K. Diagnostic utility of sonography and correlation between sonographic and

- clinical findings in patients with carpal tunnel syndrome. *J Ultrasound Med.* 2013;32:1987–1993.
304. Hobson-Webb LD, Massey JM, Juel VC, Sanders DB. The ultrasonographic wrist-to-forearm median nerve area ratio in carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:1353–1357.
 305. Visser LH, Smidt MH, Lee ML. Diagnostic value of wrist median nerve cross sectional area versus wrist-to-forearm ratio in carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:2898–2899; author reply 2899.
 306. Kang S, Kwon HK, Kim KH, Yun HS. Ultrasonography of median nerve and electrophysiologic severity in carpal tunnel syndrome. *Ann Rehabil Med.* 2012;36:72–79.
 307. Mhoon JT, Juel VC, Hobson-Webb LD. Median nerve ultrasound as a screening tool in carpal tunnel syndrome: correlation of cross-sectional area measures with electrodiagnostic abnormality. *Muscle Nerve.* 2012;46:871–878.
 308. Fu T, Cao M, Liu F, Zhu J, Ye D, Feng X, Xu Y, Wang G, Bai Y. Carpal tunnel syndrome assessment with ultrasonography: value of inlet-to-outlet median nerve area ratio in patients versus healthy volunteers. *PLoS One.* 2015;10:e0116777.
 309. Ghasemi-Esfe AR, Khalilzadeh O, Mazloumi M, Vaziri-Bozorg SM, Niri SG, Kahnouji H, Rahmani M. Combination of high-resolution and color Doppler ultrasound in diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Acta Radiol.* 2011;52:191–197.
 310. Vanderschueren GA, Meys VE, Beekman R. Doppler sonography for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a critical review. *Muscle Nerve.* 2014;50:159–163.
 311. Ghasemi-Esfe AR, Khalilzadeh O, Vaziri-Bozorg SM, Jajroudi M, Shakiba M, Mazloumi M, Rahmani M. Color and power Doppler US for diagnosing carpal tunnel syndrome and determining its severity: a quantitative image processing method. *Radiology.* 2011;261:499–506.
 312. Smidt MH, Visser LH. Carpal tunnel syndrome: clinical and sonographic follow-up after surgery. *Muscle Nerve.* 2008;38:987–991.
 313. Kim JY, Yoon JS, Kim SJ, Won SJ, Jeong JS. Carpal tunnel syndrome: Clinical, electrophysiological, and ultrasonographic ratio after surgery. *Muscle Nerve.* 2012;45:183–188.
 314. Ustün N, Tok F, Yagz AE, Kizil N, Korkmaz I, Karazincir S, Okuyucu E, Turhanoglu AD. Ultrasound-guided vs. blind steroid injections in carpal tunnel syndrome: A single-blind randomized prospective study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013;92:999–1004.
 315. Miyamoto H, Siedentopf C, Kastlunger M, Martinoli C, Gabl M, Jaschke WR, Klauser AS. Intracarpal tunnel contents: evaluation of the effects of corticosteroid injection with sonoelastography. *Radiology.* 2014;270:809–815.
 316. Kuo TT, Lee MR, Liao YY, Chen JP, Hsu YW, Yeh CK. Assessment of Median Nerve Mobility by Ultrasound Dynamic Imaging for Diagnosing Carpal Tunnel Syndrome. *PLoS One.* 2016 Jan 14;11(1):e0147051. doi: 10.1371/journal.pone.0147051. eCollection 2016.
 317. van Doesburg MH, Henderson J, Mink van der Molen AB, An KN, Amadio PC. Transverse plane tendon and median nerve motion in the carpal tunnel: ultrasound comparison of carpal tunnel syndrome patients and healthy

- volunteers. PLoS One. 2012;7(5):e37081. doi: 10.1371/journal.pone.0037081. Epub 2012 May 11.
318. Nanno M, Sawaizumi T, Kodera N, Tomori Y, Takai S. Transverse Movement of the Median Nerve in the Carpal Tunnel during Wrist and Finger Motion in Patients with Carpal Tunnel Syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2015 Jul;236(3):233-40. doi: 10.1620/tjem.236.233.
319. Kara M, Özçakar L, De Muynck M, Tok F, Vanderstraeten G. Musculoskeletal ultrasound for peripheral nerve lesions. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2012 Dec;48(4):665-74; quiz 708.
320. Ali ZS, Pisapia JM, Ma TS, Zager EL, Heuer GG, Khoury V. Ultrasonographic Evaluation of Peripheral Nerves. *World Neurosurg*. 2016 Jan;85:333-9. doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.005. Epub 2015 Oct 14.
321. Koenig RW, Pedro MT, Heinen CP, Schmidt T, Richter HP, Antoniadis G, Kretschmer T. High-resolution ultrasonography in evaluating peripheral nerve entrapment and trauma. *Neurosurg Focus*. 2009 Feb;26(2):E13. doi: 10.3171/FOC.2009.26.2.E13.
322. Kantarci F, Ustabasioglu FE, Delil S, Olgun DC, Korkmazer B, Dikici AS, Tutar O, Nalbantoglu M, Uzun N, Mihmanli I. Median nerve stiffness measurement by shear wave elastography: a potential sonographic method in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Eur Radiol*. 2014;24:434–440.
323. Orman G, Ozben S, Huseyinoglu N, Duymus M, Orman KG. Ultrasound elastographic evaluation in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: initial findings. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39:1184–1189.
324. Miyamoto H, Halpern EJ, Kastlunger M, Gabl M, Arora R, Bellmann-Weiler R, Feuchtner GM, Jaschke WR, Klausner AS. Carpal tunnel syndrome: diagnosis by means of median nerve elasticity--improved diagnostic accuracy of US with sonoelastography. *Radiology*. 2014;270:481–486.
325. Garcia KM, Harrison MF, Sargsyan AE, Ebert D, Dulchavsky SA. Real-time Ultrasound Assessment of Astronaut Spinal Anatomy and Disorders on the International Space Station. *J Ultrasound Med*. 2017 Sep 29. doi: 10.1002/jum.14438.
326. Fincke EM, Padalka G, Lee D, van Holsbeeck M, Sargsyan AE, Hamilton DR, Martin D, Melton SL, McFarlin K, Dulchavsky SA. Evaluation of shoulder integrity in space: first report of musculoskeletal US on the International Space Station. *Radiology*. 2005 Feb;234(2):319-22. Epub 2004 Nov 8.
327. Marshburn TH, Hadfield CA, Sargsyan AE, Garcia K, Ebert D, Dulchavsky SA. New heights in ultrasound: first report of spinal ultrasound from the international space station. *J Emerg Med*. 2014 Jan;46(1):61-70. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.08.001. Epub 2013 Oct 15.
328. Osorio JA, Breshears JD, Arnaout O, Simon NG, Hastings-Robinson AM, Aleshi P, Kliot M. Ultrasound-guided percutaneous injection of methylene blue to identify nerve pathology and guide surgery. *Neurosurg Focus*. 2015 Sep;39(3):E2. doi: 10.3171/2015.6.FOCUS15220.
329. Gofeld M, Bristow SJ, Chiu S, Kliot M. Preoperative ultrasound-guided mapping of peripheral nerves. *J Neurosurg*. 2013 Sep;119(3):709-13. doi: 10.3171/2013.5.JNS122243. Epub 2013 Jul 5.
330. Wiler JL, Costantino TG, Filippone L, Satz W. Comparison of ultrasound-guided and standard landmark techniques for knee arthrocentesis. *J Emerg Med*. 2010;39:76–82.

331. Sibbitt WL, Peisajovich A, Michael AA, Park KS, Sibbitt RR, Band PA, Bankhurst AD. Does sonographic needle guidance affect the clinical outcome of intraarticular injections? *J Rheumatol*. 2009;36:1892–1902.
332. Luz KR, Furtado RN, Nunes CC, Rosenfeld A, Fernandes AR, Natour J. Ultrasound-guided intra-articular injections in the wrist in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1198–1200.
333. Smith J, Finnoff JT, Santaella-Sante B, Henning T, Levy BA, Lai JK. Sonographically guided popliteus tendon sheath injection: techniques and accuracy. *J Ultrasound Med*. 2010;29:775–782.
334. Konermann W, Wuisman P, Ellermann A, Gruber G. Ultrasonographically guided needle biopsy of benign and malignant soft tissue and bone tumors. *J Ultrasound Med*. 2000;19:465–471.
335. Yeow KM, Tan CF, Chen JS, Hsueh C. Diagnostic sensitivity of ultrasound-guided needle biopsy in soft tissue masses about superficial bone lesions. *J Ultrasound Med*. 2000;19:849–855.
336. Rubens DJ, Fultz PJ, Gottlieb RH, Rubin SJ. Effective ultrasonographically guided intervention for diagnosis of musculoskeletal lesions. *J Ultrasound Med*. 1997;16:831–842.
337. Hill R, Conron R, Greissinger P, Heller M. Ultrasound for the detection of foreign bodies in human tissue. *Ann Emerg Med*. 1997;29:353–356.
338. Crystal CS, Masneri DA, Hellums JS, Kaylor DW, Young SE, Miller MA, Levsky ME. Bedside ultrasound for the detection of soft tissue foreign bodies: a cadaveric study. *J Emerg Med*. 2009;36:377–380.
339. Greis AC, Derrington SM, McAuliffe M. Evaluation and nonsurgical management of rotator cuff calcific tendinopathy. *Orthop Clin North Am*. 2015 Apr;46(2):293-302. doi: 10.1016/j.ocl.2014.11.011. Epub 2015 Jan 27.
340. Sconfienza LM, Viganò S, Martini C, Aliprandi A, Randelli P, Serafini G, Sardanelli F. Double-needle ultrasound-guided percutaneous treatment of rotator cuff calcific tendinitis: tips & tricks. *Skeletal Radiol*. 2013 Jan;42(1):19-24. doi: 10.1007/s00256-012-1462-x. Epub 2012 Jun 19.
341. Gatt DL, Charalambous CP. Ultrasound-guided barbotage for calcific tendonitis of the shoulder: a systematic review including 908 patients. *Arthroscopy*. 2014 Sep;30(9):1166-72.
342. Lakhey S, Mansfield M, Pradhan RL, Rijal KP, Paney BP, Manandhar RR. Percutaneous extensor tenotomy for chronic tennis elbow using an 18G needle. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2007;5:446–448.
343. Dunkow PD, Jatti M, Muddu BN. A comparison of open and percutaneous techniques in the surgical treatment of tennis elbow. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86:701–704.
344. Rajeswaran G, Lee JC, Eckersley R, Katsarma E, Healy JC. Ultrasound-guided percutaneous release of the annular pulley in trigger digit. *Eur Radiol*. 2009;19:2232–2237.
345. Testa V, Capasso G, Maffulli N, Bifulco G. Ultrasound-guided percutaneous longitudinal tenotomy for the management of patellar tendinopathy. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:1509–1515.
346. Testa V, Capasso G, Benazzo F, Maffulli N. Management of Achilles tendinopathy by ultrasound-guided percutaneous tenotomy. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34:573–580.

347. Langer PR. Two emerging technologies for Achilles tendinopathy and plantar fasciopathy. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015 Apr;32(2):183-93. doi: 10.1016/j.cpm.2014.11.002. Epub 2015 Feb 3.
348. Philip CN, Candido KD, Joseph NJ, Crystal GJ. Successful treatment of meralgia paresthetica with pulsed radiofrequency of the lateral femoral cutaneous nerve. *Pain Physician*. 2009 Sep-Oct;12(5):881-5.
349. Haider N, Mekasha D, Chiravuri S, Wasserman R. Pulsed radiofrequency of the median nerve under ultrasound guidance. *Pain Physician*. 2007 Nov;10(6):765-70.
350. Chon JY, Hahn YJ, Sung CH, Jung SH, Moon HS. Pulsed radiofrequency under ultrasound guidance for the tarsal tunnel syndrome: two case reports. *J Anesth*. 2014 Dec;28(6):924-7. doi: 10.1007/s00540-014-1831-9. Epub 2014 Apr 12.
351. Deniz S, Purtuloglu T, Tekindur S, Cansız KH, Yetim M, Kılıckaya O, Senkal S, Bilgic S, Atim A, Kurt E. Ultrasound-guided pulsed radio frequency treatment in Morton's neuroma. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2015 Jul;105(4):302-6. doi: 10.7547/13-128.1. Epub 2015 May 6.
352. Poujade T, Hanouz N, Lecoq B, Hulet C, Collon S. Ultrasound-guided surgical treatment for ulnar nerve entrapment: a cadaver study. *Chir Main*. 2014 Sep;33(4):256-62. doi: 10.1016/j.main.2014.05.006. Epub 2014 Jun 20.
353. Rojo-Manaute JM, Capa-Grasa A, Chana-Rodríguez F, Perez-Mañanes R, Rodriguez-Maruri G, Sanz-Ruiz P, Muñoz-Ledesma J, Aburto-Bernardo M, Esparragoza-Cabrera L, Cerro-Gutiérrez MD, Vaquero-Martín J. Ultra-Minimally Invasive Ultrasound-Guided Carpal Tunnel Release: A Randomized Clinical Trial. *J Ultrasound Med*. 2016 Jun;35(6):1149-57. doi: 10.7863/ultra.15.07001. Epub 2016 Apr 22.
354. Burnham R, Playfair L, Loh E, Roberts S, Agur A. Evaluation of the Effectiveness and Safety of Ultrasound-Guided Percutaneous Carpal Tunnel Release: A Cadaveric Study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016 Dec 2.
355. Babaei-Ghazani A, Roomizadeh P, Forogh B, Moeini-Tabataba SM, Abedini A, Kadkhodaie M, Jahanjoo F, Eftekharsadat B. Ultrasound-guided versus landmark-guided local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Sep 21. pii: S0003-9993(17)31096-1.
356. Grassi W, Farina A, Filippucci E, et al. Intralesional therapy in carpal tunnel syndrome: a sonographic-guided approach. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:73–76.
357. Kim DH, Jang JE, Park BK. Anatomical basis of ulnar approach in carpal tunnel injection. *Pain Physician* 2013; 16:E191–E198.
358. Smith J, Wisniewski SJ, Finnoff JT, et al. Sonographically guided carpal tunnel injections: the ulnar approach. *J Ultrasound Med* 2008; 27:1485–1490.
359. Wilson JK, Sevier TL. A review of treatment for carpal tunnel syndrome. *Disability and rehabilitation* 2003; 24:113–119.
360. Swan MC, Oestreich K. Re: median nerve damage following local corticosteroid injection for the symptomatic relief of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur* 2009; 34:135–136.

361. Malahias MA, Johnson EO, Babis GC, Nikolaou VS. Single injection of platelet-rich plasma as a novel treatment of carpal tunnel syndrome. *Neural Regen Res.* 2015 Nov;10(11):1856-9. doi: 10.4103/1673-5374.165322.
362. Uzun H, Bitik O, Uzun Ö, Ersoy US, Aktaş E. Platelet-rich plasma versus corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome. *J Plast Surg Hand Surg.* 2017 Oct;51(5):301-305.
363. Kuo YC, Lee CC, Hsieh LF. Ultrasound-guided perineural injection with platelet-rich plasma improved the neurophysiological parameters of carpal tunnel syndrome: A case report. *J Clin Neurosci.* 2017 Oct;44:234-236.
364. Wu YT, Ho TY, Chou YC, Ke MJ, Li TY, Huang GS, Chen LC. Six-month efficacy of platelet-rich plasma for carpal tunnel syndrome: A prospective randomized, single-blind controlled trial. *Sci Rep.* 2017 Dec;7(1):94.
365. Evers S, Thoreson AR, Smith J, Zhao C, Geske JR, Amadio PC. Ultrasound-guided hydrodissection decreases gliding resistance of the median nerve within the carpal tunnel. *Muscle Nerve.* 2017 Jun 16.
366. Fried SM, Nazarian LN. Ultrasound-Guided Hydroneurolysis of the Median Nerve for Recurrent Carpal Tunnel Syndrome. *Hand (N Y).* 2017 Sep 1:1558944717731855.
367. Chern TC, Jou IM, Chen WC, Wu KC, Shao CJ, Shen PC. An ultrasonographic and anatomical study of carpal tunnel, with special emphasis on the safe zones in percutaneous release. *J Hand Surg Eur.* 2009;34:66–71.
368. Ettema AM, Belohlavek M, Zhao C, Oh SH, Amadio PC, An KN. High-resolution ultrasound analysis of subsynovial connective tissue in human cadaver carpal tunnel. *J Orthop Res.* 2006;24:2011–2020. doi: 10.1002/jor.20252.
369. Jayaraman S, Naidich TP. The carpal tunnel: ultrasound display of normal imaging anatomy and pathology. *Neuroimaging Clin N Am.* 2004;14:103–113. doi: 10.1016/j.nic.2003.12.001.
370. Nakamichi K, Tachibana S, Yamamoto S, Ida M. Percutaneous carpal tunnel release compared with mini-open release using ultrasonographic guidance for both techniques. *J Hand Surg.* 2010;35:437–445.
371. Robert E. Markison. Percutaneous ultrasound-guided MANOS carpal tunnel release technique. *Hand (N Y).* 2013 Dec; 8(4): 445–449.
372. McCormack B, Bowen W, Gunther S, Linthicum J, Kaplan M, Eyster E. Carpal tunnel release using the MANOS CTR system: preliminary results in 52 patients. *J Hand Surg Am.* 2012 Apr;37(4):689-94.
373. Apard T, Candelier G. Surgical ultrasound-guided carpal tunnel release. *Hand Surg Rehabil.* 2017 Oct;36(5):333-337.
374. Chua NH, Vissers KC, Sluijter ME (2011) Pulsed radiofrequency treatment in interventional pain management: mechanisms and potential indications-a review. *Acta Neurochir (Wien)* 153: 763–771.
375. Lakemeier S, Lind M, Schultz W, Fuchs-Winkelmann S, Timmesfeld N, Foelsch C, et al. (2013) A comparison of intraarticular lumbar facet joint steroid injections and lumbar facet joint radiofrequency denervation in the treatment of low back pain: a randomized, controlled, double-blind trial. *Anesth Analg* 117: 228–235.
376. Gofeld M, Restrepo-Garces CE, Theodore BR, Faclier G (2013) Pulsed radiofrequency of suprascapular nerve for chronic shoulder pain: a

- randomized double-blind active placebo-controlled study. *Pain Pract* 13: 96–103.
377. Chen LC, Ho CW, Sun CH, Lee JT, Li TY, Shih FM, Wu YT. Ultrasound-Guided Pulsed Radiofrequency for Carpal Tunnel Syndrome: A Single-Blinded Randomized Controlled Study. *PLoS One*. 2015 Jun 12;10(6):e0129918.
 378. Djebbar S, Rossi IM, Adler RS. Ultrasound-Guided Cryoanalgesia of Peripheral Nerve Lesions. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2016 Nov;20(5):461-471. doi: 10.1055/s-0036-1596063. Epub 2016 Dec 21.
 379. Guevara-Alvarez A, Schmitt A, Russell RP, Imhoff AB, Buchmann S. Growth factor delivery vehicles for tendon injuries: mesenchymal stem cells and platelet rich plasma. *Muscles Ligaments Tendons J* 2014; 4: 378–85.
 380. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 489–96. doi: 10.1016/j.joms.2003.12.003
 381. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumerth S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 56–60.
 382. Rizzo C, Vetro R, , Vetro A, Mantia R, Iovane A, Di Gesù M, et al. The role of platelet gel in osteoarticular injuries of young and old patients. *Immun Ageing* 2014; 11: 21. doi: 10.1186/s12979-014-0021-9
 383. Andia I, Rubio-Azpeitia E, Martin JI, Abate M. Current concepts and translational uses of platelet rich plasma biotechnology. In: Ekinci D, editor. ed. *Biotechnology*: Intech; 2015. pp. 1–31.
 384. Ahmad Z, Howard D, Brooks RA, Wardale J, Henson FM, Getgood A, et al. The role of platelet rich plasma in musculoskeletal science. *JRSM Short Rep* 2012; 3: 40.
 385. Murphy MM, Lawson JA, Mathew SJ, Hutcheson DA, Kardon G. Satellite cells, connective tissue fibroblasts and their interactions are crucial for muscle regeneration. *Development* 2011; 138: 3625–37.
 386. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, Dugdale EM, Hansen D, Cote MP et al. The positive effects of different platelet-rich plasma methods on human muscle, bone, and tendon cells. *Am J Sports Med* 2012; 40: 1742–9.
 387. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med* 2011; 39: 266–71.
 388. Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J et al. Different preparation methods to obtain platelet components as a source of growth factors for local application. *Transfusion* 2001; 41: 1217–24.
 389. Harrison S, Vavken P, Kevy S, Jacobson M, Zurakowski D, Murray MM. Platelet activation by collagen provides sustained release of anabolic cytokines. *Am J Sports Med* 2011; 39: 729–34.
 390. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27: 158–67.
 391. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin

- (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 1131–7.
392. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J* 2014; 4: 3–9.
393. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 1185–95.
394. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy* 2012; 28: 998–1009.
395. Nguyen RT, Borg-Stein J, McInnis K. Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach. *PM R* 2011; 3: 226–50.
396. Peerbooms JC, van Laar W, Faber F, Schuller HM, van der Hoeven H, Gosens T. Use of platelet rich plasma to treat plantar fasciitis: design of a multi centre randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 69.
397. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double- blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus cortico- steroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med* 2010; 38: 255–62.
398. Andia I, Maffulli N. Muscle and tendon injuries: the role of biological interventions to promote and assist healing and recovery. *Arthroscopy* 2015; 31: 999–1015.
399. Kon E, Filardo G, Delcogliano M, Presti ML, Russo A, Bondi A et al. Platelet-rich plasma: new clinical application: a pilot study for treatment of jumper's knee. *Injury* 2009; 40: 598–603.
400. Hrnack SA, Barber FA, Hapa O. Rotator cuff repairs augmented by platelet rich plasma evaluated with magnetic resonance imaging and clinical outcomes (SS-08). *Arthroscopy* 2010; 26: e4–5.
401. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 910–13.
402. Sariguney Y, Yavuzer R, Elmas C, Yenicesu I, Bolay H, Atabay K. Effect of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 2008; 24: 159–67.
403. Creaney L, Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. *Br J Sports Med* 2008; 42: 314–20.
404. Beitzel K, McCarthy MB, Russell RP, Apostolakos J, Cote MP, Mazzocca AD. Learning about PRP using cell-based models. *Muscles Ligaments Tendons J* 2014; 4: 38–45.
405. Anitua E, Andia I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zaldueño M, de la Fuente M et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res* 2005; 23: 281–6.

406. de Mos M, van der Windt AE, Jahr H, van Schie HT, Weinans H, Verhaar JA et al. Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med* 2008; 36: 1171–8.
407. Middleton KK, Barro V, Muller B, Terada S, Fu FH. Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries. *Iowa Orthop J* 2012; 32: 150–63.
408. Del Buono A, Papalia R, Denaro V, Maccauro G, Maffulli N. Platelet rich plasma and tendinopathy: state of the art. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24(1 Suppl. 2): 79–83.
409. Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vincentelli F, Fornasari PM, Marcacci M. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop* 2010; 34: 909–15.
410. Gaweda K, Tarczyska M, Krzyzanowski W. Treatment of Achilles tendinopathy with platelet-rich plasma. *Int J Sports Med* 2010; 31: 577–83.
411. Ferrero G, Fabbro E, Orlandi D, Martini C, Lacelli F, Serafini G et al. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma in chronic Achilles and patellar tendinopathy. *J Ultrasound* 2012; 15: 260–6.
412. de Jonge S, de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma- Zeinstra SM, Verhaar JA et al. One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic Achilles tendinopathy: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Sports Med* 2011; 39: 1623–9.
413. de Vos RJ, Weir A, Tol JL, Verhaar JA, Weinans H, van Schie HT. No effects of PRP on ultrasonographic tendon structure and neovascularisation in chronic midportion Achilles tendinopathy. *Br J Sports Med* 2011; 45: 387–92.
414. Koo YS, Cho CS, Kim B-J. Pitfalls in Using Electrophysiological Studies to Diagnose Neuromuscular Disorders. *J Clin Neurol*. 2012 March; 8(1): 1–14.
415. Pinilla I, Martín-Hervás C, Sordo G, Santiago S. The usefulness of ultrasonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur Vol*. 2008 Aug;33(4):435-9.
416. Leonard L, Rangan A, Doyle G, Taylor G. Carpal tunnel syndrome - is high-frequency ultrasound a useful diagnostic tool? *J Hand Surg Br*. 2003 Feb;28(1):77-9.
417. Kaymak B, Ozçakar L, Cetin A, Candan Cetin M, Akinci A, Hasçelik Z. A comparison of the benefits of sonography and electrophysiologic measurements as predictors of symptom severity and functional status in patients with carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Apr;89(4):743-8.
418. Molitor PJ. A diagnostic test for carpal tunnel syndrome using ultrasound. *J Hand Surg Br*. 1988 Feb;13(1):40-1.
419. Dejacó C, Stradner M, Zauner D, Seel W, Simmet NE, Klammer A, Heitzer P, Brickmann K, Gretler J, Fürst-Moazedí FC, Thonhofer R, Husic R, Hermann J, Graninger WB, Quasthoff S. Ultrasound for diagnosis of carpal tunnel syndrome: comparison of different methods to determine median nerve volume and value of power Doppler sonography. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1934-9.
420. Dailiana ZH, Bougioukli S, Varitimidis S, Kontogeorgakos V, Togia E, Vlychou M, Malizos KN. Tumors and tumor-like lesions mimicking carpal tunnel syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014 Jan;134(1):139-44.

421. Nuckols T, Harber P, Sandin K, Benner D, Weng H, Shaw R, Griffin A, Asch S, The Carpal Tunnel Quality Group. Quality Measures for the Diagnosis and Non-Operative Management of Carpal Tunnel Syndrome in Occupational Settings. *J Occup Rehabil*. 2011 March; 21(1): 100–119.
422. Carlson H, Colbert A, Frydl J, Arnall E, Elliot M, Carlson N. Current options for nonsurgical management of carpal tunnel syndrome. *Int J Clin Rheumtol*. Author manuscript; available in PMC 2010 December 1. Published in final edited form as: *Int J Clin Rheumtol*. 2010 February; 5(1): 129–142.
423. Ono S, Clapham PJ, Chung KC. Optimal management of carpal tunnel syndrome. *Int J Gen Med*. 2010; 3: 255–261.
424. Crnković T, Bilić R, Trkulja V, Cesarik M, Gotovac N, Kolundžić R. The effect of epineurotomy on the median nerve volume after the carpal tunnel release: a prospective randomised double-blind controlled trial. *Int Orthop*. 2012 Sep;36(9):1885-92.
425. Hui AC, Wong S, Leung CH, Tong P, Mok V, Poon D, Li-Tsang CW, Wong LK, Boet R. A randomized controlled trial of surgery vs steroid injection for carpal tunnel syndrome. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12):2074-8.
426. Fernandes CH, Meirelles LM, Raduan Neto J, Nakachima LR, Dos Santos JB, Faloppa F. Carpal tunnel syndrome with thenar atrophy: evaluation of the pinch and grip strength in patients undergoing surgical treatment. *Hand (N Y)*. 2013 Mar;8(1):60-3.
427. Prime MS, Palmer J, Khan WS, Goddard NJ. Is there Light at the End of the Tunnel? Controversies in the Diagnosis and Management of Carpal Tunnel Syndrome. *Hand (N Y)*. 2010 Dec;5(4):354-60.
428. Karadaş O, Tok F, Ulaş UH, Odabaşı Z. The effectiveness of triamcinolone acetonide vs. procaine hydrochloride injection in the management of carpal tunnel syndrome: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011 Apr;90(4):287-92.
429. MacLennan A, Schimizzi A, Meier KM, Barron OA, Catalano L, Glickel S. Comparison of needle position proximity to the median nerve in 2 carpal tunnel injection methods: a cadaveric study. *J Hand Surg Am*. 2009 May-Jun;34(5):875-9.
430. Makhoulouf T, Emil NS, Sibbitt WL Jr, Fields RA, Bankhurst AD. Outcomes and cost-effectiveness of carpal tunnel injections using sonographic needle guidance. *Clin Rheumatol*. 2014 Jun;33(6):849-58.
431. Kaile E, Bland JDP. Safety of corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur Vol*. 2017 Jan 1:1753193417734426.
432. Lambrou G, Lagrata S, Matharu MS. Cutaneous atrophy and alopecia after greater occipital nerve injection using triamcinolone. *Headache*. 2012 Nov-Dec;52(10):1596-9.
433. Farrag TY, Lehar M, Verhaegen P, Carson KA, Byrne PJ. Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. *Laryngoscope* (2007) 117(1):157–65.10.1097/01.mlg.0000249726.98801.77
434. Park GY, Kwon DR. Platelet-rich plasma limits the nerve injury caused by 10% dextrose in the rabbit median nerve. *Muscle Nerve* (2014) 49(1):56–60.10.1002/mus.23863
435. Anjayani S, Wirohadidjojo YW, Adam AM, Suwandi D, Seweng A, Amiruddin MD. Sensory improvement of leprosy peripheral neuropathy in

- patients treated with perineural injection of platelet-rich plasma. *Int J Dermatol* (2014) 53(1):109–13.10.1111/ijd.12162
436. Allampallam K, Chakraborty J, Robinson J. Effect of ascorbic acid and growth factors on collagen metabolism of flexor retinaculum cells from individuals with and without carpal tunnel syndrome. *J Occup Environ Med*. 2000;42:251–259.
 437. Cho HH, Jang S, Lee SC, Jeong HS, Park JS, Han JY, Lee KH, Cho YB. Effect of neural-induced mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on facial nerve regeneration in an acute nerve injury model. *Laryngoscope*. 2010;120:907–913.
 438. Cole BJ, Seroyer ST, Filardo G, Bajaj S, Fortier LA. Platelet-Rich Plasma: Where Are We Now and Where Are We Going? *Sports Health*. 2010 May; 2(3): 203–210.
 439. Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy - future or trend? *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(4): 219.
 440. Choi J, Minn KW, Chang H. The Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma and Adipose-Derived Stem Cells: An Update. *Arch Plast Surg*. 2012 November; 39(6): 585–592.
 441. Scarpone M, Rabago D, Snell E, Demeo P, Ruppert K, Pritchard P, Arbogast G, Wilson JJ, Balzano JF. Effectiveness of Platelet-rich Plasma Injection for Rotator Cuff Tendinopathy: A Prospective Open-label Study. *Glob Adv Health Med*. 2013 Mar;2(2):26-31.
 442. Podesta L, Crow SA, Volkmer D, Bert T, Yocum LA. Treatment of partial ulnar collateral ligament tears in the elbow with platelet-rich plasma. *Am J Sports Med*. 2013 Jul;41(7):1689-94
 443. Bubnov R, Yevseenko V, Semeniv I. Ultrasound guided injections of platelets rich plasma for muscle injury in professional athletes. Comparative study. *Med Ultrason*. 2013 Jun;15(2):101-5.
 444. Akhundov K, Pietramaggiori G, Waselle L, Darwiche S, Guerid S, Scaletta C, Hirt-Burri N, Applegate LA, Raffoul WV. Development of a cost-effective method for platelet-rich plasma (PRP) preparation for topical wound healing. *Ann Burns Fire Disasters*. 2012 December 31; 25(4): 207–213.
 445. Duramaz A, Ursavaş HT, Bilgili MG, Bayrak A, Bayram B, Avkan MC. Platelet-rich plasma versus exchange intramedullary nailing in treatment of long bone oligotrophic nonunions. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017 Aug 1.
 446. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg* (2009) 17(10):602–8.10.2165/00007256-200939050-00002
 447. Jun Araki, Masahiro Jona, Hitomi Eto, Noriyuki Aoi, Harunosuke Kato, Hirotaka Suga, Kentaro Doi, Yutaka Yatomi, Kotaro Yoshimura. Optimized Preparation Method of Platelet-Concentrated Plasma and Noncoagulating Platelet-Derived Factor Concentrates: Maximization of Platelet Concentration and Removal of Fibrinogen. *Tissue Eng Part C Methods*. 2012 March; 18(3): 176–185.
 448. Nagata M, Messori M, Furlaneto F, Fucini S, Bosco A, Garcia V, Deliberador T, de Melo L. Effectiveness of Two Methods for Preparation of Autologous Platelet-Rich Plasma: An Experimental Study in Rabbits. *Eur J Dent*. 2010 October; 4(4): 395–402.

449. Singh RP, Marwaha N, Malhotra P, Dash S. Quality assessment of platelet concentrates prepared by platelet rich plasma-platelet concentrate, buffy coat poor-platelet concentrate (BC-PC) and apheresis-PC methods. *Asian J Transfus Sci.* 2009 July; 3(2): 86–94.
450. Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, Mannava S, Geeslin AG, Murray IR, Dornan GJ, Muschler GF, LaPrade RF. A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting: A Systematic Review of the Clinical Orthopaedic Literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2017 Oct 18;99(20):1769-1779.
451. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res.* 2006 Apr;17(2):212-9.
452. Mulvaney SW. Ultrasound-guided percutaneous neuroplasty of the lateral femoral cutaneous nerve for the treatment of meralgia paresthetica: a case report and description of a new ultrasound-guided technique. *Curr Sports Med Rep* (2011) 10(2):99–104.
453. Liong K, Lahiri A, Lee S, Chia D, Biswas A, Lee HP. Mid-motion deformation of median nerve during finger flexion: a new insight into the dynamic aetiology of carpal tunnel syndrome. *Hand Surg.* 2013;18(2):193-202.
454. Harmon K, Hanson R, Bowen J. Section VIII: platelet rich plasma (PRP) guidelines. *Int Cell Med Soc* (2011). Available at: <http://www.cellmedicinesociety.org>
455. Giannessi E, Coli A, Stornelli MR, Miragliotta V, Pirone A, Lenzi C, et al. An autologously generated platelet-rich plasma suturable membrane may enhance peripheral nerve regeneration after neurotmesis in an acute injury model of sciatic nerve neurotmesis. *J Reconstr Microsurg* (2014).10.1055/s-0034-1372483
456. Piskin A, Kaplan S, Aktas A, Ayyildiz M, Raimondo S, Alic T, et al. Platelet gel does not improve peripheral nerve regeneration: an electrophysiological, stereological, and electron microscopic study. *Microsurgery* (2009) 29(2):144–53.10
457. Kaplan S, Piskin A, Ayyildiz M, Aktas A, Koksall B, Ulkay MB, et al. The effect of melatonin and platelet gel on sciatic nerve repair: an electrophysiological and stereological study. *Microsurgery* (2011) 31(4):306–13.
458. Elgazzar RF, Mutabagani MA, Abdelaal SE, Sadakah AA. Platelet rich plasma may enhance peripheral nerve regeneration after cyanoacrylate reanastomosis: a controlled blind study on rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* (2008) 37(8):748–55.
459. Sariguney Y, Yavuzer R, Elmas C, Yenicesu I, Bolay H, Atabay K. Effect of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* (2008) 24(3):159–67.
460. Shen YX, Fan ZH, Zhao JG, Zhang P. The application of platelet-rich plasma may be a novel treatment for central nervous system diseases. *Med Hypotheses* (2009) 73(6):1038–40.
461. Yoshii Y, Zhao C, Schmelzer JD, Low PA, An KN, Amadio PC. Effects of hypertonic dextrose injections in the rabbit carpal tunnel. *J Orthop Res.* 2011;29:1022–1027.

462. Ding XG, Li SW, Zheng XM, Hu LQ, Hu WL, Luo Y. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian journal of andrology*. 2009;11:215–221.
463. Sánchez M, Anitua E, Delgado D, Prado R, Sánchez P, Fiz N, Guadilla J, Azofra J, Pompei O, Orive G, Ortega M, Yoshioka T, Padilla S. Ultrasound-guided plasma rich in growth factors injections and scaffolds hasten motor nerve functional recovery in an ovine model of nerve crush injury. *J Tissue Eng Regen Med*. [Epub ahead of print] (2015).
464. Zheng C, Zhu Q, Liu X, Huang X, He C, Jiang L, Quan D, Zhou X, Zhu Z. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of Schwann cells *in vitro*. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016;10:428–636.
465. Malahias MA, Chytas D, Babis GC, Nikolaou VS. Platelet-rich plasma guided injections: clinical application in peripheral neuropathies. *Front Surg*. 2014;1:41.
466. Sanchez M, Yoshioka T, Ortega M, Delgado D, Anitua E. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of common peroneal nerve palsy associated with multiple ligament injuries of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* (2014) 22(5):1084–9.
467. Kuffler DP, Reyes O, Sosa IJ, Santiago-Figueroa J. Neurological recovery across a 12-cm-long ulnar nerve gap repaired 3.25 years post trauma: case report. *Neurosurgery* (2011) 69(6):E1321–6.
468. Hibner M, Castellanos ME, Drachman D, Balducci J. Repeat operation for treatment of persistent pudendal nerve entrapment after pudendal neurolysis. *J Minim Invasive Gynecol* (2012) 19(3):325–30.
469. Scala M, Mereu P, Spagnolo F, Massa M, Barla A, Mosci S, et al. The use of platelet-rich plasma gel in patients with mixed tumour undergoing superficial parotidectomy: a randomized study. *In vivo* (2014) 28(1):121–4.
470. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: Implications for wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;114:1502–1508.
471. Nikolidakis D, Jansen JA. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: Literature review. *Tissue engineering. Part B, Reviews*. 2008;14:249–258.
472. Sanchez M, et al. Platelet-rich plasma, a source of autologous growth factors and biomimetic scaffold for peripheral nerve regeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;28:1–16.
473. Chen YS, et al. Effects of basic fibroblast growth factor (bfgf)-neutralizing antibody and platelet factor 4 on facial nerve regeneration. *Experimental neurology*. 1999;155:274–283.
474. Oya T, et al. Platelet-derived growth factor-b expression induced after rat peripheral nerve injuries. *Glia*. 2002;38:303–312.
475. McTigue DM, Popovich PG, Morgan TE, Stokes BT. Localization of transforming growth factor-beta1 and receptor mrna after experimental spinal cord injury. *Experimental neurology*. 2000;163:220–230.
476. Ozdinler PH, Macklis JD. Igf-i specifically enhances axon outgrowth of corticospinal motor neurons. *Nature neuroscience*. 2006;9:1371–1381.
477. Evans KD, Roll SC, Volz KR, Freimer M. Relationship between intraneural vascular flow measured with sonography and carpal tunnel

- syndrome diagnosis based on electrodiagnostic testing. *J Ultrasound Med.* 2012;31:729–736.
478. Cass SP. Ultrasound-Guided Nerve Hydrodissection: What is it? A Review of the Literature. *Curr Sports Med Rep.* 2016;15:20–22.
 479. Takamura M, Yasuda T, Nakano A, Shima H, Neo M. The effect of platelet-rich plasma on Achilles tendon healing in a rabbit model. *Acta Orthop Traumatol Turc.* [Epub ahead of print] (2016).
 480. Bozek M, Gazdzik TS. The value of clinical examination in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2001;3:357–360.
 481. Stanco D, Vigano M, Croiset SJ, De Girolamo L. Applications and limits of platelet-rich plasma in sports related injuries. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012 Apr-Jun;26(2 Suppl 1):53S-61S.
 482. Kuffler, D. P. (2013). "Platelet-rich plasma and the elimination of neuropathic pain." *Mol Neurobiol* 48(2): 315-332.
 483. Atroshi I, Larsson GU, Ornstein E, Hofer M, Johnsson R, Ranstam J. Outcomes of endoscopic surgery compared with open surgery for carpal tunnel syndrome among employed patients: randomised controlled trial. *BMJ.* 2006 Jun 24;332(7556):1473. Epub 2006 Jun 15.
 484. Malahias MA, Nikolaou VS, Johnson EO, Kaseta MK, Kazas ST, Babis GC. Platelet-Rich Plasma Ultrasound-Guided Injection in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Placebo-Controlled Clinical Study. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017 Sep 5.
 485. Ihnatsenka B, Boezaart AP. Ultrasound: Basic understanding and learning the language. *Int J Shoulder Surg.* 2010 Jul;4(3):55-62.
 486. Naredo E, Bijlsma JW, Conaghan PG, Acebes C, Balint P, Berner-Hammer H, Bruyn GA, Collado P, D'Agostino MA, de Agustin JJ, de Miguel E, Filippucci E, Grassi W, Iagnocco A, Kane D, Koski JM, Manger B, Mayordomo L, Möller I, Moragues C, Rejón E, Szkudlarek M, Terslev L, Uson J, Wakefield RJ, Schmidt WA. Recommendations for the content and conduct of European League Against Rheumatism (EULAR) musculoskeletal ultrasound courses. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):1017-22.
 487. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, Schoenen J. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain.* 2005 Nov;118(1-2):92-6.
 488. Flondell M, Hofer M, Björk J, Atroshi I. Local steroid injection for moderately severe idiopathic carpal tunnel syndrome: protocol of a randomized double-blind placebo-controlled trial (NCT 00806871). *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Apr 21;11:76. doi: 10.1186/1471-2474-11-76.
 489. Robotti G, Canepa MG, Bortolotto C, Draghi F. Interventional musculoskeletal US: an update on materials and methods. *Ultrasound.* 2013 June; 16(2): 45–55.
 490. Burnouf T, Chou ML, Wu YW, Su CY, Lee LW. Antimicrobial activity of platelet (PLT)-poor plasma, PLT-rich plasma, PLT gel, and solvent/detergent-treated PLT lysate biomaterials against wound bacteria. *Transfusion.* 2013 Jan;53(1):138-46.

491. Edelblute CM, Donate AL, Hargrave BY, Heller LC. Human platelet gel supernatant inactivates opportunistic wound pathogens on skin. *Platelets*. 2015;26(1):13-6.
492. Yücel H., Seyithanoğlu H. Choosing the most efficacious scoring method for carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2015;49(1):23-9.
493. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007 May;39(2):175-91.
494. Martin JJ, Merino J, Atilano L, Areizaga LM, Gomez-Fernandez MC, Burgos-Alonso N, Andia I. Platelet-rich plasma (PRP) in chronic epicondylitis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013 Dec 1;14:410.
495. Mintken, P. E., P. Glynn and J. A. Cleland (2009). "Psychometric properties of the shortened disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (QuickDASH) and Numeric Pain Rating Scale in patients with shoulder pain." *J Shoulder Elbow Surg* 18(6): 920-926.
496. Jette AM. How measurement techniques influence estimates of disability in older populations. *Soc Sci Med*. 1994 Apr;38(7):937-42.
497. Verbrugge LM, Jette AM. The disablement process. *Soc Sci Med*. 1994 Jan;38(1):1-14.
498. Gummesson C, Ward MM, Atroshi I. The shortened disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire (QuickDASH): validity and reliability based on responses within the full-length DASH. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006 May 18;7:44.
499. Atroshi I, Flondell M, Hofer M, Ranstam J. Methylprednisolone injections for the carpal tunnel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 3;159(5):309-17.
500. Boya H, Ozcan O, Oztekin HH. Long-term complications of open carpal tunnel release. *Muscle Nerve*. 2008 Nov. 38(5):1443-6.
501. Incebiyik S, Boyaci A, Tutoglu A. Short-term effectiveness of short-wave diathermy treatment on pain, clinical symptoms, and hand function in patients with mild or moderate idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2014 Jul 24.
502. Page MJ, O'Connor D, Pitt V, Massy-Westropp N. Exercise and mobilisation interventions for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13. 6:CD009899.
503. Lyon C, Syfert J, Nashelsky J. Clinical Inquiry: Do corticosteroid injections improve carpal tunnel syndrome symptoms? *J Fam Pract*. 2016 Feb;65(2):125-8.
504. Page MJ, Massy-Westropp N, O'Connor D, Pitt V. Splinting for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11. 7:CD010003.
505. Yao E, Gerritz PK, Henricson E, Abresch T, Kim J, Han J, Wang K, Zhao H. Randomized controlled trial comparing acupuncture with placebo acupuncture for the treatment of carpal tunnel syndrome. *PM R*. 2012 May;4(5):367-73.
506. LeBlanc KE, Cestia W. Carpal tunnel syndrome. *Am Fam Physician*.

- 2011 Apr 15;83(8):952-8.
507. Kerr CD, Sybert DR, Albarracin NS. An analysis of the flexor synovium in idiopathic carpal tunnel syndrome: report of 625 cases. *J Hand Surg Am.* 1992 Nov;17(6):1028-30.
 508. Kang HJ, Jung SH, Yoon HK, et al. Carpal tunnel syndrome caused by space occupying lesions. *Yonsei Med J.* 2009;50:257–261.
 509. Lee JY, Park Y, Park KD, Lee JK, Lim OK. Effectiveness of Ultrasound-Guided Carpal Tunnel Injection Using In-Plane Ulnar Approach: A Prospective, Randomized, Single-Blinded Study. *Medicine (Baltimore)* 2014 Dec; 93(29): e350. Published online 2014 Dec 2.
 510. Fowler JR, Gaughan JP, Ilyas AM. The sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 October 21
 511. Azami A, Maleki N, Anari H, Iranparvar Alamdari M, Kalantarhormozi M, Tavosi Z. The diagnostic value of ultrasound compared with nerve conduction velocity in carpal tunnel syndrome. . *Int J Rheum Dis.* 2014 Jul;17(6):612-20. doi: 10.1111/1756-185X.12310. Epub 2014 Feb 20.
 512. Kowalska B. Assessment of the utility of ultrasonography with high-frequency transducers in the diagnosis of entrapment neuropathies. *J Ultrason.* 2014 Dec; 14(59): 371–392.
 513. Cartwright MS, White DL, DeMar S, Wiesler ER, Thomas Sarlikiotis T, Chloros GD, Yoon JS, Won SJ, Molnar JA, DeFranzo AJ, Walker FO Median Nerve Changes Following Steroid Injection for Carpal Tunnel Syndrome. *Muscle Nerve.* Author manuscript; available in PMC 2012 Mar 28. Published in final edited form as: *Muscle Nerve.* 2011 Jul; 44(1): 25–29.
 514. Wu YT, Ho TY, Chou YC, Ke MJ, Li TY, Huang GS, Chen LC. Six-month efficacy of platelet-rich plasma for carpal tunnel syndrome: A prospective randomized, single-blind controlled trial. *Sci Rep.* 2017 Dec;7(1):94.
 515. Uzun H, Bitik O, Uzun Ö, Ersoy US, Aktaş E. Platelet-rich plasma versus corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome. *J Plast Surg Hand Surg.* 2017 Oct;51(5):301-305.
 516. Kuo YC, Lee CC, Hsieh LF. Ultrasound-guided perineural injection with platelet-rich plasma improved the neurophysiological parameters of carpal tunnel syndrome: A case report. *J Clin Neurosci.* 2017 Oct;44:234-236.

