

**Przydatność ultrasonografii i rezonansu magnetycznego
w ocenie nerwów obwodowych po zabiegach
rekonstrukcyjnych.**

Rozprawa doktorska

lek. Michał Lis

Promotor: dr hab. n. med. Anna Chrapusta

Wrocław 2023

Pani doktor habilitowanej nauk medycznych Annie Chrapuście, promotorowi poniższego doktoratu, dziękuję za wsparcie, cierpliwość i poświęcony czas.

Panu doktorowi nauk medycznych Piotrowi Klimeczkowi, kierownikowi Zakładu Diagnostyki Obrazowej Specjalistycznego Szpitala im. L. Rydygiera, dziękuję za umożliwienie przeprowadzenia badań i wsparcie merytoryczne.

Doktorowi habilitowanemu nauk medycznych Mateuszowi Koziejowi dziękuję za merytoryczne i przyjacielskie wsparcie oraz rady w trakcie pisania tej dysertacji.

Doktorowi Szymonowi Mydze dziękuję za wsparcie merytoryczne i konsultacje z zakresu statystyki i matematyki.

Doktorowi Bartoszowi Dołędze – Kozierowskiemu za nieustającą motywację i inspirowanie do rozwoju naukowego.

Panu Rafałowi Ziętarze dziękuję za wspólnie spędzony czas na badaniu pacjentów i konfiguracji aparatu MRI w celu jak najwyższej jakości uzyskiwanych wyników badań.

Oraz dziękuję wszystkim innym, bez których ta praca by nie powstała.

Rodzinie i przyjaciołom

Pracę tę dedykuję Dziadkowi Andrzejowi Żukowskiemu

Lista wykorzystywanych skrótów:

AD – dyfuzyjność osiowa

CMAP – compound muscle action potential

CP – ciągłość pęczków

DRG – korzenie grzbietowe rdzenia kręgowego

DTI – sekwencja tensora dyfuzji

FA – współczynnik anizotropii frakcjonowanej

Gal-C – galaktocerebrozyd C

IL-1 – interleukina 1.

ILGF – insulin like growth factor

MAG – białko związane z mieliną

MD – dyfuzyjność średnia

MHQ – Michigan Hand Outcomes Questionnaire

MRI – badanie rezonansu magnetycznego

NCS – nerve conduction study

NGF – neuronal growth factor

P0 – białko 0

PGA – polimer kwasu poliglikolowego

PGA-c – polimer kwasu poliglikolowego pokryty usieciowanym kolagenem

PLCL – polimer poliaktydu-kaprolaktonu

PNS – obwodowy układ nerwowy

PTFE - politetrafluoroetylen

RD – dyfuzyjność promieniowa

SNAP – sensory nerve action potential

USG – badanie ultrasonograficzne

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| WSTĘP | 5 |
| CEL PRACY I HIPOTEZA BADAWCZA..... | 24 |
| MATERIAŁ I METODY | 25 |
| WYNIKI..... | 35 |
| DYSKUSJA..... | 63 |
| WNIOSKI..... | 77 |
| STRESZCZENIE | 79 |
| ABSTRACT | 80 |
| SPIS RYCIN | 81 |
| SPIS TABEL | 83 |
| LITERATURA..... | 84 |

Wstęp

Uszkodzenia obwodowego układu nerwowego wciąż stanowią duże wyzwanie dla współczesnej medycyny. W USA rocznie ok. 350 000 pacjentów doznaje uszkodzenia nerwu obwodowego w zakresie kończyny górnej, a 100 000 przechodzi zabieg rekonstrukcji nerwu.¹⁻³ Nerw obwodowy jest strukturą niepowtarzalną ze względu na swą złożoność morfologiczną, a także fizjologię procesów naprawczych zachodzących w jego obrębie. W swoim przekroju zawiera on włókna ruchowe biegnące do płytek nerwowo-mięśniowych, włókna czuciowe zapewniające przewodzenie bodźców z receptorów oraz włókna autonomiczne zapewniające unerwienie i regulacje funkcji gruczołów potowych, naczyń czy mięśni mieszków włosowych. Koncentracja różnorodnych funkcji w nerwie obwodowym jest nieporównywalna z żadnym innym narządem. Niestety zaletą ta jest również jego największą wadą, ponieważ uszkodzenie w wyniku nawet drobnego urazu tak relatywnie małej struktury może prowadzić do całkowitego upośledzenia funkcji kończyny i trwałego kalectwa.⁴

Problematyka zabiegów naprawczych nerwów obwodowych jest zagadnieniem złożonym. Zarówno przygotowanie pacjenta do zabiegu, w tym wybór metody, planowanie, a także sama decyzja o operacji, jak i monitorowanie pacjenta po zabiegu, ocena wyniku rekonstrukcji i decyzje o ewentualnej reoperacji wymagają od operatora dużej wiedzy i doświadczenia.⁵

Do lat 90. XX wieku jedynymi dostępnymi metodami oceny funkcji nerwu było badanie kliniczne oraz elektrofizjologiczne. Pomimo swoich niewątpliwych zalet metody te były również obarczone wieloma wadami. Wraz z wejściem do powszechnego użytku w latach 90. XX wieku aparatów rezonansu magnetycznego oraz wysokorozdzielczych głowic ultrasonograficznych w kolejnych latach obrazowanie nerwu obwodowego okazało się nie tylko metodą możliwą, ale coraz powszechniej uznawaną.⁶

Pomimo ciągłego rozwoju tych technik obrazowania w dostępnej literaturze nie ma jednoznacznych wytycznych, którymi można by się kierować w monitorowaniu wyników pooperacyjnych, a dostępne informacje są szczątkowe i niejasne. W poniższej dysertacji podjęto próbę wykazania przydatności diagnostyki obrazowej

w ocenie pooperacyjnej i jej korelacji z dotychczas stosowanymi metodami oceny wyników zabiegów rekonstrukcyjnych nerwów obwodowych.

1. Budowa i fizjologia obwodowego układu nerwowego

Zarówno pod kątem morfologicznym, jak i funkcjonalnym obwodowy układ nerwowy jest jednym z najbardziej złożonych systemów w organizmie człowieka. Razem z centralnym układem nerwowym tworzą system odpowiedzialny za koordynację, przekazywanie i odbieranie informacji, zarówno wewnątrz organizmu, jak i w interakcji ze środowiskiem zewnętrznym w oparciu o kontrolowane przekaźnictwo impulsów elektrycznych.⁷

Obwodowy układ nerwowy dzieli się na układ autonomiczny i somatyczny. Autonomiczny odpowiedzialny jest za kontrolę procesów zachodzących poza świadomością i reguluje takie funkcje jak kurczliwość mięśniówki jelit, dróg oddechowych, pracę serca, natomiast w kończynie górnej odpowiedzialny jest on między innymi za skurcz mięśniówki naczyń krwionośnych, a także pracę przydatków skóry takich jak gruczoły potowe i łojowe. Składa się on z dwóch działających względem siebie antagonistycznie układów współczulnego oraz przywspółczulnego.⁸

Somatyczny układ nerwowy odpowiedzialny jest za interakcje ze środowiskiem zewnętrznym. Przewodzi on impulsy zarówno dośrodkowo (nerwy czuciowe), przekazując informacje z receptorów do ośrodkowego układu nerwowego, jak i odśrodkowo (nerwy ruchowe), przewodząc impulsy na obwód do płytek motorycznych, co pozwala na skurcz mięśni poprzecznie prążkowanych i poruszanie kończyną.^{9,10}

Obwodowy układ nerwowy tworzony jest przez 3 podstawowe struktury anatomiczne:

- zwoje nerwowe – skupiska komórek nerwowych oraz włókien nerwowych otoczone przez grupy komórek glejowych – spośród nich wyróżniamy zwoje czuciowe i autonomiczne zależnie od przynależności do układu;
- nerwy czaszkowe i rdzeniowe – włókna nerwowe przekazujące impulsy drogą aferentną i eferentną;
- receptory oraz efekторы – końcowe elementy obwodowego układu nerwowego odpowiedzialne za zbieranie informacji oraz wykonywanie poleceń.⁹

1.1. Budowa anatomiczna, histologiczna oraz embriologia nerwu obwodowego

1.1.1. Anatomia i histologia nerwu obwodowego

Obwodowy układ nerwowy (PNS) jest powszechnie uważany za strukturę mniej złożoną anatomicznie od ośrodkowego układu nerwowego, jednak w obu można wyróżnić analogiczne elementy. W skład PNS wchodzi afferentne (wstępujące) włókna czuciowe oraz eferentne (zstępujące) włókna ruchowe. Ciała komórkowe nerwów czuciowych znajdują się w zwojach korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego (DRG), natomiast nerwy ruchowe, których ciała komórkowe znajdują się w rogu przednim rdzenia kręgowego, utworzone są przez motoaksony. Razem stanowią tzw. somatyczny obwodowy układ nerwowy. W związku z powyższym nerwy rdzeniowe czuciowe wchodzi do rdzenia kręgowego przez korzeń grzbietowy, a ruchowe wychodzą z niego przez korzeń brzuszny.

Unerwienie kończyny górnej pochodzi ze splotu ramiennego formowanego przez korzenie brzuszne i grzbietowe C5, C6, C7, C8 oraz Th1. Korzenie te dają początek trzem pniom (górnemu, środkowemu i dolnemu). Każdy z tych pni dzieli się na gałąź brzuszną i gałąź grzbietową. Gałęzie te następnie tworzą trzy pęczki - boczny, tylny i przyśrodkowy, które ostatecznie dzielą się na gałęzie długie splotu ramiennego: nerw mięśniowo-skróny, nerw promieniowy, nerw pośrodkowy, nerw łokciowy, nerw skróny przyśrodkowy ramienia i nerw skróny przyśrodkowy przedramienia.¹¹

Pień nerwu obwodowego posiada wiele analogii do dróg nerwowych w istocie białej w centralnym układzie nerwowym.⁷ Zbudowany jest on z dwóch wyróżniających się struktur. Pierwsza to pakiety aksonów biegnących w równoległych pęczkach, natomiast drugą ze struktur jest zrąb nerwu. Aksony odpowiadające za przekazywanie impulsów przez nerw otoczone są przez lemocyty pełniące funkcje komórek podporowych odpowiedzialnych za odżywianie oraz procesy regeneracyjne, a także w przypadku włókien rdzennych przyspieszenie przekazywania impulsów.

Zrąb nerwu to struktury łącznotkankowe pełniące funkcję ochronną przed siłami mechanicznymi, działającymi na nerw obwodowy. Zależnie od swojej lokalizacji oraz właściwości wyróżniamy odpowiednio:

- *śródnervie (endoneurium)* – nazywane również osłonką Keya – Retziusa – otacza każdy biegnący akson. Zbudowane jest z dwóch warstw:

wewnętrznej, utworzonej z glikokaliksu, oraz zewnętrznej, formowanej przez sieć włókien kolagenowych. Do funkcji śródnervia należy wydzielanie płynu endoneurialnego pełniącego analogiczną funkcję do płynu mózgowo-rdzeniowego w CUN;¹²

- *nerwie (perineurium)* – otacza pakiety biegnących równolegle aksonów, formując pęczki nerwowe. Odpowiada za wytworzenie nieprzenikliwej dla większości substancji bariery krew – nerw, podobnej do występującej w CUN bariery krew – mózg.¹³
- *nanerwie (epineurium)* – bogato unaczyniona struktura otaczająca cały pień nerwu i stabilizująca jego strukturę.

Struktury zrębu nerwu tworzą nieprzerwany tunel od rdzenia kręgowego, sięgając aż do receptora lub efektoru na drugim końcu włókna nerwowego.

Obwodowe włókna nerwowe można podzielić ze względu na funkcje na:

- czuciowe – aferentne – odpowiadające za przekazywanie informacji z receptorów do CUN;
- ruchowe – eferentne – przewodzące sygnały z CUN do efektorów w mięśniach czy gruczołach;
- mieszane – zawierające w sobie włókna zarówno aferentne, jak i eferentne.

Aksony o średnicy większej niż 1 do 2 μm są otoczone mieliną formowaną przez komórki Schwanna.⁹ Ze względu na tę właściwość możemy wyróżnić nerwy:

- rdzenne (mielinowane) – ewolucyjnie młodsze włókna o większej prędkości przewodzenia sięgającej 120m/s – impuls porusza się skokowo, ulegając równocześnie wzmocnieniu pomiędzy poszczególnymi przerwami w mielinie nazywanymi przewężeniami Ranviera. Stopień mielinizacji nerwu koreluje z szybkością jego przewodzenia;
- bezrdzenne (niemielinowane) – ewolucyjnie starsze włókna o znacznie gorszych właściwościach przewodzenia i niższej szybkości przekazywania

impulsów niż aksony mielinowane – do 10 m/s. Włókna nerwowe tego typu przekazują informacje z receptorów bólu oraz temperatury.⁷

1.1.2. Embriologia nerwu obwodowego

Układ nerwowy człowieka bierze swój początek z płytki nerwowej pochodzenia ektodermalnego. W kolejnych tygodniach rozwoju płytka nerwowa różnicuje się na cewę nerwową, z której powstaje centralny układ nerwowy, i grzebień nerwowy będący punktem wyjścia dla obwodowego i autonomicznego układu nerwowego.

Włókna nerwowe ruchowe pochodzą z blaszek brzuszno-bocznych i w rozwoju płodowym zaczynają pojawiać się około czwartego tygodnia. Odpowiednio do unerwianych następnie grup mięśniowych zaczynają formować pęczek, który utworzy korzeń przedni. Korzeń tylny natomiast formowany jest z aksonów komórek migrujących do grzbietowo-bocznej powierzchni rdzenia kręgowego, gdzie potem ulegają przekształceniu w komórki zwoju rdzeniowego. Wypustki tych komórek z kolei przyłączają się do korzenia brzuszego, z którym tworzą nerw rdzeniowy.

W rozwoju embrionalnym nerw rdzeniowy oraz pień nerwu obwodowego wywodzą się z dwóch różnych listków zarodkowych. Same aksony, jak już wspomniano, są pochodzenia neuroektodermalnego, podczas gdy jego elementy podporowe opisywane powyżej podobnie jak opony mózgowo-rdzeniowe mają pochodzenie mezenchymalne.¹⁴

2. Procesy naprawcze obwodowego układu nerwowego

W przeciwieństwie do centralnego układu nerwowego nerwy obwodowe wykazują zdolność do regeneracji i reinerwacji mięśni oraz receptorów czuciowych. Procesy naprawcze zachodzące w obrębie nerwu są zjawiskiem złożonym z wielu czynników obejmujących sam neuron, środowisko jego reinerwacji oraz docelowy dla niego organ.¹⁵

2.1. Pierwotne zwyrodnienie aksonalne

W 1850 r. Augustus Waller, przeprowadzając badania na przeciętych nerwach podjęzykowych i językowo – gardłowych żab, opisał procesy zachodzące przy uszkodzeniu aksonu.¹⁶ Nazywane zwyrodnieniem Wallerowskim zjawisko indukowane jest zaburzeniami w dystrybucji lipidów, glikoprotein i białek, w tym białka aksonalnego NMNAT2¹⁷ i polega na proteolizie, rozpadzie i degeneracji dystalnej części aksonu od miejsca urazu. W ślad za aksonem degeneracji ulega także mielina, w obrębie której mikroskopowo widoczne są komory niedokrwienne, złogi lipidowe oraz nacieki makrofagów. Następnie makrofagi przenikające przez przerwana barierę krew – nerw wraz z komórkami Schwanna w ciągu 21 dni oczyszczają pozostałości zdegenerowanych elementów komórkowych, pozwalając na utworzenie rurowatych struktur z połączonych błon podstawnych komórek Schwanna tak zwanych pasm Büngnera, dających miejsce pod regenerację nerwu.^{18,19} W trakcie tego procesu komórki Schwanna ulegają zwyrodnieniu, w wyniku którego dochodzi do pogrubienia mieliny i zwężenia światła powstałych tuneli.

Do podobnego procesu, jednak w mniejszej skali, dochodzi także w proksymalnej części nerwu. Zmiany zachodzące w bliższej części nerwu, opisane po raz pierwszy przez Santiago R. Cajala, od nazwiska swojego odkrywcy noszą nazwę zwyrodnienia Cajala.⁴ W procesie tym dochodzi do rozpadu włókna oraz mieliny na dystansie kilku milimetrów od miejsca urazu, zazwyczaj do pierwszego przewężenia Ranviera.^{20,21}

2.2. Procesy naprawcze nerwu

Jak już wspomniano, po zerwaniu ciągłości w wyniku aksono- bądź neurotmezy dystalna od urazu część aksonu ulega degeneracji Wallerowskiej w efekcie pozbawienia dostępu do źródła syntezy białek i lipidów.

Dzięki temu, że komórki Schwanna są niezależne od aksonu i w wyniku jego zerwania nie dochodzi do ich obumarcia, możliwe jest stworzenie przez organizm warunków do regeneracji nerwu poprzez ich autokryjne działanie. Po zerwaniu nerwu dochodzi do zaburzeń w poziomach molekularnych markerów mieliny, takich jak białko 0 (P0), białko związane z mieliną (MAG) oraz galaktocerebrozyd (Gal-C).^{22,23} W wyniku opisywanych procesów dochodzi do licznych zmian w ekspresji genów, w tym aktywacji czynnika c-Jun w obrębie limfocytów prowadzących do uruchomienia procesów naprawczych na poziomie wydzielania czynników neurotropowych i promujących remielinizację.²⁴⁻²⁷

W ciągu 4-5 dni od zerwania ciągłości nerwu w efekcie wydzielania czynników neurotropowych przez limfocyty w proksymalnej do uszkodzenia części nerwu obwodowego rozpoczyna się regeneracja aksonów czuciowych.¹⁹ Następnie w ciągu 10 dni od urazu wzrasta ekspresja mRNA czynników wzrostowych limfocytów motoneuronów, sygnalizująca początek reinerwacji neuronów ruchowych.²⁸ W tym czasie dochodzi do interakcji IL1 wydzielanej przez makrofagi wraz z Neuronal Growth Factor (NGF) oraz Insulin Like Growth Factor (ILGF), które pobudzają proksymalną część aksonu do wzrostu. Prędkość postępującej reinerwacji zachodzi w tempie 1-2 mm na dzień, zależnie od poziomu urazu, zwalniając wraz z odległością od miejsca urazu oraz przebytego przez regenerujący się nerw dystansu.⁴

2.3. Nerwiaki pourazowe

Opisane powyżej procesy regeneracji obwodowego układu nerwowego zakładają prawidłowe warunki, pozwalające na odnalezienie przez wzrastające aksony dystalnej części nerwu. Opisując mechanizmy regeneracji, nie można pominąć zjawiska formowania się nerwiaków pourazowych, które są manifestacją zdolności regeneracyjnych nerwu obwodowego. Nerwiaki pourazowe są nienowotworową proliferacją nerwu występującą w odpowiedzi na uraz lub operację. W idealnych warunkach końce odciętego nerwu przywracają jego ciągłość poprzez uporządkowany wzrost aksonów od proksymalnego do dystalnego kikutu przez tunele proliferujących komórek Schwanna. Jednakże jeśli nie uda się zachować prawidłowego przylegania

kikutów nerwu lub w przypadku braku dystalnego kikutu, zdeorganizowana proliferacja nerwu proksymalnego powoduje powstanie nerwiaka.²⁹

3. Operacyjne leczenie nerwów obwodowych

Decyzja o operacyjnym leczeniu nerwu obwodowego obecnie podejmowana jest przede wszystkim na podstawie wyników badania klinicznego, ewentualnie uzupełnionego o dodatkowe badanie elektrofizjologiczne i obrazowe. W dostępnej literaturze brak jest ciągle konsensusu dotyczącego jednolitego algorytmu postępowania przygotowawczego w leczeniu operacyjnym nerwów obwodowych.¹⁰

Przez lata to właśnie badanie kliniczne kształtowało diagnostykę neuropatii obwodowych, czasami z uzupełnieniem o badanie elektrofizjologiczne. Także obecnie wg literatury informacje uzyskane w wyniku przeprowadzonej diagnostyki obrazowej stanowią tylko dane uzupełniające i nie mogą stanowić jedynej podstawy do podjęcia decyzji o leczeniu operacyjnym.⁶

3.1. Klasyfikacje uszkodzenia nerwu

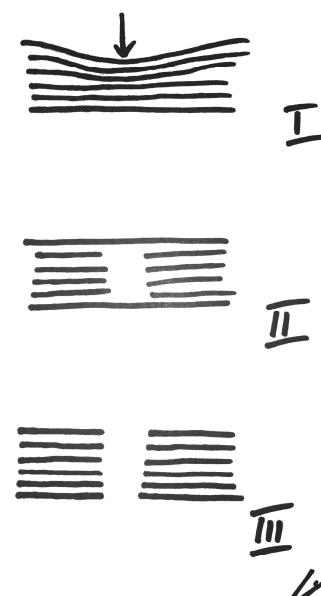
Dwoma najpowszechniej stosowanymi w chirurgii ręki klasyfikacjami w ocenie stopnia uszkodzenia nerwu są klasyfikacja Seddona i klasyfikacja Sunderlanda.²

3.1.1. Klasyfikacja Seddona

Opracowana przez Seddona w 1943 r. klasyfikacja była pierwszą próbą uporządkowania wiedzy dotyczącej procesów zachodzących w obrębie uszkodzonego nerwu.^{4,30,31} W swojej trzystopniowej skali Seddon wyróżnił następujące rodzaje uszkodzenia nerwu:

1. neurapraxia – ucisk nerwu bez przerwania ciągłości pęczków;
2. axonotmesis – przerwanie ciągłości pęczków nerwowych wewnątrz nerwu bez uszkodzenia epineurium;
3. neurotmesis – całkowite przerwanie ciągłości nerwu.

Zgodnie z klasyfikacją Seddona do leczenia rekonstrukcyjnego kwalifikowane powinny być tylko nerwy o całkowitym zerwaniu ciągłości. Nerwy z uszkodzeniem pierwszego czy drugiego typu po usunięciu przyczyny regenerują się samoistnie.



Rycina 1. Graficzne przedstawienie klasyfikacji Seddona.

3.1.2. Klasyfikacja Sunderlanda

W 1951 r. Sunderland zaproponował pięciostopniową klasyfikację uszkodzeń nerwów obwodowych.^{31,32} Rozwinął on opublikowaną 8 lat wcześniej klasyfikację Seddona, uwzględniając uszkodzenia poszczególnych elementów zrębu nerwu.

1. Stopień I – zaburzenia funkcji nerwu w wyniku ucisku lub niedokrwienia.
2. Stopień II – przerwanie ciągłości aksonów bez uszkodzenia elementów zrębu nerwu.
3. Stopień III – przerwanie aksonu z uszkodzeniem śródnerwia.
4. Stopień IV – przerwanie wszystkich struktur wewnętrznych nerwu bez uszkodzenia nanerwia.
5. Stopień V – całkowite przerwanie ciągłości nerwu z uszkodzeniem nanerwia.

Porównanie klasyfikacji Seddona i Sunderlanda oraz odpowiadających sobie w nich typów uszkodzeń oraz stosowanego leczenia przedstawiono w tabeli 1.

| Klasyfikacja Seddona | Klasyfikacja Sunderlanda | Leczenie |
|----------------------|--------------------------|--|
| Neurapraxia | Stopień I | Usunięcie przyczyny, ew. operacyjne |
| Axonotmesis | Stopień II | Zachowawcze |
| | Stopień III | |
| | Stopień IV | |
| Neurotmesis | Stopień V | Operacyjne |

Tabela 1. Porównanie klasyfikacji Seddona i Sunderlanda oraz zalecane leczenie.

3.2. Techniki rekonstrukcji nerwów obwodowych

Nowożytna historia pierwszych zabiegów rekonstrukcyjnych nerwów obwodowych sięga XIX wieku, choć pierwszy przypadek zamknięcia rany ze zbliżeniem kikutów nerwów względem siebie został opisany przez Pawła z Eginę już w VII wieku.³³ W 1871 roku Heuter po raz pierwszy opisał szycie nerwu szwem

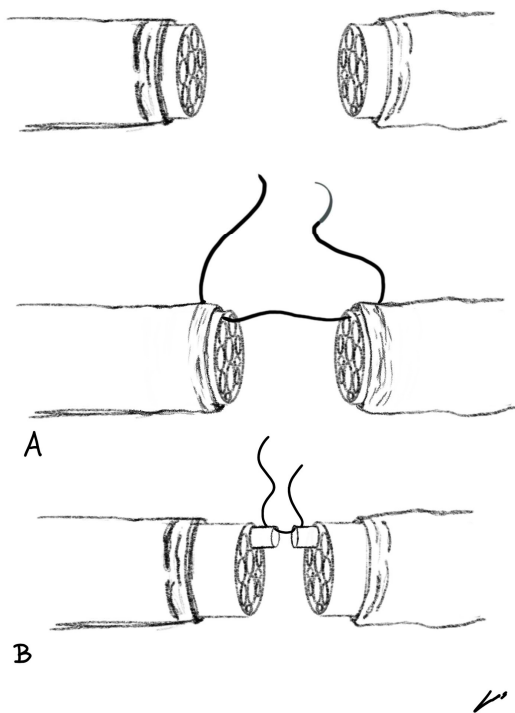
epineurialnym, techniką rekonstrukcyjną stosowaną do dzisiaj. Modyfikacje do opisywanej techniki szycia poprzez redukcje napięcia zespolenia już w latach 80. XIX wieku wprowadził Mikulicz, natomiast Loebke w tym samym celu zaproponował dodatkowo stosowanie skracania kości. W tym samym czasie, w 1876 r., opisano też po raz pierwszy technikę przeszczepu nerwu własnego opublikowaną przez Alberta.³⁴ Pomimo wspomnianych wcześniejszych prób to użycie po raz pierwszy w 1964 r. przez Curtze mikroskopu operacyjnego w celu rekonstrukcji nerwu oraz dynamiczny rozwój technik mikrochirurgicznych otworzyły drogę do współczesnej chirurgii obwodowego układu nerwowego.²

Obecnie wśród dostępnych technik rekonstrukcyjnych nerwu należy wyróżnić trzy główne:

- szycie nerwu koniec do końca,
- przeszczep nerwu własnego,
- rekonstrukcję z wykorzystaniem przewodnika do regeneracji nerwów.

3.2.1 Szycie nerwu koniec do końca

Optymalną techniką rekonstrukcji uszkodzonego nerwu jest jego pierwotne, beznapięciowe zszycie koniec do końca.³⁵ W badaniach na materiale zwierzęcym wykazano, iż przy każdym zespoleniu w obrębie nerwu część aksonów nie trafia na swoje miejsce, powodując ubytek funkcji operowanego nerwu.³⁴ Dlatego zastosowanie techniki wymagającej zaledwie jednego zespolenia wydaje się rozwiązaniem optymalnym. Jednocześnie w warunkach klinicznych uzyskanie beznapięciowego zespolenia jest niezwykle trudne, co ogranicza zastosowanie tego rozwiązania.



A – szew epineurialny,

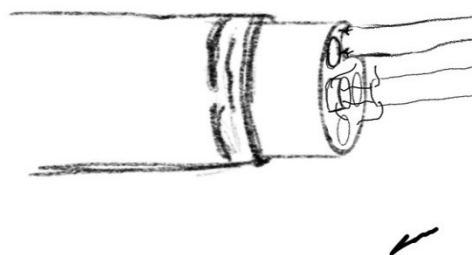
B – szew pęczkowy.

W zespoleniach nerwu wyróżniamy kilka technik szycia:

- szew epineurialny – w obu końcach nerwu szew przechodzi przez epineurium, a widoczna na jego powierzchni sieć naczyń pozwala na ustalenie topografii zespolenia. Jest to minimalnie inwazyjne zespolenie pozwalające na redukcję używanego materiału szewnego.
- szew pęczkowy – opracowany przez Sunderlanda³⁶ i Hakstiana³⁷ jest bardziej wymagającą od szwu epineurialnego techniką pozwalającą na zszycie odpowiadających sobie pęczków. Jest on jednak obarczony koniecznością założenia większej ilości szwów, co zwiększa ryzyko włóknienia wykonanego zespolenia.³⁸

3.2.2 Przeszczep nerwu własnego

Przeszczep nerwu własnego jest od wielu lat złotym standardem zaopatrywania ubytków nerwowych w zabiegach rekonstrukcyjnych obwodowego układu nerwowego.³⁹ Zapewnia on właściwe rusztowanie do uzupełnienia ubytku i dalszej regeneracji nerwu. Co istotne, przeszczep nie jest immunogenny, a dodatkowo stanowi źródło komórek Schwanna potrzebnych w regeneracji nerwu. Jednocześnie niepomijalną wadą tego rozwiązania są utrata czucia w miejscu pobrania przeszczepianego nerwu oraz ograniczenia związane z długością dostępnej do przeszczepienia tkanki nerwowej.⁴⁰ W zespoleniach przeszczepów nerwu własnego wykorzystuje się szew pęczkowo-epineurialny, który jest połączeniem opisywanych powyżej technik szycia.³

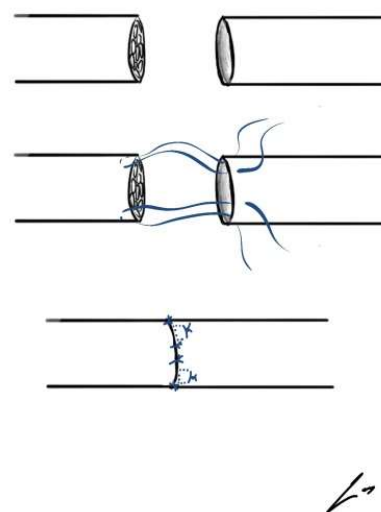


Rycina 3. Szew pęczkowo-epineurialny.

3.2.3 Prowadniki nerwowe

Ze względu na obserwowane ograniczenia przeszczepu nerwu własnego przez wiele lat podejmowano próby wykorzystania różnych materiałów pozwalających stworzyć optymalne warunki do regeneracji włókien nerwowych, niewymagających poświęcenia nerwu dawczego. W założeniu stworzenie tunelizowanej przestrzeni do proliferacji limfocytów, zawierającej czynniki neurotropowe, dawało obiecujące rezultaty.³⁸ Początkowo próby stworzenia przewodników nerwowych opierano na materiale biologicznym pobieranym od pacjenta. Pierwszym zastosowaniem przewodnika z wykorzystaniem materiału autologicznego było eksperymentalne wykorzystanie tętnicy w rekonstrukcji nerwu podjęzykowego przez Büngnera u psa w 1891 r., jednak metoda ta nie znalazła szerszego zastosowania klinicznego. Natomiast w 1909 r. Wrede po raz pierwszy opisał kliniczny przypadek rekonstrukcji nerwu pośrodkowego u 27-letniego pacjenta z ubytkiem 70 mm z wykorzystaniem wstawki żyłnej i częściowym powrotem funkcji operowanego nerwu.⁴¹ W kolejnych latach wykazano znaczną przydatność wykorzystania wstawek żylnych w zakresie rekonstrukcji nerwów obwodowych ręki i przedramienia przez wielu autorów.⁴²⁻⁴⁵

Wraz z rozwojem inżynierii biomateriałowej w badaniach zaczęto podejmować próby zastosowania materiału sztucznego w celu zaopatrywania ubytków nerwów obwodowych. Ostatecznie do użytku medycznego zostało dopuszczonych 6 materiałów. Należą do nich produkty niewchłaniające, takie jak silikon oraz politetrafluoroetylen (PTFE), oraz wchłaniające, jak polimer kwasu poliglikolowego (PGA), polimer poliaktydu-kaprolaktonu (PLCL), polimer kwasu poliglikolowego pokryty usieciowanym kolagenem (PGA-c) oraz przewodniki z kolagenu typu I.⁴⁶ Sztuczne przewodniki nerwowe obecnie są powszechną alternatywą dla przeszczepu nerwu własnego zwłaszcza w przypadkach ubytków nerwów poniżej 25 mm.⁴⁷ Na początku lat 2000. pierwsze kolagenowe przewodniki do nerwów zostały dopuszczone przez FDA na rynek amerykański. Neuragen (Integra LifeScience Corporation) jako pierwszy na świecie we wstępnych badaniach



Rycina 4. Technika wszywania neurotuby.

wykazał satysfakcjonujący powrót funkcji rekonstruowanych nerwów rzędu 35-45%.⁴⁸

Głównym zadaniem neurotuby jest zapewnienie pustej przestrzeni do regeneracji aksonów. Prowadnik powinien być dopasowany do średnicy nerwu oraz gwarantować odpowiednią siłę radialną, która zapobiegnie zapadaniu się wszczepu. Ponadto ściana prowadnika powinna być półprzepuszczalna dla metabolitów i tlenu, jednocześnie uniemożliwiając migrację fibroblastów w celu prewencji powstawania blizny.⁴⁶

Niezależnie od zastosowanej techniki rekonstrukcyjnej należy mieć na uwadze, że na wynik leczenia rekonstrukcyjnego nerwu obwodowego ma także wpływ wiele czynników niezależnych od operatora takich jak: mechanizm i wysokość urazu, czas od jego powstania, wiek pacjenta, rozległość ubytku oraz uszkodzenia otaczających tkanek.^{10,35,40}

4. Diagnostyka nerwów obwodowych

4.1. Badanie kliniczne

4.1.1. Badanie filamentami Semmesa – Weinsteina

Jednym z podstawowych badań wykonywanych w celu oceny funkcji nerwu jest badanie filamentami Semmesa – Weinsteina.³¹ Badanie przeprowadza się, dotykając każdą z opuszek palców kolejno po stronie promieniowej i łokciowej, zaczynając od najmniejszego filamentu. Pacjent w tym czasie, nie patrząc na rękę, musi zasygnalizować, gdy poczuje dotyk. Wyniki w zależności od najmniejszego wyczuwanego przez pacjenta filamentu dzieli się na:

- a. czucie normalne – siła 0,07 g;
- b. czucie zadowalające – siła 0,2 g;
- c. czucie osłabione – siła 2 g;
- d. czucie ochronne – siła 4 g;
- e. brak czucia – siła 6g.

4.1.2. Objaw Tinnela

Objaw Tinnela jest jednym z najprostszych, a jednocześnie najbardziej wartościowych narzędzi diagnostycznych. Stosowany jest w ocenie zarówno poziomu uszkodzenia nerwu, jak i jego regeneracji w obserwacji klinicznej po leczeniu rekonstrukcyjnym.^{4,31} Związany jest on z uszkodzeniem mieliny i przy opukiwaniu w rzucie badanego nerwu daje objawy drętwienia i mrowienia od wysokości uszkodzenia. Chociaż literatura podaje jego główne wykorzystanie w badaniu neuropatii uciskowych, jest on również przydatny w ocenie rekonstruowanego nerwu. Ze względu na opisywane wcześniej zwyrodnienie Wallerowskie oraz różnice między tempem regeneracji zakończeń nerwowych oraz mieliny pozwala on obserwować proces ponownej reinerwacji w oparciu o zasięg opisywanych przez pacjenta przy opukiwaniu fenomenów czuciowych.

4.1.3. Skala Lovetta

Skala Lovetta opracowana została w celu oceny siły mięśniowej. Jest to sześciostopniowa skala pozwalająca w prosty sposób ocenić siłę i pracę mięśni, używana w celu oceny powrotu komponenty ruchowej podczas reinerwacji.

- 0 – brak skurczu mięśnia;
- 1 – ślad skurczu mięśnia;
- 2 – słaby skurcz wywołujący ruch bez obciążenia;
- 3 – skurcz pozwalający przeciwdziałać grawitacji;
- 4 – skurcz mięśnia pokonujący aktywny opór badającego;
- 5 – prawidłowa siła mięśniowa.

4.1.4. Grip test i pinch test

Grip test – test chwytu – oraz pinch test – test uszczyknięcia – to metody pozwalające na ocenę siły mięśniowej ręki powszechnie stosowane w ocenie w przypadku licznych schorzeń i urazów kończyny górnej. Badanie to znajduje zastosowanie nawet jako czynnik prognostyczny w populacji osób starszych, ewaluujący ogólny stan zdrowia. Badania te pozwalają w nieinwazyjny i obiektywny sposób ocenić siłę mięśniową kończyny w zakresie grup mięśni unerwianych przez nerw pośrodkowy (pinch test) oraz nerw łokciowy (grip test).⁴⁹⁻⁵¹

4.1.5. Michigan Hand Outcomes Questionnaire

Michigan Hand Outcomes Questionnaire od 1998 roku jest powszechnie stosowanym badaniem ankietowym w subiektywnej ocenie stanu ręki zarówno przed zabiegami, jak i po nich.⁵² Doczekał się tłumaczeń i walidacji na liczne języki w tym język polski.^{53–55} Zawiera 37 pytań oceniających osobno funkcje ręki lewej i prawej. Poza wynikiem ogólnym pozwala wyróżnić 6 podgrup/parametrów poddawanych ocenie:

- ogólna funkcja ręki (pięć pytań);
- czynności codzienne (pięć pytań dotyczących pojedynczej ręki i dodatkowe siedem dla obu rąk);
- praca (pięć pytań);
- ból (pięć pytań);
- estetyka (cztery pytania);
- satysfakcja (sześć pytań).

Na każde z pytań pacjent odpowiada w pięciostopniowej skali, następnie wyniki obliczane są na podstawie wzorów opracowanych przez autorów i przedstawiane w skali od 0 do 100 punktów, gdzie im wyższy wynik, tym lepsza funkcja badanej ręki. Nie dotyczy to podgrupy bólu, w której wyższy wynik koreluje z silniejszymi dolegliwościami.

4.1.6. Dyskryminacja dwupunktowa

Badanie dyskryminacji dwupunktowej pozwala na ocenę rozdzielczości czucia u pacjenta. Jest to powszechnie stosowane badanie u chorych z zaburzeniami czucia dotyku. Badanie wykonywane jest dyskryminatorem kołowym lub z użyciem cyrkla Webera. W trakcie badania pacjent musi rozróżnić, kiedy czuje dotyk w jednym miejscu, a kiedy w dwóch – następnie oceniana jest minimalna odległość pomiędzy dwoma punktami, przy jakiej pacjent jest w stanie ocenić prawidłowo dotyk.⁵⁶

4.1.7. Badanie elektrofizjologiczne

Elektroneurografia (NCS – nerve conduction study) od wielu lat jest standardem w ocenie wielu schorzeń nerwów obwodowych. Pozwala ono na ocenę właściwości elektrycznych funkcji nerwu w oparciu o pomiar potencjałów nerwowych w obrębie badanych włókien. Badanie to obejmuje ocenę włókien ruchowych (MCS – motor conduction study), ocenę włókien czuciowych (SCS – sensory conduction study) oraz ocenę mięśni w badaniu EMG.⁵⁷ Podczas badania odpowiedź uzyskiwana z mięśnia nazywana jest złożonym potencjałem czynnościowym mięśnia (CMAP – compound muscle action potential), natomiast odpowiedź z włókien czuciowych to potencjał czynnościowy nerwów czuciowych (SNAP – sensory nerve action potential). Potencjał CMAP powinienem być około sto razy większy od SNAP w prawidłowym badaniu. Ponadto w badaniu ocenie poddawana jest latencja, amplituda oraz prędkość przewodzenia.⁵⁸

Pomimo niewątpliwych zalet badanie NCS posiada też wady takie jak brak możliwości precyzyjnego zlokalizowania miejsca uszkodzenia nerwu, oceny, która część nerwu działa prawidłowo, oraz określenia przyczyny badanej neuropatii.⁶ Poza tym w pierwszych tygodniach po urazie wyniki badania elektrofizjologicznego potrafią pozostawać prawidłowe pomimo klinicznego obrazu uszkodzenia nerwu.⁵⁹

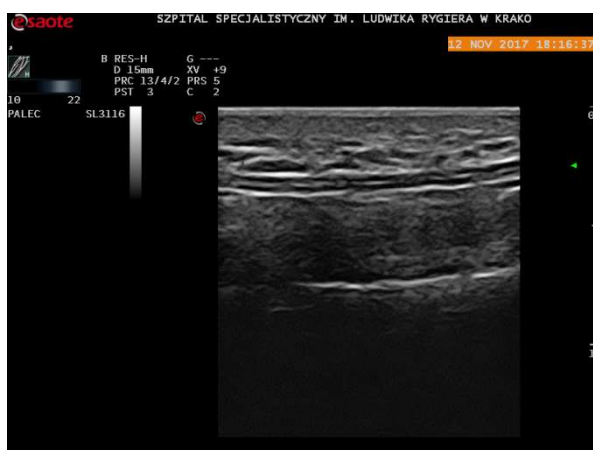
W dostępnej literaturze wykazano korelacje pomiędzy wynikami badania elektrofizjologicznego a danymi z sekwencji DTI rezonansu magnetycznego. U pacjentów z zespołem cieśni kanału nadgarstka wykazano korelacje pomiędzy dyfuzyjnością osiową a cechami uszkodzenia aksonalnego. Wykazano również zależność pomiędzy wartościami dyfuzyjności promieniowej (RD) i współczynnika anizotropii frakcjonowanej (FA) a uszkodzeniem mieliny.⁶⁰ Jednocześnie część publikacji wskazuje na brak przydatności tej metody w ocenie nerwu po zabiegach rekonstrukcyjnych ze względu na utrwalone zmiany w przewodnictwie nerwu w przebiegu zwyrodnienia Wallerowskiego.^{31,57,61}

4.2. Badania obrazowe

4.2.1. Ultrasonografia

Ultrasonografia jako metoda diagnostyczna ze względu na swoją dostępność oraz nieinwazyjność już od kilku dekad stosowana jest do oceny morfologii narządów miękkich i innych tkanek miękkich, a także oceny przepływu krwi w naczyniach krwionośnych. W przypadku diagnostyki nerwów obwodowych ultrasonografia jeszcze kilkanaście lat temu była domeną wąskiej grupy pasjonatów wierzących w potencjał tej metody.

W 1988 r. Bruno D. Fornage po raz pierwszy opisał – dotychczas uznawaną za niemożliwą – ultrasonograficzną ocenę morfologii zdrowego nerwu obwodowego.⁶² Obecnie dzięki pojawieniu się głowic o wysokiej częstotliwości pozwalającej na uzyskanie wysokiej rozdzielczości przestrzennej badanie ultrasonograficzne nerwów obwodowych staje się rutyną w postępowaniu diagnostycznym u pacjentów z różnego rodzaju neuropatiami.^{63–66}



Rycina 5. Prawidłowy obraz ultrasonograficzny nerwu pośrodkowego - projekcja podłużna.



Rycina 6. Prawidłowy obraz ultrasonograficzny nerwu pośrodkowego - projekcja poprzeczna.

4.2.2. Rezonans magnetyczny

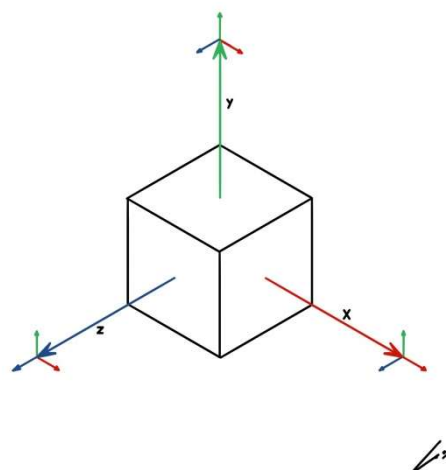
Badanie rezonansu magnetycznego wykorzystującego zjawisko magnetycznego rezonansu jądrowego to wynik pracy i badań wielu naukowców, jednak za głównych prekursorów i odkrywców tej technologii uważa się Paula Lauterbura i Petera Mansfielda, za co zostali nagrodzeni Nagrodą Nobla w 2003 roku. W badaniu MRI wykorzystywane są silne pole magnetyczne oraz fale radiowe w celu generowania obrazu radiologicznego organów wewnętrznych. Od czasu jego powstania na przełomie lat 70. i 80. ubiegłego wieku rezonans magnetyczny okazał

się być wszechstronną metodą pozwalającą na obrazowanie niemal wszystkich narządów wewnętrznych w ciele człowieka. Próby obrazowania nerwów obwodowych w badaniu MRI były podejmowane niemal od początku wprowadzenia metody do użytku klinicznego.⁶⁷

W diagnostyce ośrodkowego układu nerwowego badanie MRI stało się w ostatnich dwóch dekadach niezastąpionym narzędziem pozwalającym na ocenę poszczególnych elementów mózgowia z nieosiągalną w żadnym innym badaniu dokładnością. Wraz z rozwojem technologii i wzrostem uzyskiwanej w badaniu rozdzielczości przestrzennej do powszechnej praktyki weszła również diagnostyka nerwów obwodowych w rezonansie magnetycznym, zwłaszcza badanie traktografii w obrazach T2-zależnych.^{68–72}

4.3.3. Sekwencja Tensora Dyfuzji i uzyskiwane informacje

Badanie dyfuzji w rezonansie magnetycznym w ostatnich latach przetarło kolejne szlaki w diagnostyce obrazowej układu nerwowego. Już w 1965 roku Stejskal i Tanner opisali sposób kodowania efektów dyfuzji molekularnej w sygnale NMR za pomocą pulsów gradientów pola magnetycznego o charakterze dwubiegunowym.⁷³ Pomimo wcześniejszego stosowania badania dyfuzji z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego to dopiero wprowadzenie DTI, zaproponowane pierwotnie w



Rycina 7. Graficzne przedstawienie tensora.

1995 r. przez Petera Bassera, pozwoliło na dokładne określenie kierunków dyfuzji in vivo i pełne obrazowanie przebiegu włókien nerwowych w obrębie istoty białej.^{74–77}

Tensor dyfuzji jest narzędziem matematycznym, używanym do modelowania zmian z równoczesnym określeniem ich kierunku w trójwymiarowej przestrzeni. Można interpretować go jako iloczyn dwóch przestrzeni trójwymiarowych. Pozwala on na określenie sumy wektorów dyfuzji w obrębie badanego obszaru.⁷⁸

4.3.4. Współczynnik anizotropii frakcjonowanej (FA), dyfuzyjności osiowej (AD), dyfuzyjności promieniowej (RD) oraz dyfuzyjności średniej (MD)

W celu właściwego zrozumienia uzyskiwanych danych w sekwencji tensora dyfuzji należy na początku wyjaśnić, czym są parametry liczbowe uzyskiwane w badaniu. Dyfuzyjność osiowa (AD) jest wielkością dyfuzji pozornej wzdłuż głównej osi badania (wzdłuż osi nerwu obwodowego) ($AD = \lambda_1$), dyfuzyjność promieniowa (RD) natomiast jest średnią wielkością dyfuzji pozornej wzdłuż pozostałych dwóch osi dyfuzji prostopadłych do osi nerwu w badaniu ($RD = [\lambda_2 + \lambda_3]/2$). Ze wszystkich trzech osi jesteśmy w stanie wyznaczyć dyfuzyjność średnią (MD). Jest to wartość uzyskiwana ze średniej dyfuzji pozornej wszystkich trzech osi w badanej przestrzeni ($MD = [\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3]/3$).

Ostatni z parametrów, współczynnik anizotropii frakcjonowanej (FA), jest względną miarą anizotropii dyfuzji w obrębie danego woksela lub regionu, który wskazuje wielkość dyfuzji w kierunku głównym (osi badania) w porównaniu do dwóch kierunków ortogonalnych, czyli prostopadłych. Współczynnik anizotropii frakcjonowanej można opisać poniższym wzorem:

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}{(\lambda_1)^2 + (\lambda_2)^2 + (\lambda_3)^2}}$$

Jak widać na powyższym wzorze, FA pozwala na ocenę izotropowości badanego obszaru, zbliżając się do 0 w przypadku izotropowego środowiska oraz idąc w kierunku 1 w przypadku anizotropii.

W stanie fizjologicznym dyfuzja w obrębie nerwu jest anizotropowa, co powodowane jest przez tubularną strukturę nerwu. Błony komórkowe znacznie ograniczają ortogonalne kierunki dyfuzji (parametr RD), a jej największy wektor jest równoległy do osi nerwu, co odpowiada wartości dyfuzyjności osiowej (AD).^{67,73}

Cel pracy i hipoteza badawcza

Cele pracy

1. Określenie morfologii nerwów obwodowych - pośrodkowego i łokciowego - leczonych rekonstrukcyjnie z powodu neuropatii pourazowych w badaniu radiologicznym w oparciu o badanie ultrasonograficzne i MRI z uwzględnieniem wykorzystanej metody rekonstrukcji, a następnie określenie ewentualnych różnic pomiędzy nerwem pośrodkowym a łokciowym metodami badania oraz ocena wzajemnej korelacji z wynikami badania czucia i ankiety MHQ.
2. Ocena zmienności parametrów takich jak współczynnik anizotropii frakcjonowanej (FA), dyfuzyjności osiowej (AD), promieniowej (RD) oraz średniej (MD) i ich korelacji z wynikami badania czucia oraz ankiety MHQ u pacjentów po zabiegach rekonstrukcyjnych z powodu urazu w obrębie nerwu obwodowego kończyny górnej.
3. Porównanie uzyskiwanych w sekwencji DTI parametrów dyfuzji (FA, AD, RD, MD) w grupie pacjentów po zabiegach rekonstrukcji nerwów obwodowych z grupą kontrolną zdrowych ochotników.

Hipotezy badawcze

1. Morfologia nerwu w badaniu radiologicznym koreluje z wynikami badania klinicznego i stanowi obiektywne źródło informacji w ocenie wyników leczenia rekonstrukcyjnego nerwów obwodowych kończyny górnej.
2. Parametry dyfuzji z sekwencji DTI u pacjentów po zabiegach rekonstrukcyjnych różnią się od parametrów osób zdrowych i korelują z obrazem klinicznym pacjentów po zabiegach rekonstrukcyjnych nerwów obwodowych kończyny górnej.

Material i metody

Charakterystyka grupy badanej

Do badania włączonych zostało 39 pacjentów (4 kobiety, 35 mężczyzn) w wieku od 15. do 75. roku życia (średni 37,2 +/- 14,4), operowanych w Małopolskim Centrum Oparzeniowo-Plastycznym Szpitala im. Ludwika Rydygiera w Krakowie w okresie od 2017 - 2020 roku z powodu pourazowej neuropatii w zakresie nerwu pośrodkowego lub łokciowego na wysokości przedramienia. Pacjenci leczeni byli z wykorzystaniem neurotuby Neuragen (Integra® LifeSciences) lub przeszczepu autologicznego nerwu łydkowego.

| | |
|---------------------------------|--------------------|
| Liczba pacjentów | 39 |
| Mężczyźni / kobiety | 35 / 4 |
| Średni wiek | 37,2 lat (+/-14,4) |
| Przeszczep nerwu / Neurotuba | 25 / 14 |
| Nerw pośrodkowy / Nerw łokciowy | 26 / 13 |

Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej

Kryteria włączenia:

- wiek pacjenta od 15 do 75 r.ż.;
- zabieg rekonstrukcyjny nerwu pośrodkowego lub łokciowego na poziomie przedramienia w ostatnich 12-15 miesiącach;
- uzyskanie świadomej zgody na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia z badania:

- uraz nerwu łokciowego i pośrodkowego u jednego pacjenta;
- obecność ferromagnetycznych implantów w ciele;
- niewydolność nerek (eGFR <90ml/min/1,73m²);
- dysfunkcja drugiej kończyny górnej;
- obecność poszerzenia nerwu poniżej 3 cm od jego podziału.

Protokół badania

1. Badanie ankietowe Michigan Hand Outcomes Questionnaire.
2. Badanie kliniczne filamentami Semmesa – Weinsteina oraz dyskryminacji dwupunktowej.
3. Badanie USG z oceną morfologii nerwu, pomiarami oraz określeniem zakresu badania MRI.
4. Badanie MRI z oceną morfologii nerwu oraz zebraniem danych w sekwencji DTI.

Wszystkie badania z protokołu były wykonywane w ciągu jednego dnia.

Charakterystyka grupy kontrolnej

W celu walidacji uzyskanych w badaniu DTI wyników badaniu rezonansu magnetycznego poddano grupę 26 zdrowych ochotników w wieku od 21 do 56 lat.

Kryteria włączenia do grupy kontrolnej

- Uzyskanie prawidłowych wyników badania klinicznego filamentem Semmesa – Weinsteina oraz dyskryminacji dwupunktowej.
- Świadoma zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia z grupy kontrolnej

- Neuropatie obwodowe każdego typu w wywiadzie.
- Przebyte urazy w obrębie kończyny górnej.
- Obecność implantów ferromagnetycznych w ciele.

Badanie ankietowe

W badaniu wykorzystano polską wersję ankiety MHQ⁵³. Pacjenci wypełniali ją przed wykonaniem pozostałych badań, opisując stan na dzień bieżący. Na wypełnienie ankiety mieli ok. 30 min.

Badanie filamentami Semmesa – Weinsteina

Badanie czucia z wykorzystaniem filamentów Semmesa – Weinsteina wykonywane było bez kontroli wzroku pacjenta. Badaniu poddawane były opuszki wszystkich palców ręki zarówno po stronie promieniowej, jak i łokciowej z kolejno stopniowaną siłą nacisku. Pacjent podczas badania miał zgłosić, kiedy czuje dotyk oraz który palec jest stymulowany. Uzyskane wyniki ustandaryzowano w sześciostopniowej skali od 0 do 5 punktów wg poniższego schematu:

- 5 punktów – nacisk 0,07g;
- 4 punkty – nacisk 0,2g;
- 3 punkty – nacisk 2g;
- 2 punkty – nacisk 4g;
- 1 punkt – nacisk 6g;
- 0 punktów – brak czucia któregośkolwiek z filamentów.

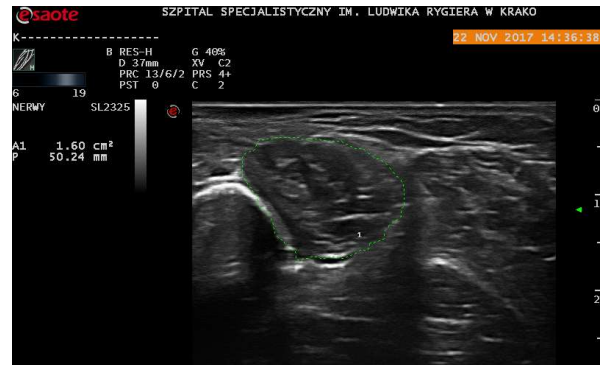
Dyskryminacja dwupunktowa

Badanie dyskryminacji dwupunktowej z użyciem dyskryminatora kołowego wykonywano u pacjentów bez kontaktu wzrokowego z badaną ręką. Ocenie poddawane były opuszki wszystkich palców badanej ręki po stronie promieniowej i łokciowej. Podczas badania stopniowo zmniejszano odległość pomiędzy kolcami dyskryminatora, określając graniczną wartość czucia dwupunktowego. Uzyskane wyniki wyrażano następnie na skali od 0 do 10 punktów, gdzie odpowiednio:

- 10 punktów – 2 mm,
- 9 punktów – 3 mm,
- 8 punktów – 4 mm,
- 7 punktów – 5 mm,
- 6 punktów – 6 mm,
- 5 punktów – 7 mm,
- 4 punkty – 8 mm,
- 3 punkty – 9 mm,
- 2 punkty – 10 mm,
- 1 punkt – czucie ochronne,
- 0 punktów – całkowity brak czucia.

Ultrasonografia

Badanie ultrasonograficzne wykonywano na aparacie Esaote MyLab8 przy wykorzystaniu głowicy liniowej 19MHz. W badaniu nerw oceniano w dwóch projekcjach: poprzecznej oraz strzałkowej. Podczas badania ocenie poddawano:



Rycina 8. Pomiar pola powierzchni nerwu pośrodkowego w miejscu zespolenia w badaniu ultrasonograficznym.

- pole powierzchni nerwu - pomiarów pola powierzchni dokonywano w miejscu największego poszerzenia nerwu w okolicy operowanej oraz w odcinku referencyjnym 3 cm powyżej oraz 3 cm poniżej miejsca operowanego. Pomiarów dokonywano porównawczo również w obrębie zdrowego przedramienia na poziomie odpowiadającym największemu poszerzeniu nerwu;
- strukturę pęczkową nerwu - w projekcjach strzałkowej oraz poprzecznej oceniano ciągłość pęczków w badanym nerwie. Ocenie poddawano, jaki udział procentowy w przekroju poprzecznym nerwu w miejscu maksymalnego poszerzenia stanowią aksony. W ocenie ciągłości pęczków nerwowych wydzielono 4 grupy:
 - grupę I – całkowite lub niemal całkowite przerwanie ciągłości aksonów (zachowane <30% aksonów);
 - grupę II - częściowe przerwanie ciągłości aksonów (zachowane >30%, <59% aksonów);
 - grupę III - częściowe przerwanie ciągłości aksonów (zachowane >60%, <89% aksonów);
 - grupę IV – pełna ciągłość aksonów (zachowane >90% ciągłości aksonów).

Całkowity czas badania ultrasonograficznego wynosił około 20-30 minut.

Rezonans magnetyczny

Badanie rezonansu magnetycznego wykonywane było na aparacie Philips Ingenia o natężeniu pola 3T. Do badania opracowany został specjalny protokół dedykowany do obrazowania nerwów obwodowych. W skład protokołu wchodziły sekwencje:

- T1 SPIR w projekcjach poprzecznych przed i po podaniu środka kontrastowego z oceną późnego wzmocnienia kontrastowego po 3 minutach od podania. (voxel 0,3 x 0,3 x 0,3 mm; TE 6,8 ms; TR 792 ms; Flip Angle 90°; Slice 3 mm; Gap 0,3 mm; SNR 1,0; FOV 120 mm; bandwidth 534 Hz),
- T2 SPAIR w projekcji poprzecznej (voxel 0,3 x 0,3 x 0,3 mm; TE 80 ms; TR 6,2 s; Flip Angle 90°; Slice 3 mm; Gap 0,3 mm; SNR 1,0; FOV 120 mm),
- PDW w projekcji poprzecznej, czołowej oraz strzałkowej (voxel 0,2 x 0,2 x 0,2 mm; TE 30 ms; TR 3,6 s; Flip Angle 90°; Slice 2 mm; Gap 0,2 mm; SNR 1,0; FOV 120 mm; bandwidth 154 Hz),
- DTI w projekcji poprzecznej (TE 92,2 ms; TR 5 s; Flip Angle 90°; Voxel 1,7x1,7x1,7 mm; SNR 1,0; FOV 160 mm; bandwidth 1117 Hz; b-value 1000 s/mm²) NSA 2.

Protokół badania został opracowany we współpracy ze specjalistą radiologii z wieloletnim doświadczeniem.

Czas trwania badania wynosił od 53 – 79 minut (średnio 67,3 minuty). Zakres obszaru badania zawierał się w przedziałach od 10 cm do 15 cm. W badaniu wykorzystywano sztywną cewkę kolanową ośmiokanałową. W badaniu stosowano kontrast Gadovist w dawce 0,1 ml/kg m.c. Następnie badanie oceniano na stacji postprocesingowej Philips Intellispace ver. 12.1 z wykorzystaniem aplikacji do mappingu MR Diffusion.

Ze względu na obserwowane podwyższenie sygnału nerwów po zabiegach rekonstrukcyjnych w obrazach T2 zależnych i związany z tym blooming effect podjęto decyzje o poddawaniu ich ocenie w sekwencji PDW, w której lepiej widoczne były pęczki i ich struktura.

W badaniu ocenie poddawano:

- pole powierzchni nerwu - pomiarów pola powierzchni dokonywano w sekwencji PDW w projekcji poprzecznej w miejscu największego poszerzenia nerwu w okolicy operowanej oraz w odcinku referencyjnym 3 cm powyżej oraz 3 cm poniżej miejsca operowanego;
- strukturę pęczkową nerwu – oceny ciągłości aksonów w MRI dokonywano w sekwencji PDW w projekcji poprzecznej. Ocenie poddawano, jaki udział procentowy przekroju nerwu w miejscu maksymalnego poszerzenia stanowią aksony. Podobnie jak w badaniu ultrasonograficznym wydzielono 4 grupy pacjentów:
 - grupę I – całkowite lub niemal całkowite przerwanie ciągłości aksonów (zachowane <30% aksonów),
 - grupę II - częściowe przerwanie ciągłości aksonów (zachowane >30%, <59% aksonów),
 - grupę III - częściowe przerwanie ciągłości aksonów (zachowane >60%, <89% aksonów),
 - grupę IV – pełna ciągłość aksonów (zachowane >90% aksonów).
- W aplikacji Fibertrack wykonywano następnie traktografię pęczków nerwowych, nakładając na siebie obrazy uzyskane w sekwencji DTI z obrazami anatomicznymi z sekwencji PDW, a potem zakładając ROI 3 cm powyżej oraz poniżej miejsca największego poszerzenia nerwu. Następnie w aplikacji do mappingu ocenie poddawano uzyskiwane w powyższy sposób dane:
 - współczynnik anizotropii frakcjonowanej (FA),
 - dyfuzyjności osiowej (AD),
 - dyfuzyjności promieniowej (RD),
 - dyfuzyjności średniej (MD).

Współczynnik anizotropii frakcjonowanej porównywano do wartości referencyjnej dla danego pacjenta. Referencyjną wartość FA wyliczano z wzoru opracowanego na grupie zdrowych ochotników przez Kronlage i wsp.⁷⁹:

$$FA = 0,755 - \frac{0.0026}{lata} * w - \frac{0.0012}{kg} * m$$

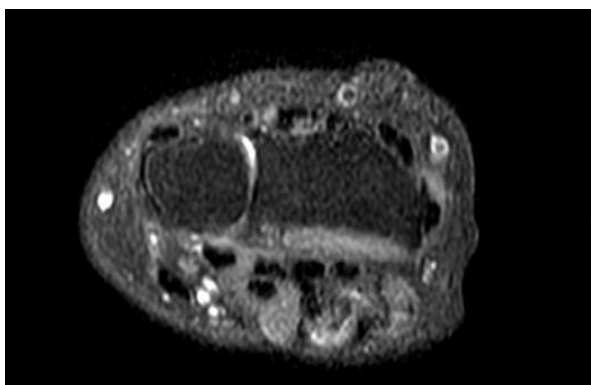
gdzie:

FA – referencyjny współczynnik anizotropii frakcjonowanej,

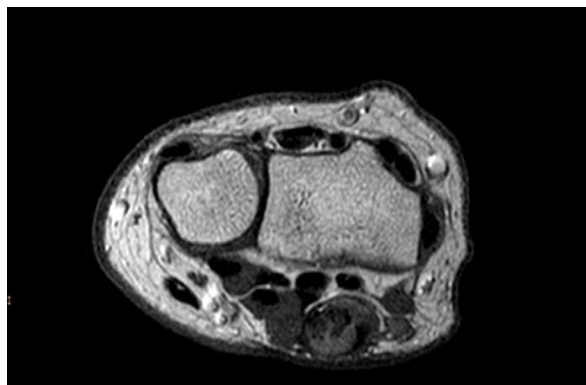
w – wiek pacjenta,

m – waga pacjenta.

Parametry sekwencji DTI skonfigurowano w oparciu o metodologię badania przeprowadzonego przez Kronlage i wsp. w celu uzyskania maksymalnej powtarzalności badania.



Rycina 10. Miejsce zespolenia nerwu pośrodkowego w badaniu MRI - sekwencja PDW.



Rycina 9. Miejsce zespolenia nerwu pośrodkowego w badaniu MRI - obraz T1 zależny.

W celu walidacji poprawności badania dyfuzji oraz ustandaryzowania wyników do wykorzystywanego aparatu wykonano badanie MRI DTI u 25 zdrowych ochotników. Badanie obejmowało odcinek 6 cm dystalnej części przedramienia i zostało wykonane w dwóch sekwencjach:

- PDW w projekcji poprzecznej (voxel 0,2 x 0,2 x 0,2 mm; TE 30 ms; TR 3,6 s; Flip Angle 90°; Slice 2 mm; Gap 0,2 mm; SNR 1,0; FOV 120 mm; bandwidth 154 Hz);

- DTI w projekcji poprzecznej (TE 92,2 ms; TR 5 s; Flip Angle 90°; Voxel 1,7x1,7x1,7 mm; SNR 1,0; FOV 160 mm; bandwidth 1117 Hz; b-value 1000 s/mm²) NSA 2.

W aplikacji Fibertrack wykonywano następnie traktografię pęczków nerwowych, nakładając na siebie obrazy uzyskane w sekwencji DTI z obrazami anatomicznymi z sekwencji PDW, a następnie zakładając ROI w centralnej części badanych nerwów pośrodkowego oraz łokciowego. Następnie w aplikacji do mappingu ocenie poddawano uzyskiwane w powyższy sposób dane:

- współczynnik anizotropii frakcjonowanej (FA),
- dyfuzyjności osiowej (AD),
- dyfuzyjności promieniowej (RD),
- dyfuzyjności średniej (MD).

Analiza statystyczna

Do badania normalności rozkładów zebranych obserwacji użyto testu Shapiro-Wilka.

Różnice pomiarów pomiędzy grupami o rozkładzie normalnym testowano przy pomocy testu Welsha dla obserwacji niesparowanych i testu t-Studenta dla obserwacji sparowanych. Gdy któraś z grup nie miała rozkładu normalnego, testowano różnice przy pomocy testu Manna-Whitneya dla obserwacji niesparowanych i testu Wilcoxon dla obserwacji sparowanych. Istotność trendu dla ciągłości aksonów testowano przy pomocy testu Jonckheery–Terpstry.

Istotność modeli liniowych testowano przy pomocy testu F, a korelacje pomiędzy zmiennymi o dyskretnych poziomach przy pomocy testu χ -kwadrat Pearsona.

Względny przyrost pola powierzchni nerwu w miejscu poszerzenia

Wzrost pola powierzchni nerwu można wyrazić zarówno w wartościach bezwzględnych, jak i względem odcinka referencyjnego. Ze względu na dużą zmienność osobniczą wielkości nerwów obwodowych oprócz uwzględnienia wartości bezwzględnych w analizie doktorant podjął decyzję o ujęciu również wartości względnych obliczanych w poniższy sposób.

Względny przyrost pola powierzchni nerwu względem odcinków referencyjnych należy wyrazić poprzez iloraz:

$$\Delta P = \frac{PP}{PR}$$

gdzie:

ΔP – przyrost pola powierzchni nerwu,

PP – pole powierzchni nerwu w miejscu poszerzenia,

PR – pole powierzchni nerwu w odcinku referencyjnym.

Pomiar ten zastosowano zarówno w wynikach badania USG, jak i MRI, porównując ze sobą odcinek proksymalny i poszerzenie oraz odcinek dystalny i poszerzenie.

Interpretacja wyników badania klinicznego

W analizie wyników badania klinicznego dokonano podziału grupy badanej wg kilku kryteriów. Pierwszym z podziałów było rozróżnienie grup pacjentów badanych filamentami Semmesa – Weinsteina na tych, którzy odnotowali całkowity brak czucia w którymkolwiek z palców oraz pozostałych. Drugim ze sposobów podziału było w badaniu dyskryminacji dwupunktowej oddzielenie grupy pacjentów, którzy odnotowali brak czucia lub jedynie czucie obronne na którymkolwiek z palców od pozostałych pacjentów z zachowanym czuciem przestrzennym.

Standaryzacja ilościowych wyników badania klinicznego

W celu wystandaryzowania wyników pomiędzy nerwem pośrodkowym i łokciowym w badaniu filamentami Semmesa - Weinsteina uzyskane wyniki od promieniowej strony kciuka do promieniowej strony palca IV zsumowano, a następnie podzielono przez 35 (maksymalną ilość punktów do uzyskania). Analogicznie dla nerwu łokciowego uzyskane wyniki od łokciowej strony palca IV do łokciowej strony palca V zsumowano, a następnie podzielono przez 15. Uzyskane w ten sposób wyniki zawierały się w wartościach od 0 do 1 i pozwalały na porównanie ich pomiędzy nerwami pośrodkowym i łokciowym.

Analogicznie postąpiono w celu wystandaryzowania wyników dyskryminacji dwupunktowej, sumując wyniki uzyskane dla nerwu pośrodkowego, dzieląc przez 70, oraz dla nerwu łokciowego, dzieląc przez 30.

Ryciny

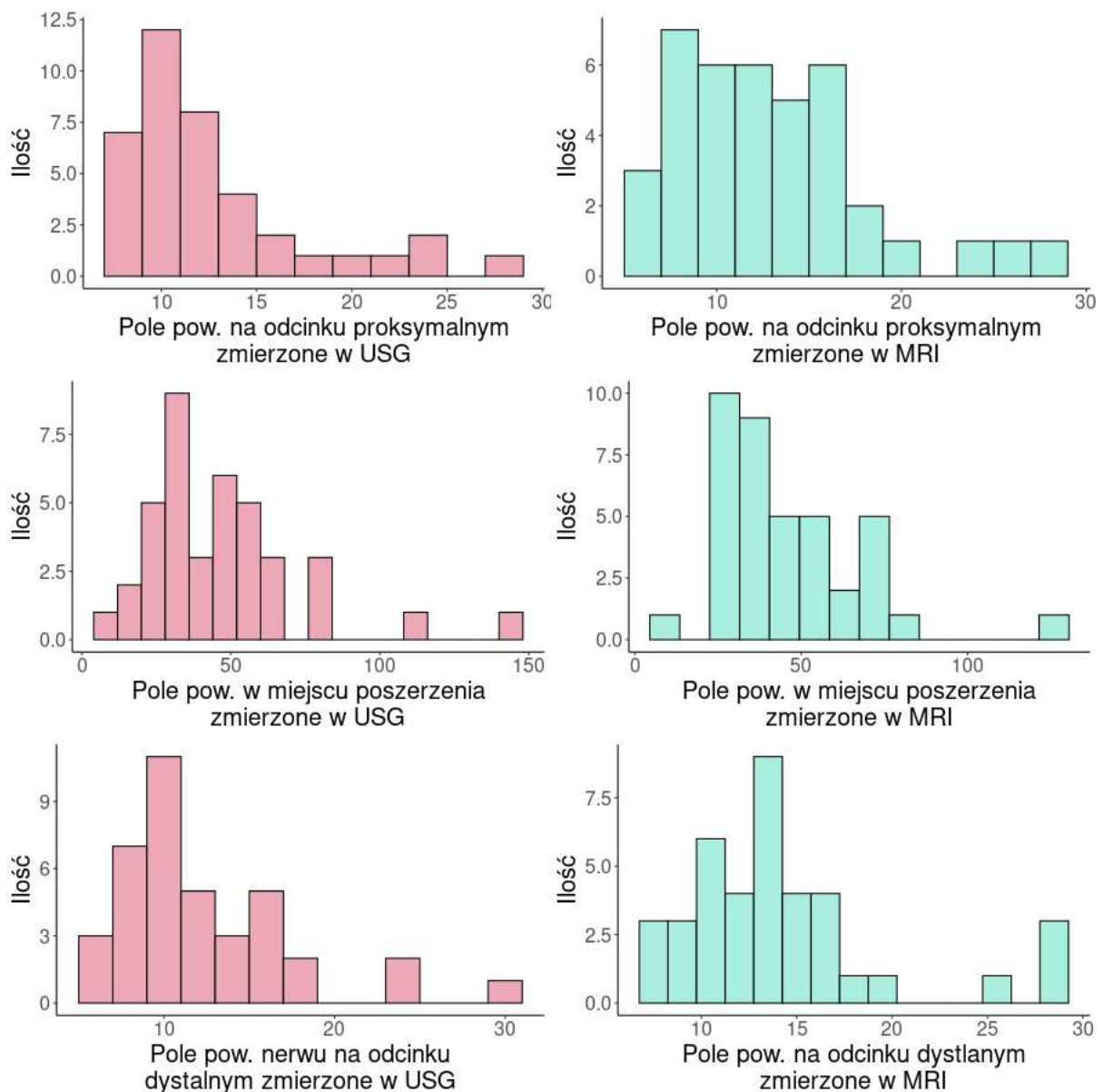
Ryciny zawarte w pracy zostały wykonane przez doktoranta.

Wyniki

Uzyskane w badaniu wyniki podzielono i przedstawiono w poszczególnych podrozdziałach dotyczących oceny morfologii nerwu w badaniu USG i MRI, w tym oceny DTI, wyników badania ankietowego oraz wyników badania klinicznego i korelacji pomiędzy poszczególnymi wynikami.

Morfologia nerwu

1. Pomiary pola powierzchni nerwu w przekroju poprzecznym w MRI i USG i zależności pomiędzy punktami pomiaru.



Rycina 11. Histogram pomiaru pola powierzchni w USG i MRI.

| USG | | | | |
|----------------|--------------------------------------|---|-----------------------------------|---------------------------|
| | Pole powierzchni odcinek proksymalny | Pole powierzchni maksymalne poszerzenie | Pole powierzchni odcinek dystalny | Pole powierzchni kontrola |
| N | 39 | 39 | 39 | 39 |
| ŚREDNIA | 13,26 | 47,03 | 12,85 | 10,72 |
| SD | 5,0 | 25,89 | 5,23 | 2,35 |
| MEDIANA | 12 | 44 | 11 | 10 |
| MINIMUM | 8 | 8 | 6 | 6 |
| MAXIMUM | 29 | 144 | 30 | 17 |
| P VALUE | 0,00001 | 0,0003 | 0,0009 | 0,004 |

Tabela 3. Statystyka opisowa morfologii nerwów w USG

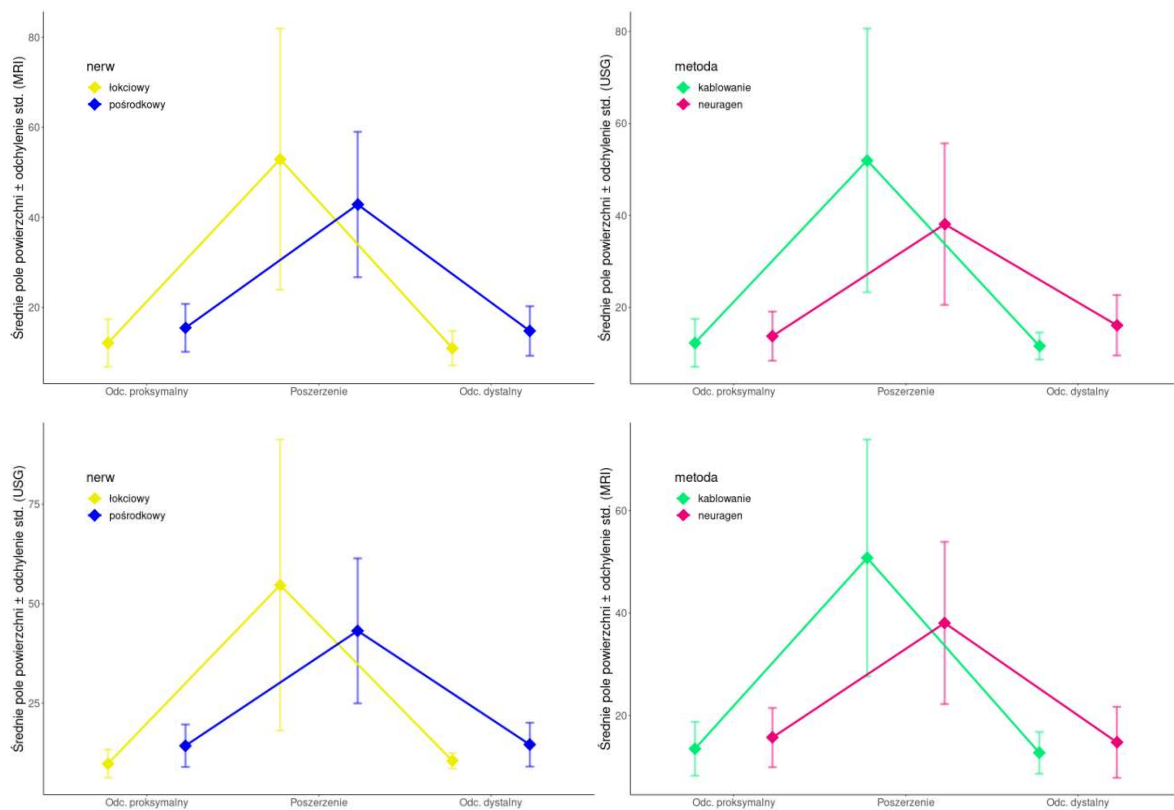
| MRI | | | |
|----------------|--------------------------------------|---|-----------------------------------|
| | Pole powierzchni odcinek proksymalny | Pole powierzchni maksymalne poszerzenie | Pole powierzchni odcinek dystalny |
| N | 39 | 39 | 39 |
| ŚREDNIA | 13,46 | 46,21 | 14,31 |
| SD | 5,29 | 21,47 | 5,48 |
| MEDIANA | 12 | 39 | 13 |
| MINIMUM | 5 | 11 | 8 |
| MAXIMUM | 28 | 123 | 29 |
| P VALUE | 0,014 | 0,0011 | 0,00005 |

Tabela 4. Statystyka opisowa morfologii nerwów w MRI

Jak widać na przedstawionych wykresach, uzyskane w badaniu dane dotyczące pomiarów pola powierzchni w trzech miejscach nie mają rozkładu normalnego.

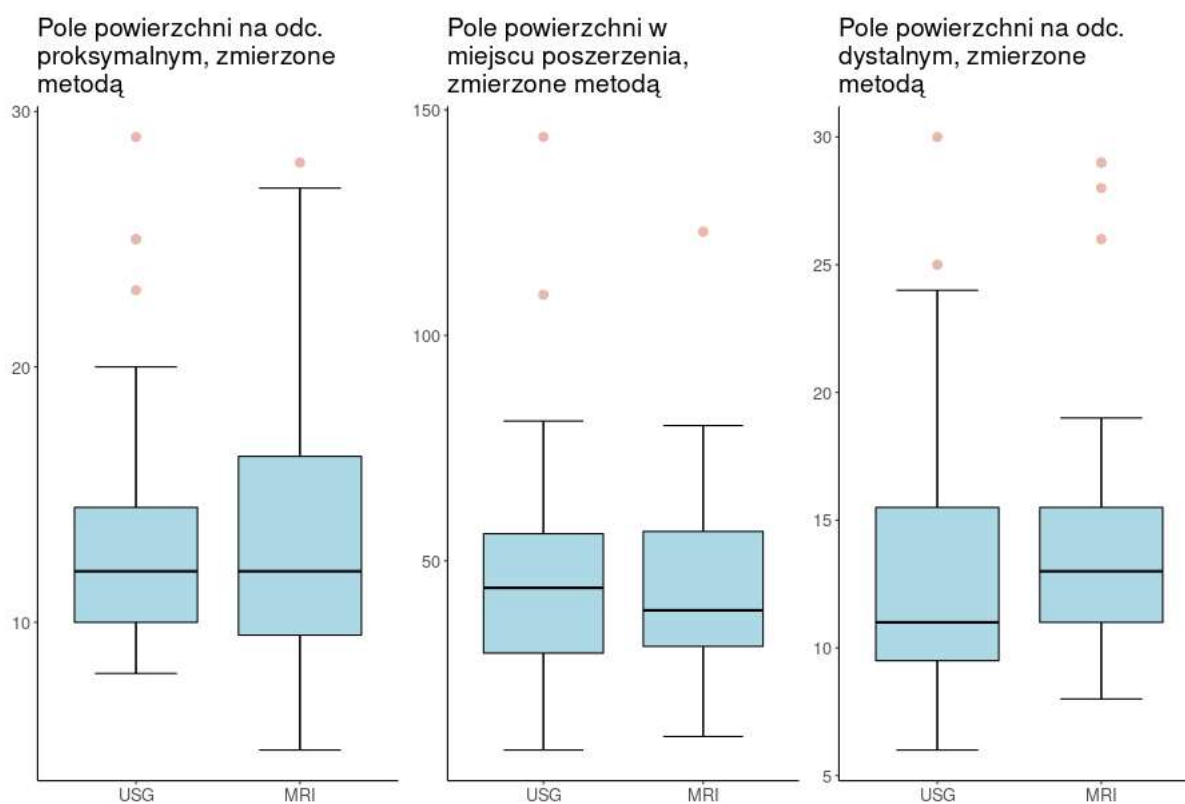
Pole powierzchni w badaniu USG jest istotnie większe na odc. proksymalnym w stosunku do odc. kontrolnego na zdrowej kończynie (p.value \approx 0,004), tak samo dla odc. dystalnego (p.value \approx 0,013).

Nie ma istotnych różnic między sparowanymi polami powierzchni na odcinkach proksymalnym i dystalnym tak dla pomiaru w USG, jak i MRI. Jednocześnie wykazano duże różnice pomiędzy tymi odcinkami a miejscem największego poszerzenia. Dynamikę zmian pola powierzchni z uwzględnieniem podziału na rodzaj nerwu oraz technikę rekonstrukcji przedstawiono na wykresach:



Rycina 12. Średni wynik pomiaru pola powierzchni z uwzględnieniem metody rekonstrukcji, metody obrazowania oraz nerwu.

Różnice w pomiarach pola powierzchni pomiędzy poszczególnymi modalnościami.



Rycina 13. Różnice w pomiarach pola powierzchni pomiędzy modalnościami.

Żadne z wykorzystywanych badań nie wykazuje istotnych różnic względem siebie w pomiarze na odcinkach proksymalnym i w miejscu maksymalnego poszerzenia nerwu. Natomiast na odcinku dystalnym wyniki są istotnie wyższe dla MRI (średnio o około 1,5 mm), ($p.value \approx 0.017$).

Istotność testowano przy pomocy testu Wilcozona dla sparowanych obserwacji, nie wykorzystano t-testu Studenta ze względu na brak rozkładu normalnego wyników.

2. Przyrost pola powierzchni nerwu na przebiegu badanego obszaru

| USG | | |
|-------------------|---|--|
| | Przyrost pola powierzchni względem odcinka proksymalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka dystalnego |
| N | 39 | 39 |
| ŚREDNIA | 3,94 | 4,33 |
| SD | 2,4 | 3,68 |
| MEDIANA | 3,2 | 3,18 |
| MINIMUM | 0,28 | 0,53 |
| MAXIMUM | 12 | 18,17 |
| NORMALNOŚĆ | 0,0004 | 0,00000004 |
| P VALUE | | |

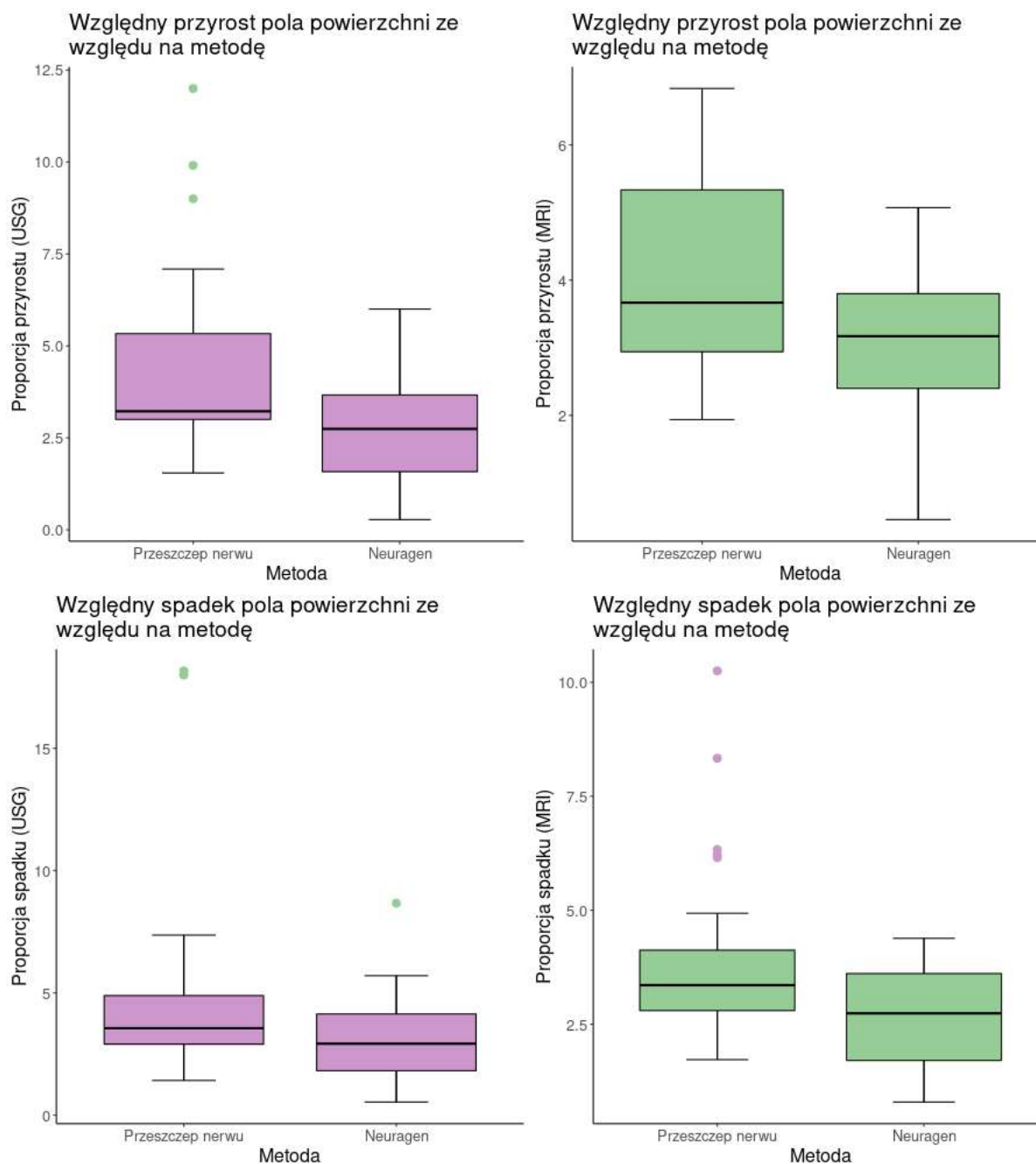
Tabela 5. Przyrost pola powierzchni nerwu w USG.

| MRI | | |
|-------------------|---|--|
| | Przyrost pola powierzchni względem odcinka proksymalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka dystalnego |
| N | 39 | 39 |
| ŚREDNIA | 3,67 | 3,52 |
| SD | 1,38 | 1,87 |
| MEDIANA | 3,5 | 3,2 |
| MINIMUM | 0,46 | 0,79 |
| MAXIMUM | 6,83 | 10,25 |
| NORMALNOŚĆ | 0,54 | 0,0002 |
| P VALUE | | |

Tabela 6. Przyrost pola powierzchni nerwu w MRI.

a. Przyrost pola powierzchni nerwu w zależności od rodzaju zabiegu

W uzyskanych danych wykazano, że przyrost pola powierzchni nerwu zależy w istotny sposób od metody zabiegu i jest istotnie wyższy u pacjentów operowanych z wykorzystaniem techniki przeszczepu nerwu własnego w pomiarach z wykorzystaniem USG (p.value ≈ 0.027 w teście Manna-Whitneya) i jest na granicy istotności dla pomiaru w badaniu MRI (p.value ≈ 0.059).



Rycina 14. Względny przyrost i spadek pola powierzchni nerwu z uwzględnieniem metody rekonstrukcji i metody obrazowania.

| | USG NEUROTUBA | | USG PRZESZCZEP NERWU | |
|----------------|--|---|--|---|
| | Przyrost pola powierzchni względem odcinka proksymalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka dystalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka proksymalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka dystalnego |
| N | 14 | 14 | 25 | 25 |
| ŚREDNIA | 2,76 | 3,24 | 4,59 | 4,95 |
| SD | 1,5 | 2,12 | 2,58 | 4,23 |
| MEDIANA | 2,74 | 2,92 | 3,22 | 3,56 |
| MINIMUM | 0,28 | 0,53 | 1,55 | 1,42 |
| MAXIMUM | 6 | 8,67 | 12 | 18,17 |
| P VALUE | 0,95 | 0,13 | 0,0013 | 0,000001 |

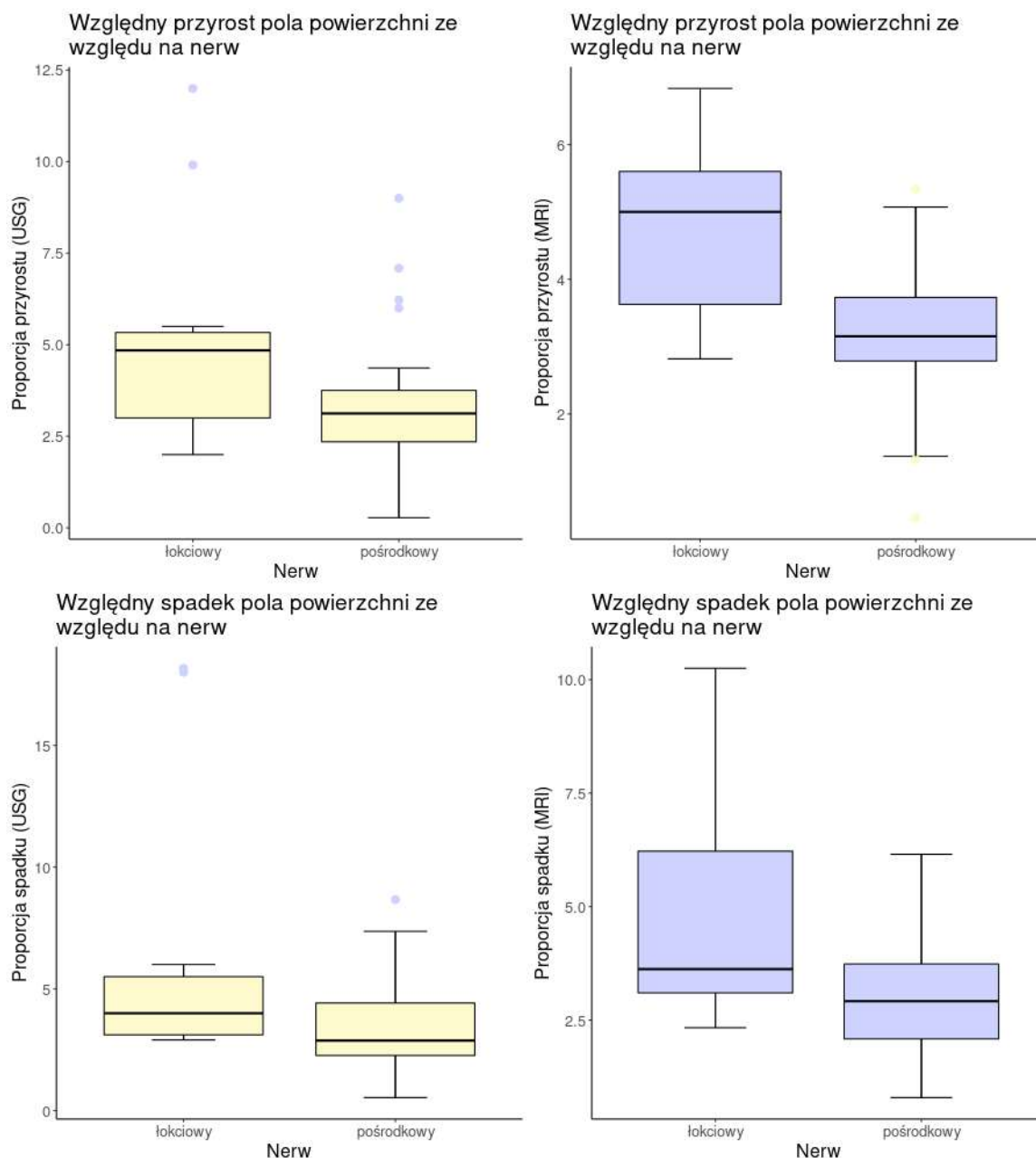
Tabela 7. Przyrost pola powierzchni nerwu w USG – z uwzględnieniem techniki rekonstrukcji

| | MRI NEUROTUBA | | MRI PRZESZCZEP NERWU | |
|----------------|--|---|--|---|
| | Przyrost pola powierzchni względem odcinka proksymalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka dystalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka proksymalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka dystalnego |
| N | 14 | 14 | 25 | 25 |
| ŚREDNIA | 2,96 | 2,61 | 4,06 | 4,03 |
| SD | 1,25 | 1,5 | 1,32 | 2,58 |
| MEDIANA | 3,17 | 2,73 | 3,67 | 3,36 |
| MINIMUM | 0,46 | 0,79 | 1,94 | 1,72 |
| MAXIMUM | 5,07 | 4,38 | 6,83 | 10,25 |
| P VALUE | 0,74 | 0,95 | 0,12 | 0,0013 |

Tabela 8. Przyrost pola powierzchni nerwu w MRI – z uwzględnieniem techniki rekonstrukcji

b. Przyrost pola powierzchni nerwu w zależności od rodzaju nerwu.

Oprócz metody rekonstrukcji analizie poddano przyrost pola powierzchni nerwu w miejscu zespolenia w zależności od nerwu: w przypadku obrazowania MRI obserwujemy większy przyrost pola powierzchni nerwu łokciowego. (p.value ≈ 0.002). W przypadku badania USG wykres ramkowy wciąż sugeruje, że efekt ten zachodzi, ale test daje wynik nieco powyżej istotności statystycznej (p.value ≈ 0.07).



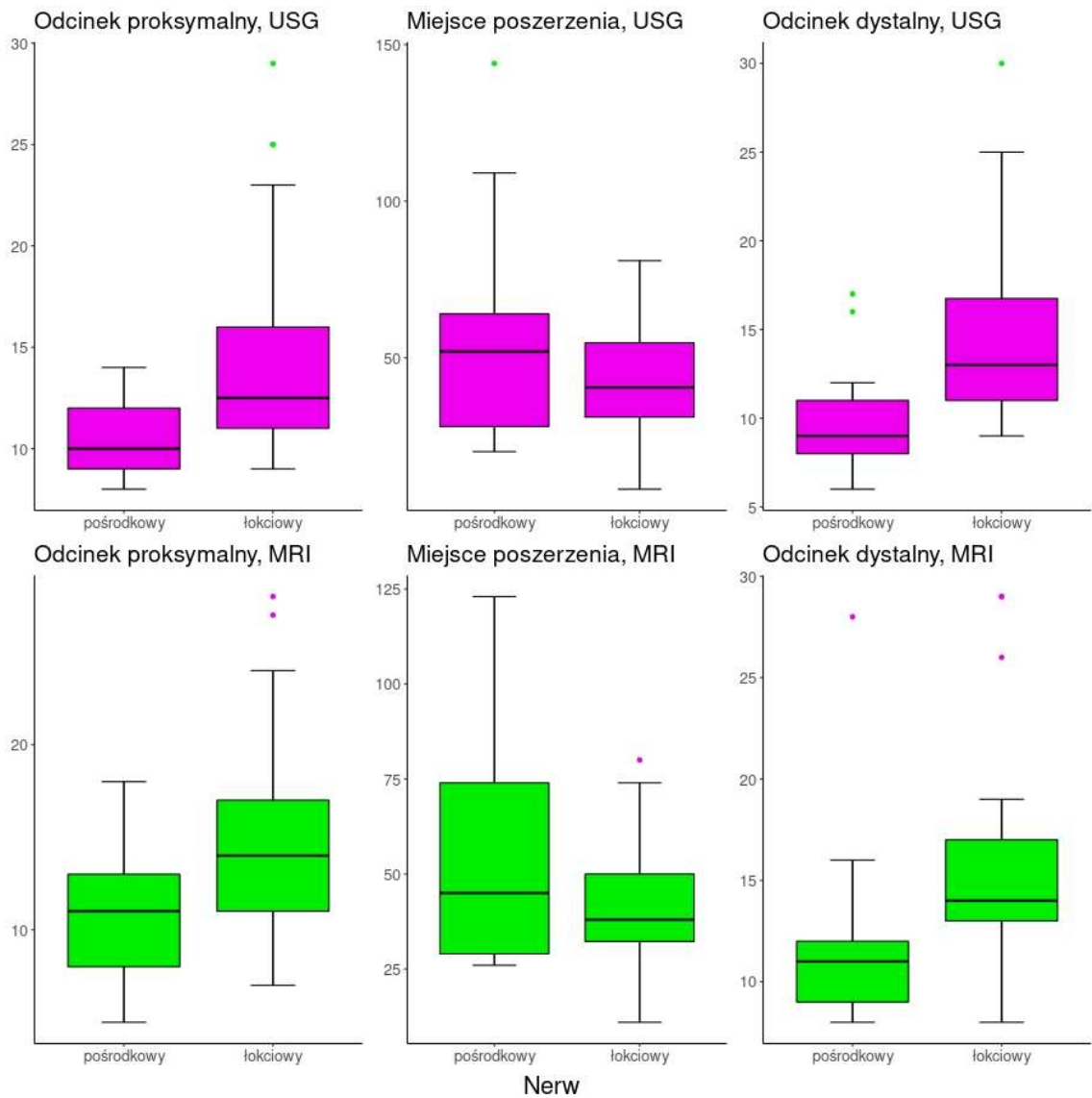
Rycina 15. Względny przyrost i spadek pola powierzchni nerwu z uwzględnieniem metody obrazowania i rodzaju nerwu.

| | USG NERW POŚRODKOWY | | USG NERW ŁOKCIOWY | |
|----------------|--|---|--|---|
| | Przyrost pola powierzchni względem odcinka proksymalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka dystalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka proksymalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka dystalnego |
| N | 26 | 26 | 13 | 13 |
| ŚREDNIA | 3,39 | 3,42 | 5,03 | 6,17 |
| SD | 1,93 | 2,02 | 2,92 | 5,38 |
| MEDIANA | 3,12 | 2,87 | 4,85 | 4 |
| MINIMUM | 0,28 | 0,53 | 2 | 2,9 |
| MAXIMUM | 9 | 8,67 | 12 | 18,17 |
| P VALUE | 0,02 | 0,03 | 0,013 | 0,00007 |

Tabela 9. Przyrost pola powierzchni w badaniu USG z podziałem na nerw pośrodkowy i łokciowy.

| | MRI NERW POŚRODKOWY | | MRI NERW ŁOKCIOWY | |
|----------------|--|---|--|---|
| | Przyrost pola powierzchni względem odcinka proksymalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka dystalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka proksymalnego | Przyrost pola powierzchni względem odcinka dystalnego |
| N | 26 | 26 | 13 | 13 |
| ŚREDNIA | 3,15 | 2,98 | 4,71 | 4,6 |
| SD | 1,1 | 1,93 | 1,33 | 2,92 |
| MEDIANA | 3,15 | 2,91 | 5 | 3,62 |
| MINIMUM | 0,46 | 0,79 | 2,82 | 2,34 |
| MAXIMUM | 5,33 | 6,15 | 6,84 | 10,25 |
| P VALUE | 0,61 | 0,02 | 0,53 | 0,013 |

Tabela 10. Przyrost pola powierzchni w badaniu MRI z podziałem na nerw pośrodkowy i łokciowy.



Rycina 16. Rozkład pola powierzchni nerwu z podziałem na miejsca pomiaru.

| | ODCINEK PROKSYMALNY | MIEJSCE POSZERZENIA | ODCINEK DYSTALNY |
|------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| USG | 0,011 | 0,71 | 0,004 |
| MRI | 0,036 | 0,69 | 0,006 |

Tabela 11. Przyrost pola powierzchni - wartości p.value w teście Manna-Whitneya.

3. Ocena ciągłości pęczków

Z testu χ -kwadrat wynika, że na powierzchnię zachowanych aksonów, zmierzoną przy pomocy USG, ma wpływ metoda zabiegu (tj. lepsze wyniki dla przeszczepu nerwu własnego; p.value $\approx 0,036$), ale przy pomiarze za pomocą MRI efekt ten nie jest już statystycznie istotny (p.value $\approx 0,126$).

| CP w USG | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Przeszczep nerwu własnego | 1 | 8 | 14 | 2 |
| Neurotuba | 4 | 7 | 3 | 0 |

Tabela 12. Ocena ciągłości pęczków w badaniu USG.

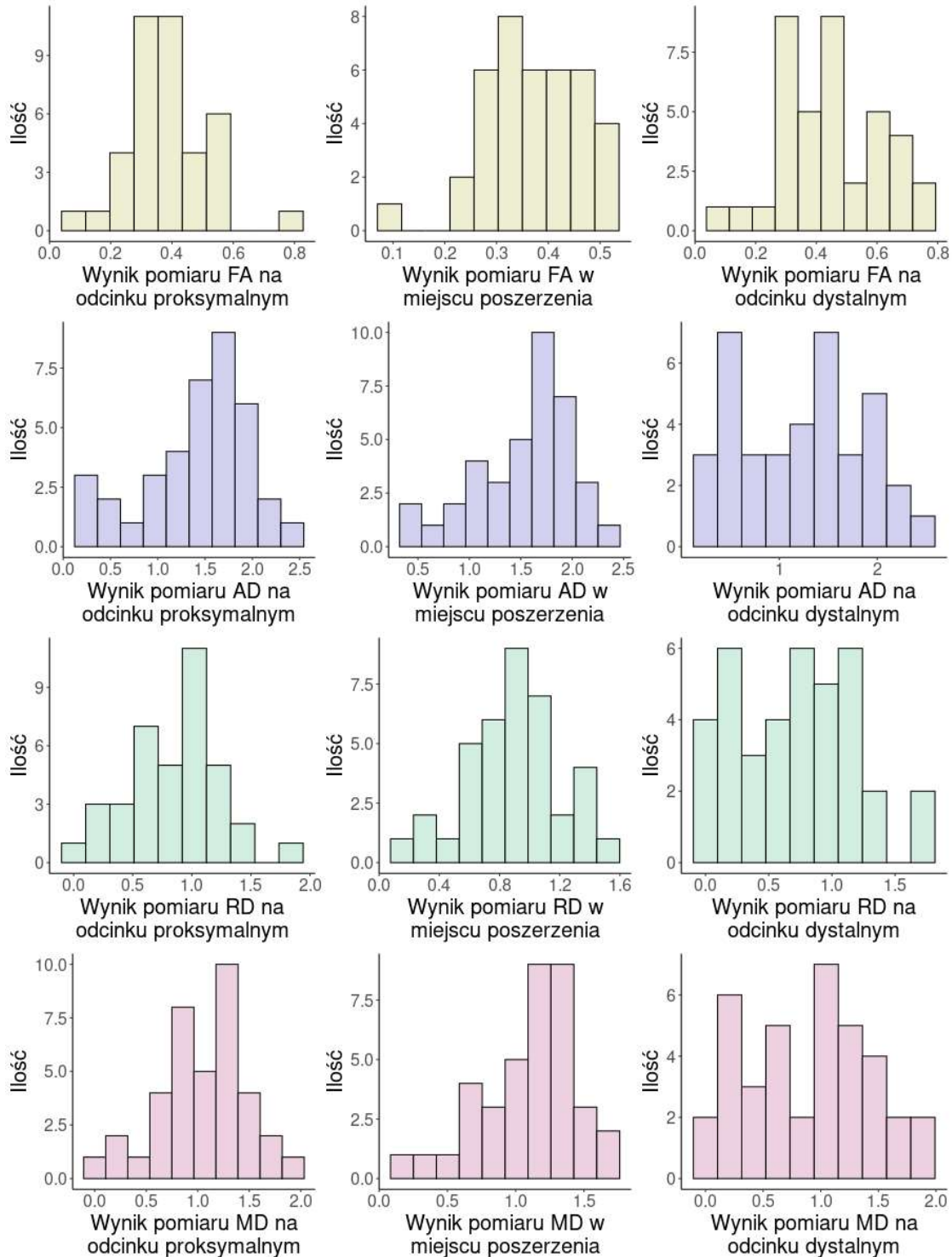
| CP w MRI | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Przeszczep nerwu własnego | 4 | 6 | 13 | 2 |
| Neurotuba | 5 | 6 | 3 | 0 |

Tabela 13. Ocena ciągłości pęczków w badaniu MRI.

Nie wykazano istotnego wpływu pola powierzchni nerwów oraz różnic w pomiarach między nimi na ciągłość pęczków.

4. Sekwencja tensora dyfuzji

Wyniki pomiarów sekwencji tensora dyfuzji przedstawione są na histogramie poniżej. W wynikach dla pomiarów AD, RD i ADC usunięto obserwację nr 15, gdyż odstawała o rząd wielkości od pozostałych, co utrudniało odczytanie informacji z histogramów.



Rycina 17. Histogramy wartości parametrów dyfuzji z uwzględnieniem miejsca pomiaru.

Z wyjątkiem pomiarów FA żaden z pozostałych pomiarów na żadnym odcinku nie ma rozkładu normalnego, co jednak ulega zmianie po odjęciu obserwacji nr 15 - wówczas test normalności Shapiro-Wilka nie wskazuje na nienormalność żadnego pomiaru.

Statystykę opisową sekwencji tensora dyfuzji dla całej grupy pacjentów przedstawiono w poniższych tabelach:

MRI DTI - FA

| | Odcinek proksymalny | Maksymalne poszerzenie | Odcinek dystalny |
|----------------|---------------------|------------------------|------------------|
| N | 39 | 39 | 39 |
| ŚREDNIA | 0,4 | 0,38 | 0,45 |
| SD | 0,13 | 0,08 | 0,15 |
| MEDIANA | 0,375 | 0,38 | 0,435 |
| MINIMUM | 0,15 | 0,24 | 0,16 |
| MAXIMUM | 0,79 | 0,51 | 0,76 |
| P VALUE | 0,2 | 0,15 | 0,35 |

MRI DTI - AD

| | Odcinek proksymalny | Maksymalne poszerzenie | Odcinek dystalny |
|----------------|---------------------|------------------------|------------------|
| N | 39 | 39 | 39 |
| ŚREDNIA | 1,42 | 1,52 | 1,22 |
| SD | 0,56 | 0,46 | 0,64 |
| MEDIANA | 1,56 | 1,625 | 1,26 |
| MINIMUM | 0,16 | 0,33 | 0,13 |
| MAXIMUM | 2,34 | 2,26 | 2,35 |
| P VALUE | 0,06 | 0,05 | 0,12 |

MRI DTI - RD

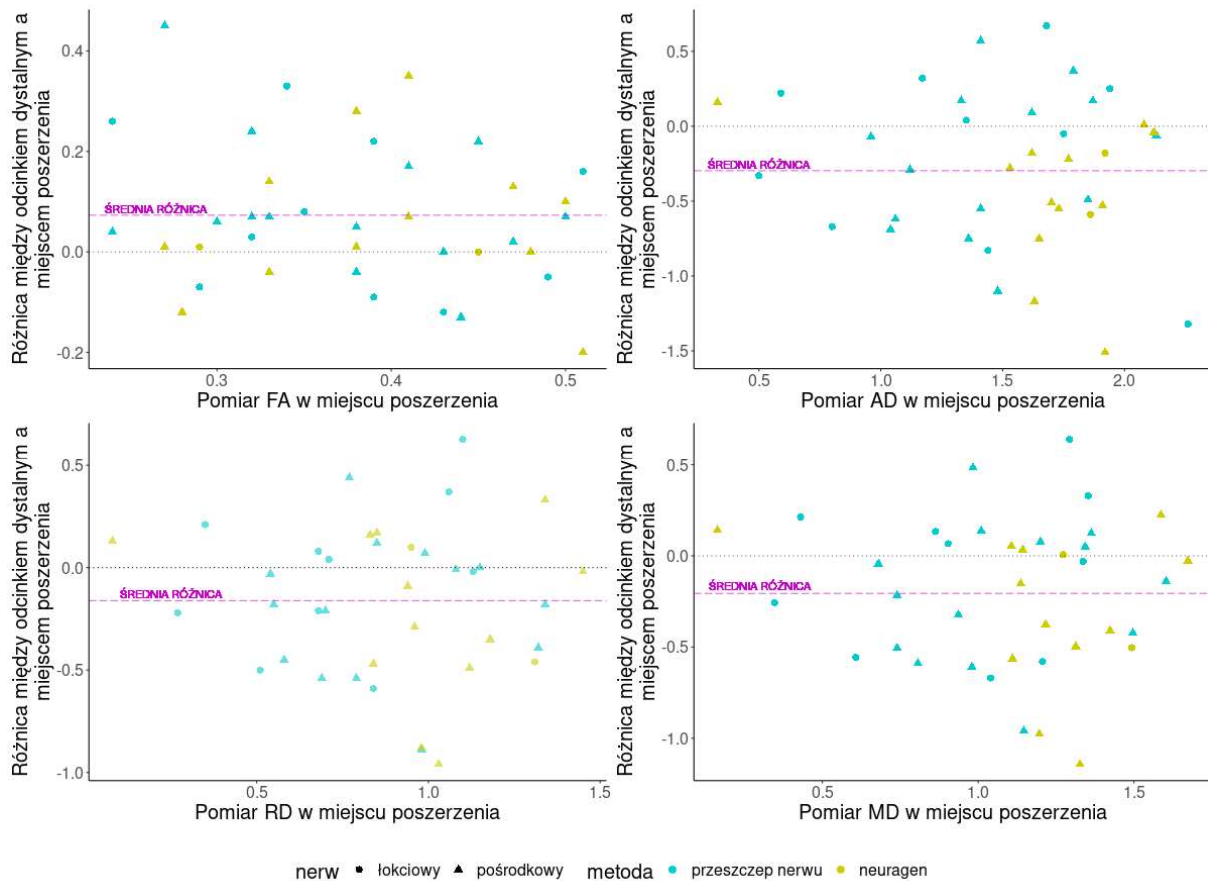
| | Odcinek proksymalny | Maksymalne poszerzenie | Odcinek dystalny |
|----------------|---------------------|------------------------|------------------|
| N | 39 | 39 | 39 |
| ŚREDNIA | 0,87 | 0,88 | 0,72 |
| SD | 0,4 | 0,31 | 0,47 |
| MEDIANA | 0,94 | 0,895 | 0,755 |
| MINIMUM | 0,02 | 0,08 | 0,01 |
| MAXIMUM | 1,86 | 1,45 | 1,73 |
| P VALUE | 0,71 | 0,71 | 0,14 |

Tabela 14. Statystyka opisowa paramterów dyfuzji.

Różnice pomiędzy wynikami DTI na poszczególnych odcinkach nerwów

Różnice pomiędzy pomiarami na odcinkach największego poszerzenia i proksymalnym nigdy nie mają rozkładu normalnego i nie ma między tymi odcinkami istotnych różnic. Natomiast istotne różnice występują pomiędzy odcinkami największego poszerzenia a dystalnym i zawsze mają rozkład normalny. Zmiany przedstawiają się w sposób następujący:

- FA rośnie średnio o ok. 0,07 (p.value testu t \approx 0, 003),
- AD maleje średnio o 0,29 (p.value = 0,0009),
- RD maleje średnio o 0,16 (p.value = 0,01),
- MD maleje średnio o 0,16 (p.value = 0,019).



Rycina 18. Różnice pomiarów pola powierzchni nerwu a wartość poszczególnych parametrów dyfuzji.

Grupa kontrolna

| | NERW POŚRODKOWY | | | | NERW ŁOKCIOWY | | | | | |
|----------------|-----------------|------|-------|------|---------------|------|-----------|------|------|------|
| | FA | AD | RD | MD | FA | | AD | RD | MD | FA |
| | | | | | wyliczane | | wyliczane | | | |
| N | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| ŚREDNIA | 0,55 | 1,46 | 0,6 | 0,89 | 0,56 | 0,56 | 1,29 | 0,55 | 0,8 | 0,56 |
| SD | 0,06 | 0,16 | 0,13 | 0,13 | 0,04 | 0,08 | 0,2 | 0,16 | 0,17 | 0,04 |
| MEDIANA | 0,54 | 1,46 | 0,575 | 0,87 | 0,56 | 0,57 | 1,32 | 0,52 | 0,76 | 0,56 |
| MINIMUM | 0,44 | 1,2 | 0,37 | 0,66 | 0,5 | 0,4 | 0,84 | 0,31 | 0,55 | 0,5 |
| MAXIMUM | 0,68 | 1,92 | 1,01 | 1,31 | 0,63 | 0,7 | 1,67 | 0,9 | 1,17 | 0,63 |
| P VALUE | 0,84 | 0,2 | 0,09 | 0,03 | 0,19 | 0,62 | 0,98 | 0,04 | 0,28 | 0,19 |

Tabela 15. Wartości dyfuzji w grupie kontrolnej z podziałem na nerwy pośrodkowy i łokciowy.

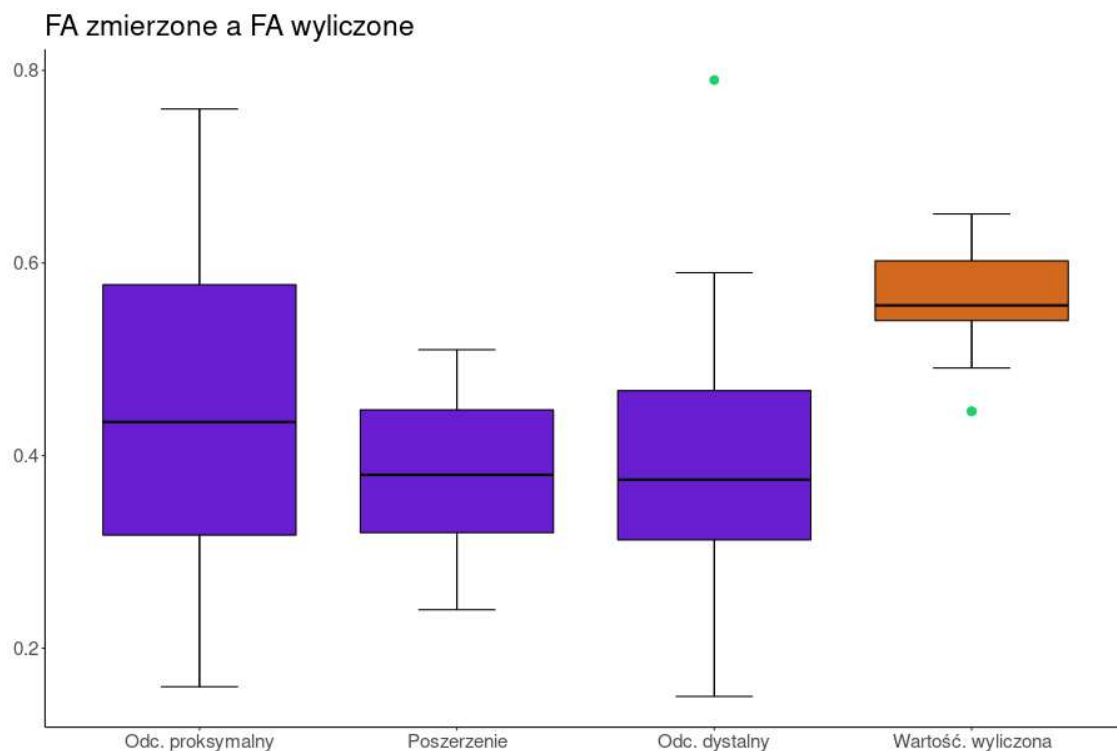
Stwierdzono istotne różnice pomiędzy wynikami FA u zdrowych i chorych. Dla nerwu łokciowego pomiary FA były istotnie niższe u chorych we wszystkich trzech miejscach pomiaru (p.value odpowiednio $\approx 0,0004$, $\approx 2 \cdot 10^{-6}$ i $\approx 0,02$), przy czym największa różnica wystąpiła w miejscu poszerzenia. Analogiczne różnice istnieją dla nerwu pośrodkowego, przy czym różnica pomiędzy odc. proksymalnym i miejscem poszerzenia była porównywalna i większa niż na odcinku dystalnym (p.value odpowiednio $\approx 3 \cdot 10^{-6}$, $\approx 5 \cdot 10^{-11}$ i $\approx 0,01$).

Nie stwierdzono istotnych różnic między AD grupy badanej a AD zdrowych. Stąd można wywnioskować, że istotne różnice muszą być na poziomie RD i tak jest w istocie, przy czym efekt ten jest dużo słabszy niż w przypadku FA i zachodzi przede wszystkim dla nerwu pośrodkowego.

Na odcinkach proksymalnym i dystalnym nerwu pośrodkowego wariancja pomiarów FA u chorych była znacznie większa niż wariancja w grupie kontrolnej (p.value $\approx 3 \cdot 10^{-5}$ i $\approx 5 \cdot 10^{-6}$), w miejscu poszerzenia wariancja wciąż jest większa, ale różnica nie jest istotna. Dla nerwu łokciowego efekt ten występuje jedynie na odcinku dystalnym (p.value $\approx 0,01$).

Poziom FA uzyskany w badaniu względem wyliczanego

Grupa badana



Rycina 19. Porównanie pomiarów FA grupy badanej z wartościami FA wyliczaną.

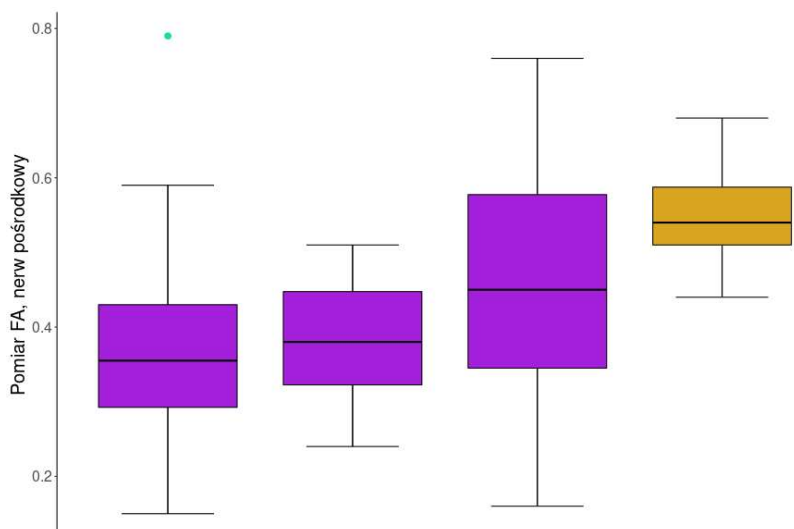
| | N | średnia | SD | mediana | minimum | maximum | normalność |
|--------------------------------------|----|---------|------|---------|---------|---------|------------|
| FA wyliczane | 39 | 0,56 | 0,06 | 0,562 | 0,446 | 0,651 | 0,23 |
| FA wyliczane nerw pośrodkowy | 26 | 0,57 | 0,05 | 0,567 | 0,446 | 0,651 | 0,67 |
| FA wyliczane nerw łokciowy | 13 | 0,56 | 0,05 | 0,547 | 0,446 | 0,624 | 0,46 |
| FA wyliczane neurotuba | 14 | 0,58 | 0,05 | 0,587 | 0,491 | 0,651 | 0,63 |
| FA wyliczane przeszczep nerwu | 25 | 0,56 | 0,05 | 0,55 | 0,446 | 0,633 | 0,11 |

Tabela 16. Statystyka opisowa dla FA wyliczanego.

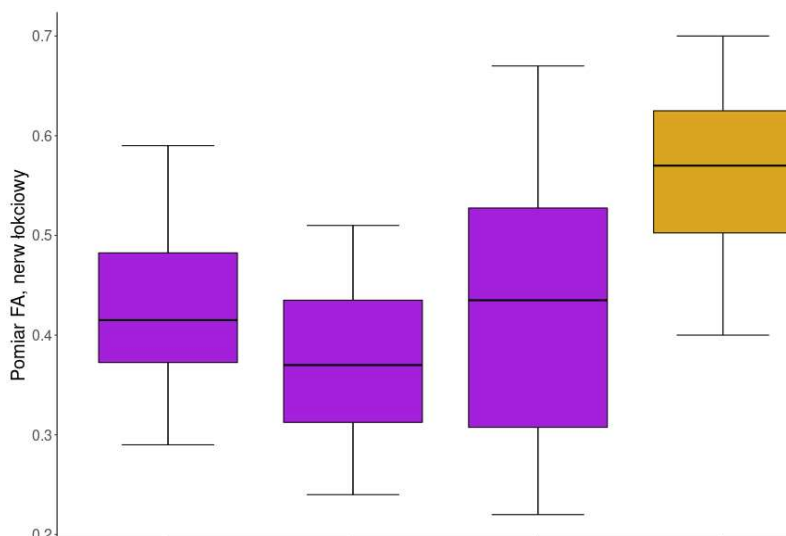
Wartości pomiaru FA są istotnie niższe we wszystkich trzech miejscach niż FA wyliczone. W każdym przypadku wariancja zmierzonego FA jest większa niż tego wyliczonego.

Grupa Kontrolna

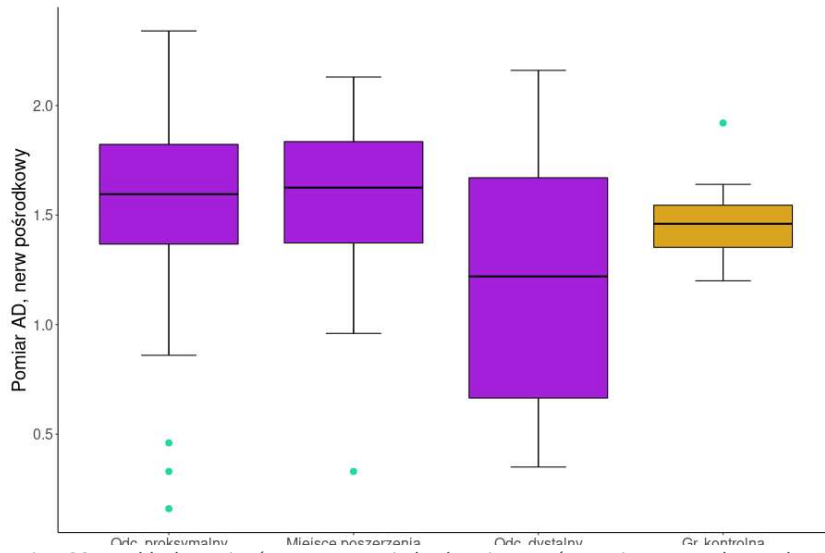
W grupie kontrolnej wartości FA dla obu nerwów były istotnie skorelowane z FA wyliczanym (p.value $\approx 0,012$ dla nerwu pośrodkowego i $\approx 0,016$ dla nerwu łokciowego). Co istotne, korelacja okazała się pochodną zależności FA wyliczanego od wieku, tj. FA dla obu nerwów było silniej skorelowane z wiekiem (p.value $\approx 0,0005$ dla nerwu pośrodkowego i $\approx 0,008$ dla nerwu łokciowego) niż z FA wyliczanym. Co również istotne, nie stwierdzono istotnej zależności FA od wagi pacjenta. Współczynnik zależności FA od wieku zarówno dla nerwu łokciowego, jak i pośrodkowego wynosił $\approx -0,004$. Co znamienne, FA w grupie badanej w ogóle nie wykazuje istotnej zależności od wieku.



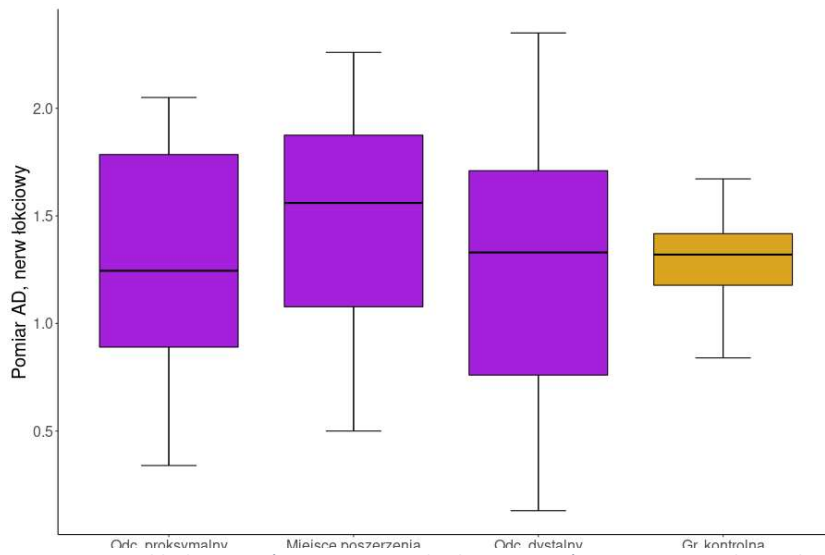
Rycina 20. Rozkład pomiarów FA w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw pośrodkowy.



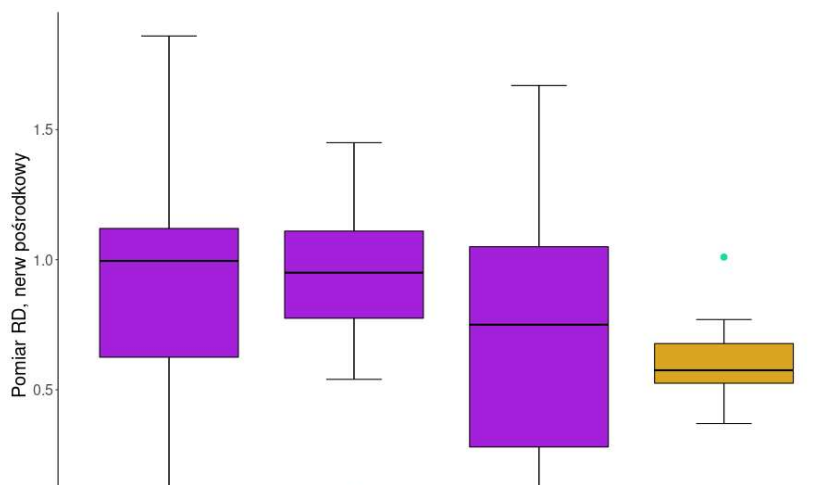
Rycina 21. Rozkład pomiarów FA w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw łokciowy.



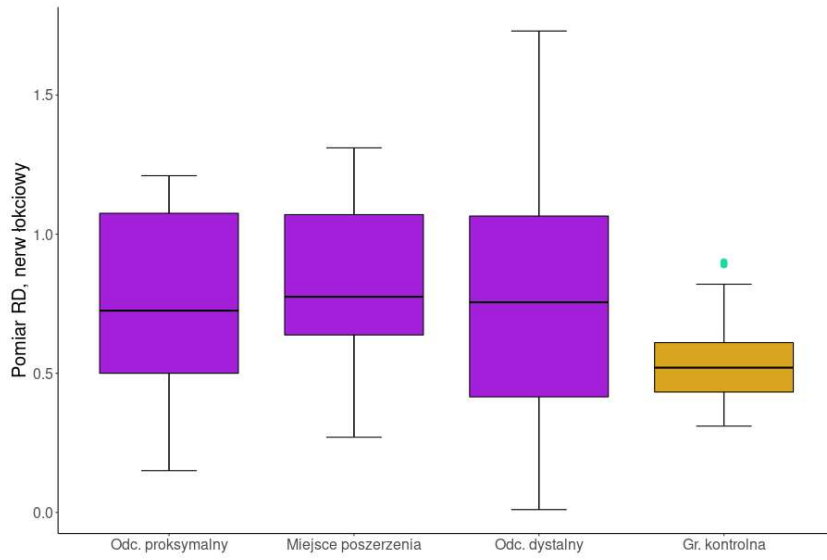
Rycina 22. Rozkład pomiarów AD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw pośrodkowy.



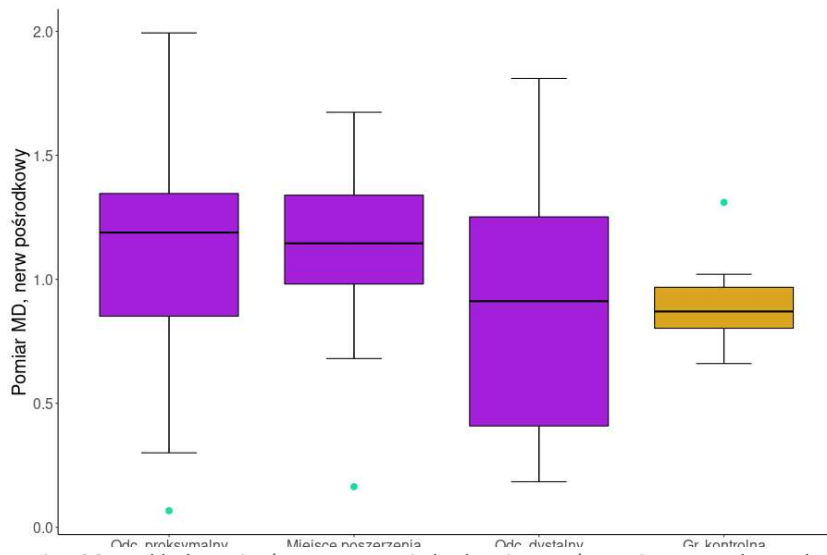
Rycina 23. Rozkład pomiarów AD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw łokciowy.



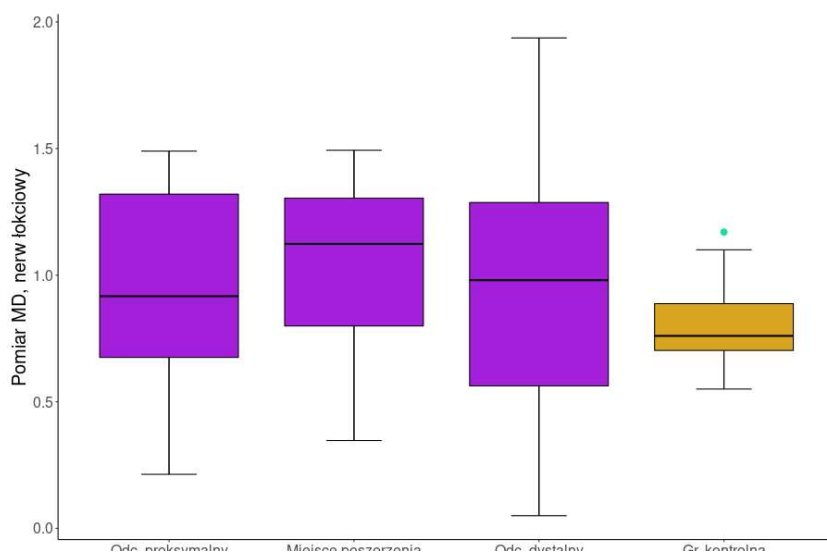
Rycina 24. Rozkład pomiarów RD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw pośrodkowy.



Rycina 25. Rozkład pomiarów RD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw łokciowy.



Rycina 26. Rozkład pomiarów MD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw pośrodkowy.



Rycina 27. Rozkład pomiarów MD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw łokciowy.

5. Badanie ankietowe Michigan Hand Outcomes Questionnaire

Kategoria „Work”

Porównując wyniki w kategorii „Work”, udało się wykazać istotne korelacje pomiędzy poniższymi parametrami:

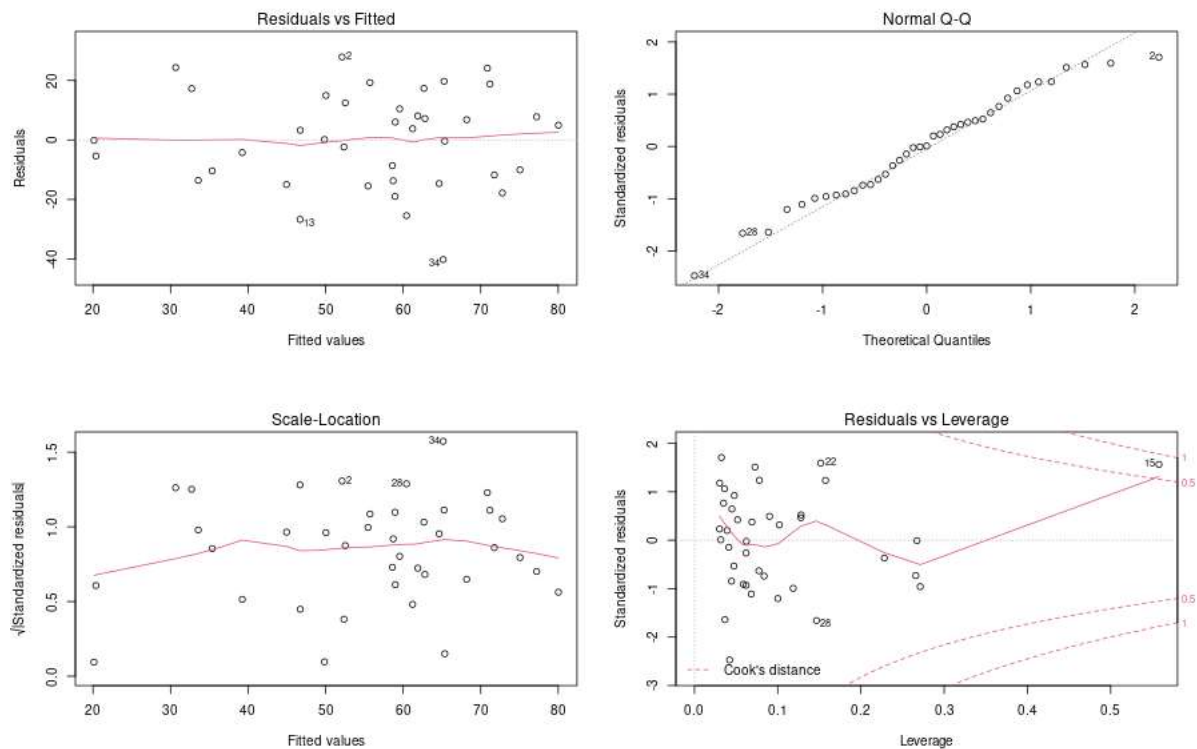
- wiek (negatywnie, p.value = 0,0069),
- waga (negatywnie, p.value = 0,0098),
- pole powierzchni nerwu na odcinku dystalnym w badaniu MRI (negatywnie, p.value = 0,007),
- wartość FA na odcinku proksymalnym (pozytywnie, p.value = 0,017),
- wartość FA na odcinku dystalnym (pozytywnie, p.value = 0,0042),
- wartość AD na odcinku proksymalnym (negatywnie, p.value = 0,0287),
- wartość AD na odcinku dystalnym (negatywnie, p.value = 0,007),
- wartość RD na odcinku dystalnym (negatywnie, p.value = 0,0264).

Większość tych zależności jest pozorna, tzn. wyjaśniają niewielką zmienność wyników ankiety w rubryce 'Work'. Wyjątkiem jest tutaj pomiar pola powierzchni nerwu na odcinku dystalnym w MRI, który wyjaśnia około 25% wariacji w obserwacjach.

Rozszerzając tę zmienną o jeden z pozostałych parametrów, okazuje się, że w istotny sposób poprawia dopasowanie modelu: waga (razem z wynikiem „Work” wyjaśniają 35% wariacji), pomiar FA na odcinku dystalnym (wyjaśniają 37% wariacji), pomiar AD na odcinku proksymalnym (36% wariacji), pomiar AD na odcinku dystalnym (39% wariacji) i pomiar RD na odcinku dystalnym (35% wariacji).

Ostatecznie dla trzech parametrów najlepszy model uwzględnia wiek, pomiar pola powierzchni w MRI na odcinku dystalnym i wartość AD na odcinku proksymalnym – model ten wyjaśnia około 47% wariacji.

Poniżej przedstawiono wykresy diagnostyczne opisywanego modelu:

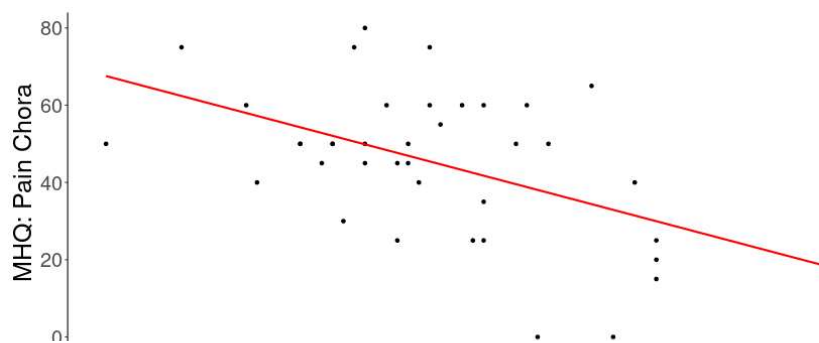


Rycina 28. Graficzne przedstawienie modelu wyjaśniającego.

Ostatni wykres (Residuals vs Leverage) wyraźnie pokazuje, że obserwacja nr 15 ma nieproporcjonalnie duży wpływ na parametry modelu. Po jej usunięciu model wyjaśnia około 50% wariancji.

Kategoria „Pain”

Z wynikami kategorii „Pain” w sposób istotny koreluje wartość FA na wysokości odcinka proksymalnego i wyjaśnia ok. 27% wariancji.



Rycina 29. Korelacja między FA na odcinku proksymalnym, a wynikiem "Pain" MHQ.

Kategoria „Aesthetics”

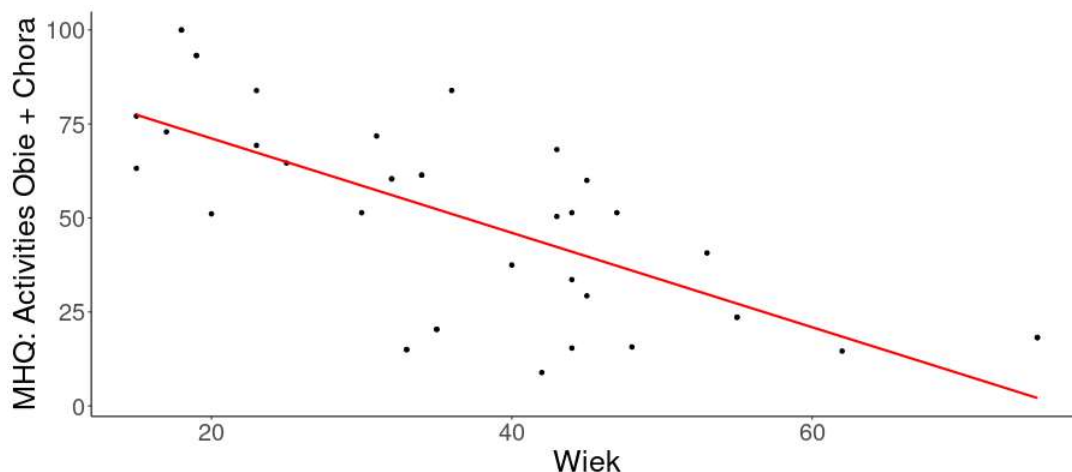
Dla kategorii „Aesthetics” wykazano istotne zależności pomiędzy wiekiem, wartością FA na odcinku dystalnym oraz polem powierzchni w miejscu największego poszerzenia nerwu mierzonego w MRI. Test ANOVA wykazuje, że model zbudowany ze wszystkich trzech wartości ma o jeden parametr za dużo. W związku z powyższym najlepszym wyborem jest wiek i wartość FA wyjaśniające 28% wariancji.

Kategoria „Satisfaction”

Dla kategorii „Satisfaction” najlepszy model tworzą wiek i pomiary pola powierzchni na odcinkach dystalnym i w miejscu maksymalnego poszerzenia mierzone w badaniu MRI, wyjaśniające ok 39% wariancji.

Kategoria „Activities of daily living”

Dla kategorii „Activities of daily living” wiek jest jedynym istotnym predyktorem wyjaśniającym ok 49% wariancji, gdy rozpatrujemy wynik w kategoriach chora i obie ręce.



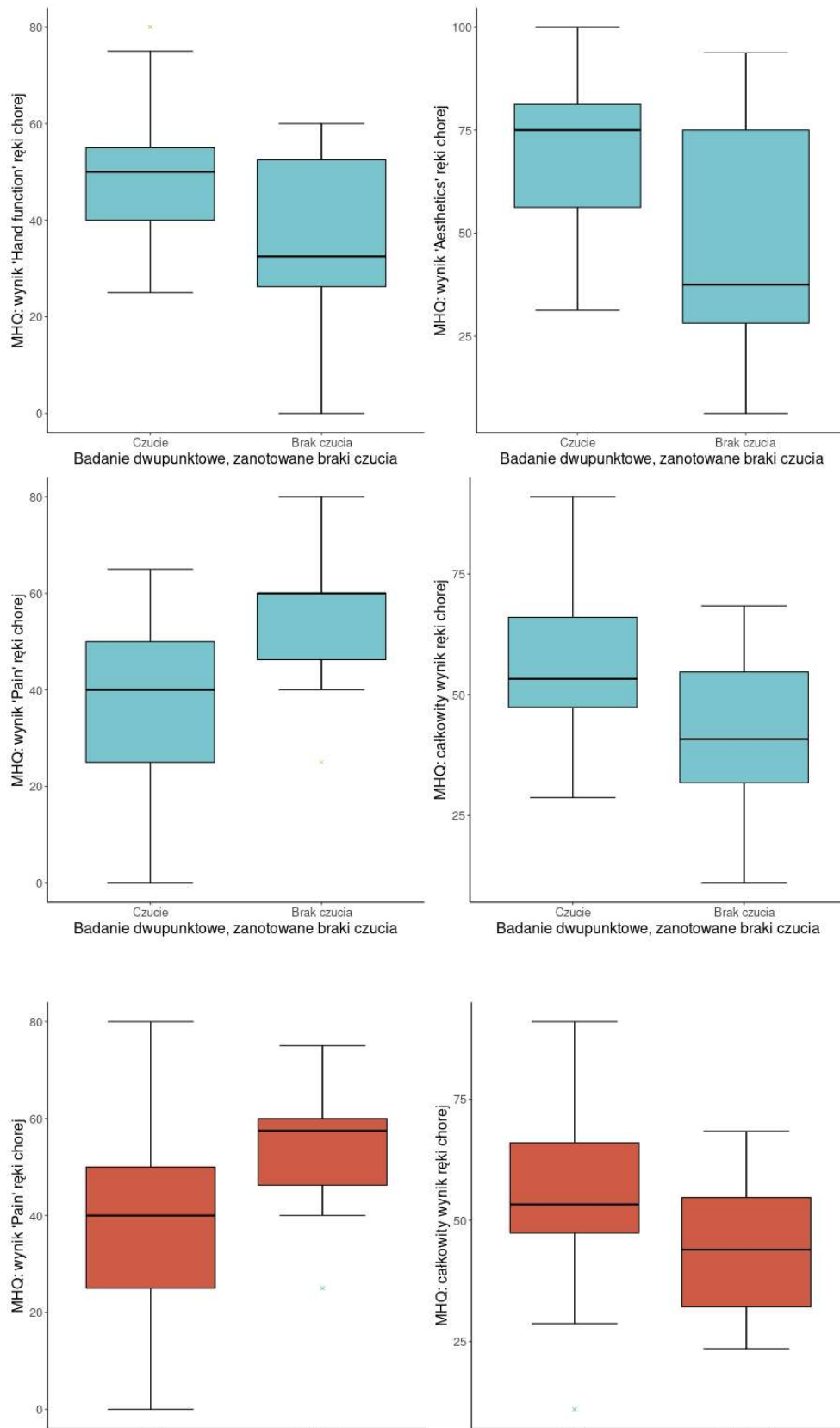
Rycina 30. Korelacja między wiekiem, a wynikiem "Activities of daily living" MHQ.

Całkowity wynik

Dla całkowitego wyniku MHQ wiek i wynik FA na odcinku proksymalnym wyjaśniają 36% wariancji.

6. Badanie kliniczne pacjenta

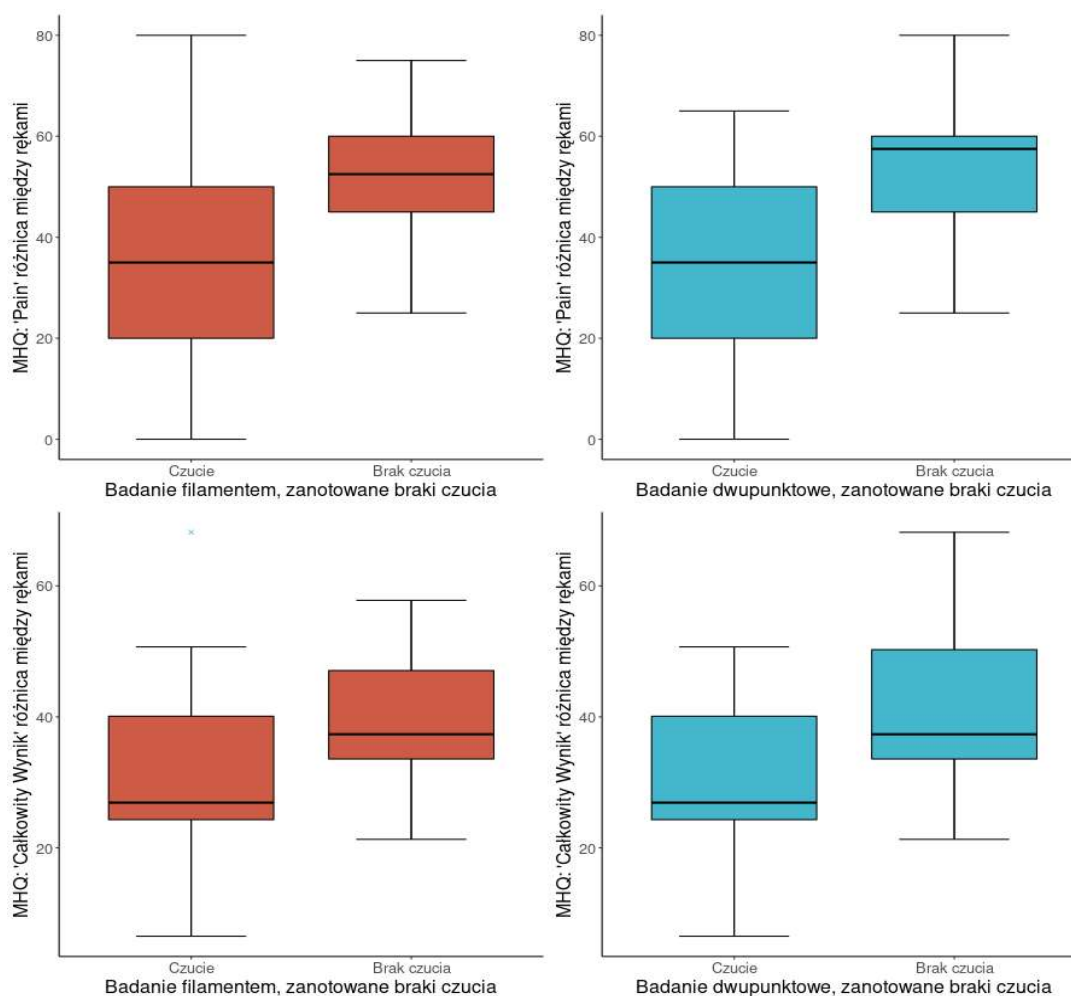
Wyniki badania klinicznego w korelacji z MHQ



Rycina 31. Wyniki ankiety MHQ w odniesieniu do wyników badania klinicznego.

Badanie ankietowe w niektórych kategoriach wykazuje istotne różnice pomiędzy dwiema grupami wyróżnionymi w badaniu dwupunktowym. Istotne różnice odnotowano dla wyników w kategoriach „Hand function” – dla zdrowej ręki (p.value \approx 0,012), „Hand function” dla chorej ręki (p.value \approx 0,032), „Pain” dla chorej ręki (p.value \approx 0,0007), „Aesthetics” dla chorej ręki (p.value \approx 0,034) i całkowitego wyniku dla chorej ręki (p.value \approx 0,014). Podobny podział w przypadku badania filamentem wykazał istotne różnice dla „Hand function” dla zdrowej ręki (p.value \approx 0,012), „Pain” dla chorej ręki (p.value \approx 0,003) i całkowitego wyniku dla chorej ręki (p.value \approx 0,031).

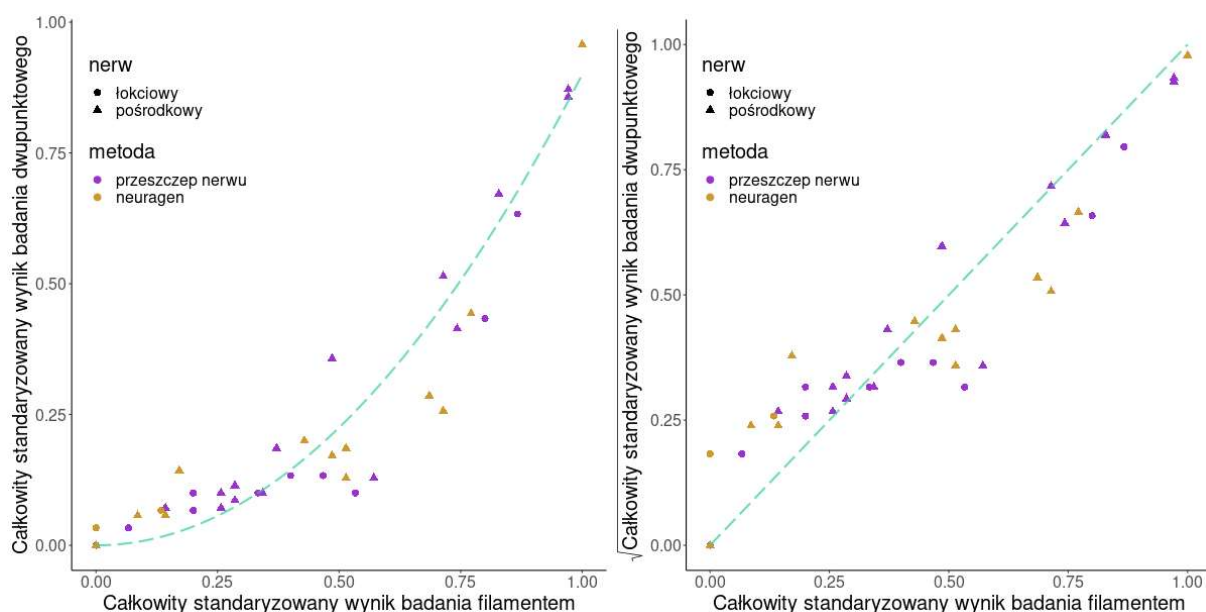
Istotna różnica w 'hand-function-zdrowa' wynika z tego, że wszyscy pacjenci, którzy nigdy nie odnotowali braku czucia, mieli wynik 100 w tej rubryce, zaś u tych, którzy gdzieś odnotowali brak czucia, zdarzały się niższe wartości.



Rycina 32. Wyniki ankiety MHQ w odniesieniu do wyników badania klinicznego.

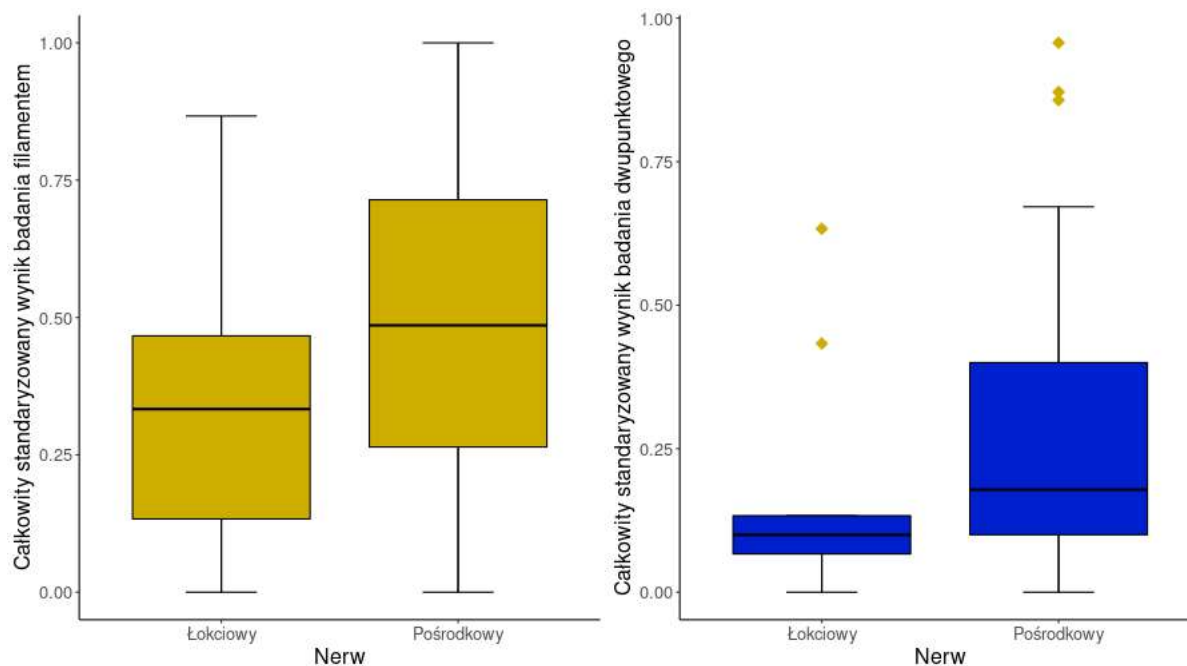
Jeśli wziąć pod uwagę nie sam wynik w danej kategorii, a różnicę pomiędzy wynikiem dla zdrowej i chorej ręki, to ankieta istotnie rozróżnia czujących od nieczujących w dwóch kategoriach – „Pain” (p.value $\approx 0,001$ dla badania dwupunktowego i $\approx 0,004$ dla filamentu) i w całkowitym wyniku ankiety.

Ocena ilościowych wyników badania klinicznego



Rycina 33. Porównanie wyniku badania filamentami Semmesa-Weinsteina z wynikami badania dyskryminacji dwupunktowej.

Na pierwszym wykresie linią przerywaną zaznaczono krzywą $y = 0.9x^2$, a na drugim krzywą $y = x$. Współczynnik korelacji liniowej Pearsona pomiędzy całkowitym wynikiem badania filamentem a pierwiastkiem kwadratowym wyniku badania dwupunktowego wynosi 0.93.

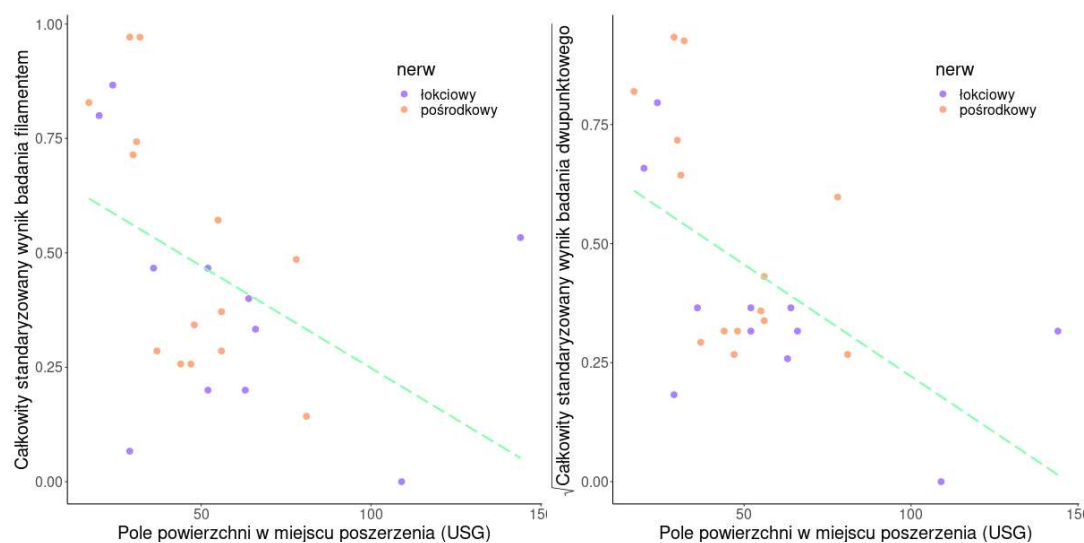


Rycina 34. Wyniki badania klinicznego w odniesieniu do poszczególnych nerwów.

Sumaryczne wyniki obu badań klinicznych są niższe dla nerwu łokciowego, ale wyniki te nie są statystycznie istotne ($p.value \approx 0.142$ w teście t-Studenta dla badania filamentem i $p.value \approx 0,056$ dla badania dwupunktowego).

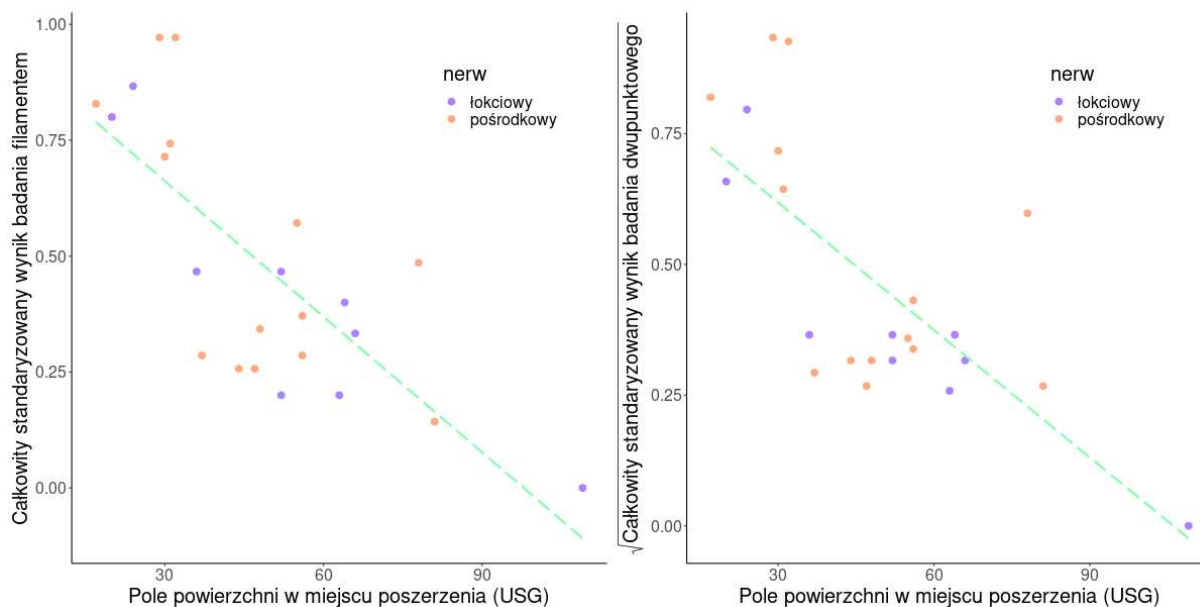
Wyniki badań obrazowych a wyniki badania klinicznego

W badaniu wykazano negatywną korelację pomiędzy polem powierzchni nerwu w miejscu jego największego poszerzenia a wynikiem badania filamentami Semmesa – Weinsteina i badania dyskryminacji dwupunktowej, przy czym korelacja ta jest obserwowana tylko u pacjentów po przeszczepie nerwu własnego.



Rycina 35. Rozkład wyników badania klinicznego w odniesieniu do pomiarów pola powierzchni nerwu w USG.

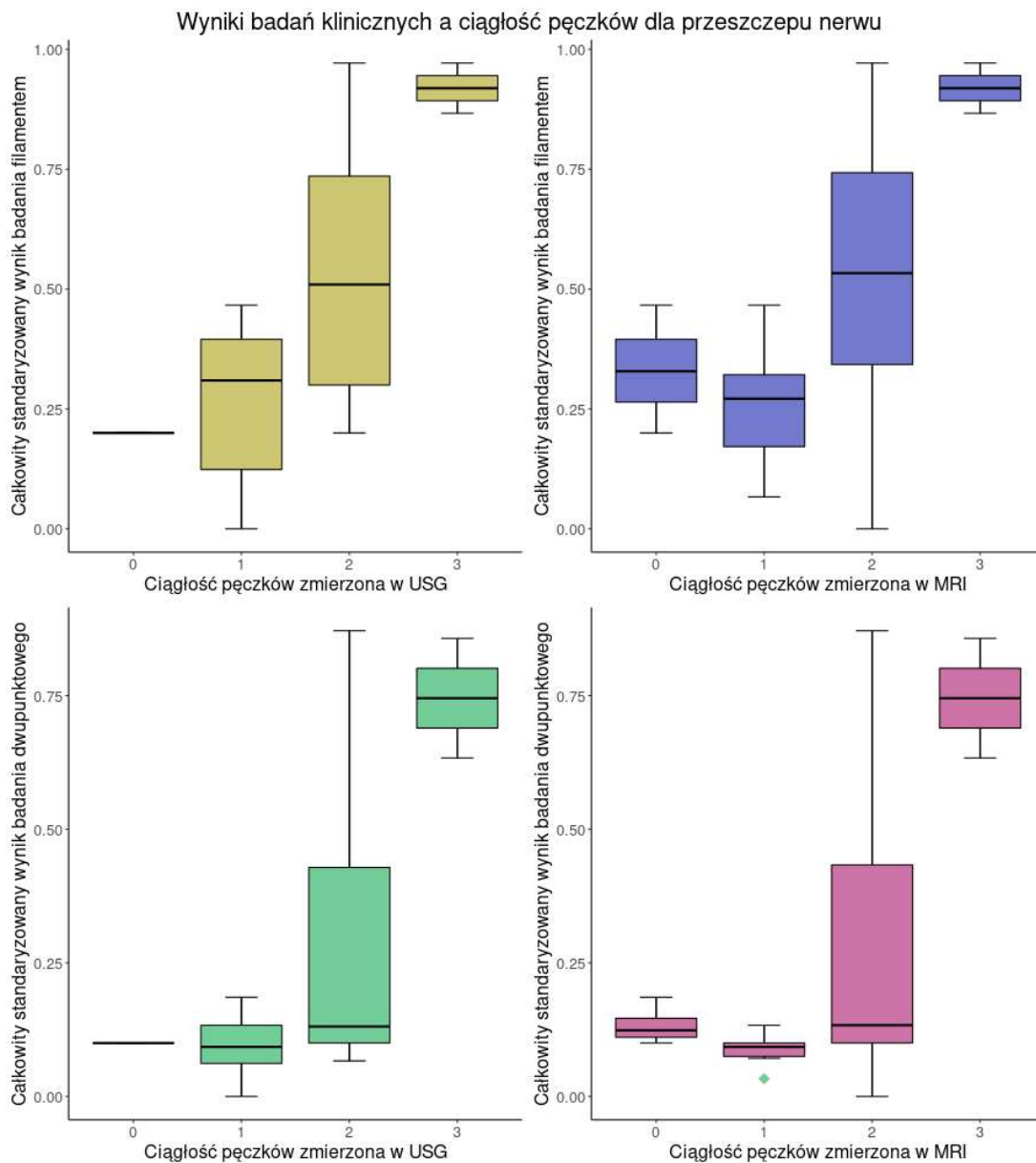
Jeśli usuniemy dwie najbardziej odstające obserwacje (15 i 34), to korelacja jest już całkiem wyraźna i wyjaśnia około 58% wariacji w danych ($p.value \approx 2.3 \cdot 10^{-5}$) dla badania filamentem i około 52% dla badania dwupunktowego ($p.value \approx 9.8 \cdot 10^{-5}$).



Rycina 36. Rozkład wyników badania klinicznego w odniesieniu do pomiarów pola powierzchni nerwu w USG - bez obserwacji 15 i 34.

Ocena ciągłości pęczków a wyniki badania klinicznego

W uzyskanych wynikach wykazano istotny wpływ ciągłości pęczków na wyniki badania klinicznego, przy czym istotność udało się zaobserwować jedynie u pacjentów leczonych z wykorzystaniem przeszczepu nerwu własnego. W teście Jonckheere-Terpstery na istotność trendu całkowity wynik badania filamentem istotnie rośnie dla ciągłości pęczków zmierzonej w USG ($p.value \approx 0,0007$) i w MRI ($p.value \approx 0,003$). Podobnie dla badania dwupunktowego trend jest istotny dla ciągłości pęczków zmierzonej w USG ($p.value \approx 0,005$).



Rycina 37. Porównanie wyników badania klinicznego z wynikami oceny ciągłości pęczków w USG i MRI.

Gdy wykluczy się dwie najbardziej odstające obserwacje – ciągłość pęczków i pole powierzchni w miejscu poszerzenia wyjaśniają około **70% wariacji** w całkowitym standaryzowanym wyniku badania filamentem i około **63% wariacji** dla badania dwupunktowego u pacjentów leczonych przeszczepem nerwu własnego.

W przypadku pacjentów leczonych z wykorzystaniem neurotuby nie znaleziono żadnych istotnych korelacji między badanymi zmiennymi a wynikami badań klinicznych.

Dyskusja

Jak wspomniano we wstępie, dane epidemiologiczne pokazują, że na terenie samych Stanów Zjednoczonych co roku 350 000 pacjentów doznaje urazu nerwu obwodowego w zakresie kończyny górnej.¹⁻³ Brak takich danych dotyczących Polski nie oznacza, że problem ten nie występuje na terenie naszego kraju, a jedynie dowodzi, że nie jest on dostatecznie badany i raportowany. Przeliczając skalę występowania tego typu urazów w USA proporcjonalnie do populacji Polski, może to sugerować występowanie nawet 40 000 pacjentów rocznie z urazami nerwów w zakresie kończyny górnej, co stanowi ogromne wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej i ubezpieczeń społecznych. Pacjenci z uszkodzeniem nawet pojedynczego nerwu często są skazani na kalectwo i bez uzyskania właściwej pomocy nigdy nie wracają do pracy, co stanowi duże obciążenie społeczne i ekonomiczne. Według niektórych badaczy mniej niż 60% pacjentów po urazie nerwu pośrodkowego lub łokciowego wraca po wypadku do pracy.⁸⁰ Prawidłowa diagnostyka i leczenie tych pacjentów jest kluczowe nie tylko podczas kwalifikacji do zabiegu, ale także już po wykonanej rekonstrukcji w celu ewaluacji i szybkiego wychwytywania tych przypadków, które wymagają dalszego leczenia.

Ze względu na powolny czas postępującej reinerwacji oraz brak możliwości obserwowania jej postępów *in vivo*, obserwacja efektów klinicznych rekonstrukcji nerwów obwodowych jest przesunięta w czasie od kilku miesięcy do nawet dwóch lat od zabiegu.¹⁰ Ze względu na powyższe czynniki nie udało się znaleźć dotychczas skutecznej metody monitorowania wyników rekonstrukcji i powrotu reinerwacji w okresie pozabiegowym.

Jednocześnie wyniki prowadzonego leczenia są dość nieprzewidywalne ze względu na fizjologiczne trudności napotymane podczas powrotu unerwienia obwodowego. Należy tu na pewno wymienić nieodwracalny zanik receptorów związany z brakiem stymulacji przez nerwy w okresie odnerwienia, a także powstające podczas zwyrodnienia Wallerowskiego pasma Büngnera, czyli zwyrodnienie mieliny powodujące zawężające tunele, którymi mają ponownie biec regenerujące się aksony.^{10,34} Kolejnym czynnikiem, który w niekorzystny sposób wpływa na powrót funkcji obwodowego układu nerwowego po przerwaniu ciągłości nerwu, jest śmierć

części neuronów w korzeniach grzbietowych i brzusznych w rdzeniu kręgowym. Zjawisko to podobne do apoptozy może zachodzić indukowane zewnątrz przez aksonotomię. W takim wypadku przerwanie aksonu może prowadzić do niewłaściwej impulsacji wzdłuż aksonów, destabilizacji błon komórkowych, neurotoksycznego działania czynników zapalnych lub utraty sygnalizacji neurotroficzej, co w ostateczności prowadzi do śmierci neuronu.¹⁵ Według badaczy przypadkową korzyścią z podobieństw tego procesu do apoptozy, która w przeciwieństwie do martwicy opiera się na kaskadzie zdarzeń na poziomie sygnalizacji komórkowej, daje nadzieję w przyszłości na możliwość zahamowania tego procesu. Przeprowadzone badania wskazują, że neurony czuciowe są bardziej podatne na obumieranie w wyniku urazu aniżeli motoneurony, i według różnych autorów odsetek bezpowrotnie traconych neuronów wynosi odpowiednio od 7% do 50% dla neuronów czuciowych i od 0% do nawet 80% motoneuronów.⁸¹⁻⁸⁴ Jednocześnie wykazano, że zjawisko to jest zależne od poziomu uszkodzenia i narasta wraz z proksymalizacją urazu. Powyższe czynniki powodują, że pomimo rozwoju mikrochirurgii i wiedzy dotyczącej fizjologii nerwów obwodowych i procesów ich regeneracji wyniki leczenia w przeciągu ostatnich 60 lat historii chirurgii obwodowego układu nerwowego nie dokonały znacznego postępu.

W sposób pośredni z wymienionymi czynnikami wewnętrznymi powiązane są opisywane przez wielu autorów wpływające na wynik rekonstrukcji czynniki zewnętrzne takie jak mechanizm urazu, wiek pacjenta, czas od urazu do rekonstrukcji, a także technika operacji. Badania pokazały jednoznacznie, że mechanizm urazu taki jak rana szarpana czy uraz zmiżdżeniowy mają znacznie większe powinowactwo do indukowania śmierci neuronów niż rana cięta. Podobne obserwacje związane z wiekiem pacjenta pokazują, że odsetek neuronów, które obumierają w wyniku urazu, wzrasta wraz z wiekiem.⁸⁵ Czas od urazu do rekonstrukcji również ma znaczenie ze względu na wspomniany już postępujący, nieodwracalny zanik receptorów. Wszystkie opisane powyżej problemy pokazują, jak złożoną i wieloczynnikową problematyką, obejmującą badania fizjologiczne, biochemiczne i wiele innych dziedzin jest leczenie rekonstrukcyjne obwodowego układu nerwowego.

W przedstawionej pracy porównano wyniki badań obrazowych z wynikami badania klinicznego oraz ankietowego. Przyjęto, że badanie kliniczne oraz ankietowe są złotym standardem w ocenie funkcji ręki po zabiegu rekonstrukcyjnym nerwu

obwodowego. Ponadto podjęto próbę ustalenia roli diagnostyki obrazowej w ocenie wyników leczenia rekonstrukcyjnego obwodowego układu nerwowego. W niniejszym doktoracie dokonano również przeglądu literatury polskiej i światowej celem porównania uzyskanych wyników z wynikami innych autorów. Co istotne, nie zaleziono opublikowanych dotychczas doniesień dotyczących opisywanej problematyki oceny nerwu obwodowego po zabiegu rekonstrukcyjnym w badaniach radiologicznych, co świadczy o innowacyjności przedstawianego badania.

Uzyskane w dysertacji wyniki badań należy interpretować, uwzględniając wady i zalety ocenianych metod obrazowania. Ultrasonografia i rezonans magnetyczny są metodami komplementarnymi i ich cechy pozwalają na wzajemne uzupełnianie uzyskiwanych obserwacji. Do niewątpliwych zalet ultrasonografii należy łatwa dostępność, wysoka rozdzielczość przestrzenna uzyskiwanego obrazu, relatywnie niski koszt i krótki czas badania, a ponadto rozległy zakres oraz możliwość oceny struktur w badaniu dynamicznym.⁶⁶ Pomimo tych zalet wyniki ultrasonograficzne są w dużym stopniu zależne od doświadczenia badającego i nie są powtarzalne jak obrazy uzyskiwane w rezonansie magnetycznym. Badanie MRI natomiast cechuje się już wspomnianą powtarzalnością, a także łatwiejszym w interpretacji obrazem mogącym prezentować jednocześnie cały badany obszar, co ułatwia zrozumienie anatomii topograficznej i planowanie zabiegu. Ponadto rezonans magnetyczny oprócz informacji morfologicznych na temat nerwu pozwala również na zbieranie dodatkowych danych jak ocena współczynników dyfuzji czy wykonanie spektroskopii rezonansu magnetycznego.^{86,87} Jednocześnie jednym z największych ograniczeń badania MRI jest stosunkowo mały zakres badania przy jednoczesnym jego długim czasie oraz wrażliwości na artefakty ruchowe. W przeprowadzonych w doktoracie badaniach MRI tak mały zakres ocenianego obszaru, oscylujący od 10 cm do 15 cm, wymagał średnio 67 minut.

W wynikach nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pomiarami pola powierzchni nerwu w obu metodach obrazowania na odcinku proksymalnym oraz w miejscu największego poszerzenia, co przemawia za tym, że zarówno badanie USG, jak i MRI w ocenie proksymalnej części nerwu są metodami równoważnymi. Istotnie wyższe wyniki pomiarów pola powierzchni na odcinku dystalnym, uzyskane w badaniu rezonansu magnetycznego, mogą wynikać prawdopodobnie z niższej rozdzielczości

przestrzennej rezonansu magnetycznego w porównaniu do zastosowanej głowicy ultrasonograficznej, co uniemożliwia tak precyzyjne wyznaczenie granic nerwu w miejscach, gdzie osiąga on mniejsze rozmiary.⁸⁸

Heterogeniczna budowa nerwu, na którą składają się pęczki aksonów i struktury zrębu nerwu różniące się między sobą uwodnieniem i gęstością, pozwala na bardzo dobre różnicowanie się tych elementów w badaniach obrazowych. Stąd w prawidłowym nerwie w ultrasonografii pęczki pozostają hypoechogeniczne, a jego zrąb hiperechogeniczny.⁶⁶ Analogicznie w badaniu MRI dobrze uwodnione pęczki aksonów mają znacznie wyższy sygnał w sekwencji PDW czy obrazach T2 zależnych niż nerwie czy nanerwie.⁸⁷ W przeprowadzonym badaniu podjęto decyzję o wyborze sekwencji PDW, zamiast obrazów T2 zależnych, ze względu na obserwowany silny blooming effect związany prawdopodobnie ze zmianami obrzękowymi nerwu po urazie i rekonstrukcji. Wszelkie zmiany w strukturze nerwu obserwowane w badaniu znacząco różniły się od morfologii zdrowego nerwu i pozwalają wysunąć wnioski o zmianach oraz przebudowie miejsca zespolenia.

W pomiarach pola powierzchni nerwu potwierdzono istotne poszerzenie się nerwu w miejscu jego zespolenia względem odcinków referencyjnych, zarówno proksymalnego, jak i dystalnego, niezależnie od zastosowanej techniki operacyjnej oraz nerwu operowanego. Względny przyrost objętości nerwu w grupie badanej oscylował w granicach 3,5 – 4 razy w zależności od zastosowanej modalności badania radiologicznego. Informacja wraz z pozostałymi pomiarami morfologii nerwu w miejscu zespolenia pozwala na wstępne ustalenie, do jakich wymiarów w miejscu zespolenia nerwy obwodowe kończyny górnej potrafią się powiększyć, co stanowi istotną wartość dla klinicystów zajmujących się oceną wyników leczenia rekonstrukcyjnego.

Sam przyrost pola powierzchni nerwu prawdopodobnie związany jest z dwoma zjawiskami zachodzącymi w miejscu jego zespolenia. Pierwsze z nich to formowanie się nerwiaka pourazowego. Jak już wspomniano wcześniej, nerwiaki pourazowe są manifestacją zdolności regeneracyjnych nerwu obwodowego. Aksony, które w trakcie próby reinerwacji nie trafią do przeznaczonej sobie dystalnej części nerwu, rozpoczynają niekontrolowany wzrost, formując nienowotworowego guza w okolicy urazu. Ponadto poszerzenie obserwowane w badaniu może wynikać też z niekontrolowanej proliferacji blizny i utrzymującego się obrzęku związanego również

z zaburzeniami drenażu płynu endoneurialnego. Niezależnie od proporcji opisanych zjawisk zachodzących względem siebie w badaniu wykazano, że poszerzenie nerwu koreluje z obrazem klinicznym, co udowadnia negatywny wpływ zwiększonego nasilenia opisywanych zjawisk.

Przyrost pola powierzchni nerwu w miejscu zespolenia jest istotnie wyższy u pacjentów leczonych z wykorzystaniem przeszczepu nerwu własnego w porównaniu do pacjentów leczonych z użyciem neurotuby. Wynika to najpewniej z faktu mechanicznego ograniczenia ortogonalnego rozrostu nerwu przez przewodnik.⁴⁸

Formowanie nerwiaka w miejscu zespolenia i jego opis w badaniach obrazowych stanowi wyzwanie dla klinicystów prowadzących pacjentów po zabiegach rekonstrukcyjnych w zakresie nerwów obwodowych również z przyczyn terminologicznych. Wynika to z faktu, iż często w opisach badania można spotkać stwierdzenie „nerwiakowate poszerzenie”, które opisuje jedynie morfologię nerwu obwodowego, jednocześnie nie oddając faktycznego stanu klinicznego. Należy pamiętać, że różnicowanie nerwiaka od poszerzenia nerwu w wyniku przerostu blizny czy obrzęku spowodowanego zaburzeniami drenażu płynu endoneurialnego nie jest proste i możliwe w oparciu wyłącznie o diagnostykę obrazową. Jedynie w dodatkowym badaniu klinicznym można postawić rozpoznanie nerwiaka na podstawie ucisku miejsca poszerzenia nerwu głowicą ultrasonograficzną i obserwacji pojawienia się charakterystycznych silnych dolegliwości bólowych.

W uzyskanych wynikach widoczny jest większy względny przyrost pola powierzchni nerwu łokciowego w porównaniu do nerwu pośrodkowego. Jeśli jednak porówna się pomiary pól powierzchni na wszystkich trzech odcinkach w obu nerwach, zauważalny staje się fakt, iż wyjściowo nerw łokciowy jest istotnie mniejszym nerwem od nerwu pośrodkowego zarówno na odcinku proksymalnym, jak i dystalnym. Jednocześnie wielkości pola powierzchni w miejscu poszerzenia obu nerwów nie różnią się istotnie między sobą, co pokazuje, że oba nerwy w miejscu zespolenia ulegają poszerzeniu do podobnych rozmiarów i może to wynikać z ograniczeń przestrzeni do dalszego wzrostu w obrębie przedramienia.

Zgodnie z założeniami teoretycznymi w literaturze zmiany zachodzące w zakresie dyfuzji w obrębie nerwu wskazują na uszkodzenie nerwu w okolicy

rekonstruowanej.^{89,90} Co ciekawe, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wszystkimi parametrami (FA, AD, RD, MD) na odcinkach proksymalnym i w miejscu największego poszerzenia nerwu. Jednocześnie stwierdzono istotne różnice pomiędzy miejscem największego poszerzenia a dystalnym odcinkiem referencyjnym. FA zgodnie z oczekiwaniami rośnie, co może przemawiać za poprawą stanu nerwu na poziomie komórkowym, a pozostałe parametry dyfuzji maleją – tak jak malejące RD powinno korelować z rosnącym FA, tak spadek AD nie do końca jest wyjaśniony – może on jednak przemawiać za uszkodzeniem części aksonów i niepełną reinerwacją dystalnej części nerwu.⁹¹ Na podstawie uzyskanych danych nie udało się jednoznacznie stwierdzić, co może mieć wpływ na te wyniki. W przypadku AD, RD i MD średni spadek jest większy dla pacjentów operowanych z wykorzystaniem neurotuby, ale uzyskane wyniki nie były statystycznie istotne, co może mieć związek z rozmiarem próby.

W poniższej rozprawie pomimo dostępu do ustandaryzowanych metod wyliczania FA, opracowanych przez Kronlage i wsp., zdecydowano się włączyć do badania grupę kontrolną zdrowych ochotników. Decyzja ta podyktowana została zastosowaniem innego aparatu przez autorów eksperymentu (Siemens MAGNETOM-TRIO o mocy 3T), co mogło wpływać na uzyskiwane wartości FA pomimo zastosowania tego samego protokołu badania.⁷⁹ Ponadto w pracy Kronlage podjęto próbę ustandaryzowania jedynie FA, podczas gdy w niniejszym badaniu ocenie poddano również pozostałe parametry, tj. AD, RD oraz MD.

Wartości FA we wszystkich trzech miejscach pomiaru są istotnie niższe aniżeli wartości FA wyliczane z wzoru Kronlage i wsp.⁷⁹ Fakt ten wraz z danymi o istotnie wyższych wartościach pola powierzchni na odcinkach proksymalnym i dystalnym w odniesieniu do pomiarów kontrolnych w ultrasonografii na zdrowej kończynie świadczy o znacznie bardziej rozległych zmianach, zarówno morfologicznych, jak i molekularnych w obrębie rekonstruowanego nerwu obwodowego, aniżeli ograniczonych jedynie do obszaru objętego badaniem w przedstawionej rozprawie doktorskiej.

Badanie na grupie kontrolnej potwierdziło wyniki uzyskane przez Kronlage i wsp., wykazując zbieżność w uzyskiwanych wartościach FA u zdrowych ochotników. Ponadto w grupie kontrolnej zgodnie z wynikami cytowanej pracy wykazano wpływ wieku na poziom FA, nie wykazano natomiast związku FA z wagą

pacjenta, co postulowano w badaniu Kronlage.⁷⁹ Co istotne, uzyskane wyniki AD nie pokazały różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną, co sugeruje, że zmiany w obrębie nerwu rekonstruowanego zachodzą w wartościach parametru RD. Świadczy to najpewniej o zwiększonej przepuszczalności błon nerwu i demielinizacji w obrębie rekonstruowanego obszaru.^{91,92}

Ponadto wprowadzenie grupy kontrolnej pozwoliło na opis zmian zachodzących w rekonstruowanym nerwie w obrębie parametrów dyfuzji takich jak AD, RD oraz MD w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami i potwierdziło istotne różnice pomiędzy nerwami po zabiegach rekonstrukcyjnych, a nerwami osób zdrowych.

We współczesnych badaniach z zakresu chirurgii ręki elementem uzupełniającym, ale niezbędnym, postulowanym przez autorów, są badania ankietowe.⁹³ Wg dostępnych w literaturze danych jedną z najlepiej dopracowanych i multiparametrycznych ankiet jest MHQ, stąd decyzja o jej wykorzystaniu w badaniu.^{52,54}

Jednocześnie uzyskane wyniki ankiety nie dały satysfakcjonującego odzwierciedlenia w badaniu obrazowym nerwu. Zaproponowane modele korelacji badania obrazowego z podstawowymi danymi pomiarowymi pacjentów, takimi jak wiek, waga oraz wzrost pacjenta, wyjaśniają zaledwie 36% wariacji w przypadku przewidywania całkowitego wyniku badania MHQ.

W przypadku rozpatrywania poszczególnych kategorii ankiety wyniki budowanych modeli przedstawiają się nieco korzystniej – zwłaszcza w kategorii „Work”, gdzie w modelu uwzględniającym wiek, pole powierzchni nerwu na odcinku dystalnym oraz wartość AD na odcinku proksymalnym i po usunięciu obserwacji nr 15 zaburzającej rozkład wyników model wyjaśnia ok 50% wariacji.

Korelacja pomiędzy wynikiem „Pain” w MHQ a całkowitym brakiem czucia zarówno w badaniu filamentowym, jak i dyskryminacji dwupunktowej jest łatwa w uzasadnieniu i swoją przyczynę znajduje prawdopodobnie w bólach neuropatycznych związanych z całkowitym brakiem reinerwacji w badanej kończynie.⁹⁴

Jedną z najważniejszych obserwacji w badaniu jest negatywna korelacja pomiędzy wielkością pola powierzchni nerwu w miejscu jego największego poszerzenia a wynikiem badania filamentami Semmesa – Weinsteina i wynikiem dyskryminacji dwupunktowej. Dane te sugerują, że na wynik badania klinicznego ma wpływ stopień obrzęku nerwu, jednak – co istotne – korelacja ta zachodzi tylko u pacjentów operowanych z wykorzystaniem przeszczepu nerwu własnego. Wynika to prawdopodobnie z wspomnianego już wcześniej ograniczającego poszerzenie nerwu działania mechanicznego neurotuby.

Ponadto w istotny sposób z badaniem klinicznym koreluje opracowana autorska metoda oceny ciągłości aksonów zarówno w badaniu USG, jak i MRI. Co ważne, korelacja ta jest obserwowana znów wyłącznie u pacjentów operowanych z wykorzystaniem przeszczepu nerwu własnego. Wynika to z faktu, iż w badaniu obrazowym dobrze różnicują się struktury zrębu nerwu i pozwalają na obserwacje zachowania struktury pęczkowej w miejscu rekonstrukcji – w przypadku rekonstrukcji z wykorzystaniem przewodnika regenerat wewnątrz tuby jest niejednorodny i jego ocena jest znacznie utrudniona.

Jak już wspomniano wcześniej, w prawidłowym nerwie różnicowanie się jego elementów, tzn. aksonów oraz zrębu, jest stosunkowo łatwe ze względu na różnice w gęstości i uwodnieniu tych elementów. Jednocześnie w trakcie regeneracji nerwu w obrębie neurotuby aksony, które przechodzą przez jej światło, nie odtwarzają uporządkowanej struktury, jaką jest prawidłowy nerw, a przebieg włókien jest chaotyczny. Powoduje to, że ze względu na brak różnicowania się poszczególnych struktur ocena ciągłości pęczków staje się znacznie bardziej utrudniona, a czasem wręcz niemożliwa.

W uzyskanych wynikach oceny ilościowej badania klinicznego zaobserwowano korelację pomiędzy wynikami uzyskiwanymi przez pacjentów w badaniu filamentem i w badaniu dyskryminacji dwupunktowej. Współczynnik korelacji liniowej Pearsona pomiędzy całkowitym wynikiem badania filamentem a pierwiastkiem kwadratowym wyniku badania dwupunktowego wynosi 0.93. Powyższy fenomen wielomianowej zależności można wyjaśnić w następujący sposób: pacjenci ze słabymi wynikami badania dwupunktowego (wyniki w okolicach 0–2 na 10) mieli mimo wszystko

przeciętne wyniki badania filamentem (0–2 na 5), co przy dwukrotnej różnicy w skali daje kwadratową zależność. Jak widać na wykresach, efekt ten znika około wartości 0,5 w badaniu filamentem i świadczy o tym, że rozdzielczość czucia po zabiegach rekonstrukcyjnych wraca znacznie rzadziej niż samo czucie. Jednocześnie wynik badania filamentem koreluje z wynikiem badania dyskryminacji dwupunktowej.

W dotychczasowych badaniach w dostępnej literaturze wykazano znaczną przydatność diagnostyki obrazowej z wykorzystaniem zarówno ultrasonografii, jak i rezonansu magnetycznego w ocenie nerwów obwodowych po urazach, w neuropatiach uciskowych, chorobach demielinizacyjnych, jednak – jak już wspomniano – brak jest publikacji opisujących morfologię nerwu po zabiegach rekonstrukcyjnych.^{6,60,95–98}

Dostępna literatura dotycząca obrazowania nerwu nie zawiera informacji opisujących morfologię nerwu rekonstruowanego u człowieka ani żadnych wytycznych określających, jakie cechy morfologiczne mieszczą się w zakresach normy klinicznej, a jakie należy uznać za patologię.⁹⁹ Ponadto zastosowanie sekwencji tensora dyfuzji w badaniu nerwu rekonstruowanego również nie znajduje odzwierciedlenia w dostępnych publikacjach i według wiedzy doktoranta jest pierwszym tego typu badaniem.

Oceniane w poniżej pracy techniki operacyjne wykazały znaczne trudności z wykorzystaniem oceny radiologicznej u pacjentów leczonych za pomocą neurotuby. Spowodowane jest to zarówno przez ograniczające rozrost ortogonalny nerwu mechaniczne działanie prowadnika, które uniemożliwia właściwą ocenę nasilenia zmian w polu powierzchni nerwu, jak i brak różnicowania się struktur regeneratu tkankowego wewnątrz prowadnika w sposób pozwalający na ocenę jego echostruktury pęczkowej. Stawia to pod znakiem zapytania przydatność oceny radiologicznej wyników rekonstrukcji nerwów z wykorzystaniem prowadników nerwowych.

Pomimo ciągłego rozwoju inżynierii materiałowej i pojawiania się nowych prowadników nerwowych, między innymi z chityny¹⁰⁰, wciąż złotym standardem technik rekonstrukcyjnych nerwów obwodowych pozostaje szycie nerwu koniec do końca. To właśnie beznapięciowe zeszywanie nerwu z uwzględnieniem układu naczyń

odżywczych i układu pęczków wewnątrz nerwu zapewnia najlepsze wyniki kliniczne. Jednocześnie należy pamiętać, że warunki umożliwiające wtórną rekonstrukcję nerwu techniką szycia koniec do końca występują niezmiernie rzadko, po pierwsze ze względu na konieczność resekcji zmienionej nerwiakowato części nerwu, a po drugie ze względu na wtórne obkurczenie nerwu po jego wypreparowaniu, co nawet w okolicznościach, gdy ubytek nie jest duży, wymaga niekorzystnego szycia nerwu pod napięciem.¹⁰¹ Wyjątek w opisywanych sytuacjach stanowi jedynie możliwość wykonania transpozycji nerwu łokciowego z jego rowka i zyskanie do 2 cm, jednak są to warunki stosunkowo rzadko spotykane klinicznie i ograniczone jedynie do wspomnianego powyżej nerwu. Ze względu na trudności techniczne z wykorzystaniem techniki szycia koniec do końca w grupie badanej zdecydowano się kwalifikować do badania pacjentów leczonych wyłącznie z wykorzystaniem przeszczepu nerwu własnego oraz neurotuby.

Jednym z głównych ograniczeń pracy była trudność z zebraniem odpowiednio dużej grupy badanej. Większość prac z opisywanego obszaru powstaje na relatywnie małych grupach pacjentów, co ma związek ze stosunkowo rzadkim występowaniem izolowanych uszkodzeń nerwów obwodowych kończyny górnej. Pomimo powszechności neuropatii pourazowych trudnym zadaniem jest wyselekcjonowanie pacjentów z uszkodzeniem pojedynczego nerwu bez uszkodzeń innych struktur w ręce znacznie ograniczających jej funkcje, co ma wpływ na interpretację wyniku ankiety MHQ czy badanie kliniczne.^{63,102,103}

W badaniach na modelu zwierzęcym Bendszus udowodnił możliwość obserwacji reinerwacji uszkodzonego w warunkach laboratoryjnych nerwu w badaniu MRI poprzez analizę intensywności sygnału w obrazach T2 zależnych. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż zaproponowany przez niego model uszkodzenia, polegający na podwiązaniu nerwu, nie oddawał w żaden sposób warunków uszkodzenia, jakie panują po zabiegu rekonstrukcyjnym, symulując mechanizm neurapraksji, a nie neurotmezy. Ponadto w badaniu wykazano powrót sygnału i morfologii nerwu do normy u badanych szczurów po 9 tygodniach od uszkodzenia, czego nie zaobserwowano u pacjentów w powyższej dysertacji.¹⁰⁴

Tensor dyfuzji jako model matematyczny określa sumę wektorów kierunków cząstek w zadanym voxelu. Jednocześnie należy pamiętać, że model tensorowy matematycznie jest znacznym uproszczeniem, podatnym na liczne zmienne, przez co nie zawsze jest w stanie oddać zarówno morfologię, a co dopiero funkcję nerwu.^{73,78} FA określa izotropowość danego voxela - tzn. jak jednorodnie ukierunkowane są wektory dyfuzji w jego obrębie, tj. „1” oznacza perfekcyjne ułożenie wektorów w jednym kierunku, a „0” oznacza pełną izotropowość voxela. AD, RD i MD są to pochodne wektorów dyfuzji w obrębie zadanego voxela. Zamysł pomiarów dyfuzji obejmuje założenie, że nerw ma strukturę tubularną i w warunkach fizjologicznych wymusza ruch równoległy wzdłuż osi nerwu. Wzrost AD oznacza zatem szybsze poruszanie się cząstek wzdłuż osi nerwu. RD określa wielkość wektora w pozostałych kierunkach prostopadłych do osi nerwu. Oznacza to, że jego wzrost związany jest ze wzmożonym poruszaniem cząstek prostopadle, co może wiązać się z uszkodzeniem błon lub zwiększoną ich przepuszczalnością. MD to średnia wszystkich trzech wektorów - należy o tym pamiętać, ponieważ wzrost MD może być powodowany również przez izolowany wzrost AD i wcale nie być związany z zaburzeniami struktury nerwu. Jednocześnie uzyskana rozdzielczość przestrzenna badania DTI na poziomie 1,7 mm powoduje, że niemożliwe staje się precyzyjne zbadanie wyłącznie aksonów, co może mieć wpływ na odczyt danych z DTI. Co istotne, autorzy w dostępnej literaturze dotyczącej oceny dyfuzji nerwów obwodowych w DTI kładą nacisk na ocenę integralności nerwu, a nie samej jego funkcji.^{60,105,106}

Brak istotnych różnic pomiędzy AD w grupie badanej oraz kontrolnej sugeruje, że zmiany, które wpływają na wynik FA zachodzą w ramach RD – potwierdza to tezę, iż spadek FA w grupie badanej spowodowany jest zaburzeniem tubularnej struktury nerwu i nie ma do końca związku z funkcją aksonu, a raczej zaburzeniem architektury na poziomie komórkowym nerwu w wyniku urazu, a następnie rekonstrukcji.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę na fakt, iż badania wykazały, że FA utrzymuje relatywnie wysokie wartości w nieuszkodzonych nerwach.^{107,108} W dostępnej literaturze badania dyfuzji na modelu ludzkim były wykonywane w licznych schorzeniach, takich jak neuropatie uciskowe czy choroby demielinizacyjne, i wykazały zmiany w FA oraz dyfuzyjności korelujące zarówno z uszkodzeniem aksonalnym, jak i mielinowym, jednak nie udało znaleźć się badań *in vivo* opisujących

zmiany tych parametrów podczas regeneracji aksonów po zabiegach rekonstrukcyjnych.^{60,109}

W badanym modelu rekonstrukcji nerwu założono, że zabieg rekonstrukcyjny należy traktować jak uraz nerwu o charakterze jatrogennej neurotmezy. W dostępnych publikacjach brak jest informacji o długofalowych, trwających 12 i więcej miesięcy, obserwacjach dyfuzji w obrębie nerwów uszkodzonych w ten sposób. Prace na modelach zwierzęcych neurotmezy zawierają informacje zbierane w okresie tuż po uszkodzeniu nerwu i często są prowadzone *post mortem*. W związku z tym nie można jednoznacznie odnieść tego typu modeli do modelu *in vivo* przeprowadzonego badania.^{105,106,110,111}

Ze względu na zmienność osobniczą w badaniu siły mięśniowej oraz dystalny poziom urazu, redukujący komponentę ruchową badanych nerwów, podjęto decyzję o niewłączaniu w badaniu oceny siły mięśniowej zarówno w testach chwytu, jak i uszczypnięcia (grip test i pinch test). Część autorów postuluje również ponowne wykonywanie testów siły mięśniowej w interwałach czasowych, co kolidowało z metodologią zaplanowanego w doktoracie badania, wymagającą wykonania wszystkich testów w trakcie jednego spotkania z pacjentem.¹¹² Również skala Lovetta na badanym poziomie urazu nie znajdowała właściwego zastosowania. W związku z powyższym ocena czucia jest łatwiejsza do obiektywizacji badania i pozwala skutecznie porównać wyniki uzyskiwane pomiędzy różnymi pacjentami.

Ponadto do badania nie włączono również oceny pacjentów w badaniu elektrofizjologicznym. Decyzję tę podjęto z dwóch powodów. Pierwszy z nich to fakt, iż zmiany w badaniu elektrofizjologicznym potrafią utrzymywać się długo po zabiegu rekonstrukcyjnym i pomimo dobrego wyniku klinicznego wskazywać na uszkodzenie nerwu.^{61,113} Spowodowane jest to zmianami degeneracyjnymi mieliny i zaburzeniem szybkości przewodzenia w wyniku zmian w rozmieszczeniu przewężeń Ranviera.^{61,113} Fakt ten wpływa na wynik badania elektrofizjologicznego niezależnie od zastosowanej techniki badania, utrudniając interpretację wyników nawet w metodzie krótkich odcinków. Drugim powodem jest fakt, iż w dostępnej literaturze doświadczalnie wykazano korelację pomiędzy badaniem NCS a wynikami dyfuzji w MRI, co pozwoliło

założyć, iż ocena nerwów w DTI będzie wystarczająca do porównania z obrazem klinicznym czucia.⁶⁰

Badanie MRI jest uznaną przez licznych autorów metodą oceny nerwów obwodowych, jednak czas badania znacznie utrudnia uzyskanie diagnostycznych obrazów. W badanej grupie potwierdzono obniżenie FA w porównaniu z grupą zdrowych ochotników, jednocześnie nie wykazano korelacji pomiędzy obrazem klinicznym a nasileniem spadku FA w grupie badanej. Dokładne określenie dynamiki zmian FA oraz pozostałych parametrów wymaga dalszych obserwacji i wprowadzenia dużego modelu eksperymentalnego, co może być przyczynkiem do dalszych badań na modelu zwierzęcym.

Badanie USG nerwów obwodowych ze względu na swoją dostępność oraz małą inwazyjność pozwala na szybką i rozległą ocenę w obrębie całego nerwu, co potwierdziły dotychczas liczne prace oceniające różne neuropatie obwodowe.^{63,103,114}

Wykorzystanie diagnostyki obrazowej w przygotowaniach przed zabiegiem rekonstrukcyjnym pozwala na dostarczenie istotnych informacji co do zakresu planowanego zabiegu, a także na bardziej precyzyjne przedstawienie rokowania pacjenta. Są to informacje przydatne dla operatora zarówno w celu określenia trudności, czasu i rozległości zabiegu, jak i podczas rozmowy z pacjentem. Jednocześnie obrazowanie w przebiegu pooperacyjnym pozwala na monitorowanie jakości zespolenia nerwu, zmian obrzękowych oraz szybką interwencję w razie obserwowanych komplikacji, co dotychczas nie było możliwe.

Protokół badania zastosowany w doktoracie wykazał dużą przydatność implementacji zarówno ultrasonografii, jak i rezonansu magnetycznego w ocenie wyników rekonstrukcyjnych. Ultrasonografia jako szybkie i wszechstronne badanie pozwalała na precyzyjne określenie wymaganego zakresu badania MRI. Rezonans magnetyczny natomiast pozwalał na uzyskanie obrazów przedstawiających anatomię topograficzną oraz dostarczał informacji o dyfuzji w obrębie badanych nerwów.

Zaobserwowana korelacja wyników badania klinicznego z morfologią nerwu w miejscu jego poszerzenia dowodzi przydatności diagnostyki obrazowej

rekonstruowanych nerwów. Im większe jest poszerzenie nerwu w miejscu rekonstrukcji, tym gorszy jest powrót czucia. Poszerzenie nerwu wynikające z kilku procesów zachodzących w jego obrębie może być interpretowane jako jego obrzęk i niezależnie od przyczyny negatywnie koreluje z powrotem funkcji czuciowej. Jednocześnie walidacja uzyskiwanych danych i potencjalne utworzenie norm dla powszechnego zastosowania klinicznego będzie wymagało dalszych badań i zwiększenia grupy badanej w celu uzyskania wystarczającej ilości pacjentów do ustalenia zakresu prawidłowego wyniku badania u pacjentów po zabiegach rekonstrukcyjnych w zakresie nerwów kończyny górnej.

Wnioski

1a) Nerwy obwodowe w miejscu zespolenia zawsze ulegają poszerzeniu co jest obserwowane zarówno w badaniu USG, jak i badaniu MRI. Przyrost pola powierzchni nerwu jest istotnie wyższy u pacjentów leczonych z wykorzystaniem przeszczepu nerwu własnego w badaniu USG i jest na granicy istotności w badaniu MRI. Przyrost pola powierzchni nerwu łokciowego jest większy niż pośrodkowego w badaniu MRI. W badaniu USG obserwowano również ten efekt, jednak uzyskane wyniki były nieco powyżej istotności statystycznej.

1b) Pole powierzchni nerwu obwodowego w miejscu rekonstrukcji jest istotnie powiększone w porównaniu do pola powierzchni analogicznego nerwu w obrębie ręki zdrowej w badaniu USG.

1c) Pomiar pola powierzchni nerwu w badaniach USG i MRI koreluje z wynikiem badania klinicznego zarówno filamentem, jak i dyskryminacji dwupunktowej u pacjentów operowanych z wykorzystaniem przeszczepu nerwu własnego.

1d) Zarówno badanie MRI, jak i badanie USG jest metodą pozwalającą na ocenę morfologii nerwu obwodowego w odcinku proksymalnym oraz w miejscu poszerzenia, a uzyskiwane wyniki są porównywalne pomiędzy metodami. W odcinku dystalnym, gdzie nerw osiąga mniejsze rozmiary, badanie MRI wydaje się zawyżać uzyskiwane wyniki pomiarów pola powierzchni badanego nerwu.

1e) Przyrost pola powierzchni nerwu jest istotnie wyższy u pacjentów leczonych z wykorzystaniem przeszczepu nerwu własnego w badaniu USG i jest na granicy istotności w badaniu MRI.

1f) Ocena ciągłości pęczków w badaniach USG i MRI istotnie koreluje z badaniem klinicznym filamentami Semmesa-Weinsteina u pacjentów leczonych z wykorzystaniem przeszczepu nerwu własnego. Ocena ciągłości pęczków w badaniu USG istotnie koreluje z badaniem klinicznym dyskryminacji dwupunktowej u pacjentów leczonych z wykorzystaniem przeszczepu nerwu własnego.

1g) U pacjentów leczonych z wykorzystaniem neurotuby nie udało się wykazać korelacji pomiędzy wynikami badania klinicznego a obrazem radiologicznym rekonstruowanego nerwu.

1h) Nie udało się określić skutecznego modelu wyjaśniającego korelację pomiędzy badaniem ankietowym a morfologią badanych nerwów w obrazie radiologicznym.

2a) Nie stwierdza się istotnych różnic pomiędzy poziomem FA, AD, RD oraz MD w miejscu największego poszerzenia nerwu i proksymalnym odcinkiem referencyjnym.

2b) Poziom FA w obrębie nerwu rekonstruowanego jest istotnie niższy zarówno w miejscu zespolenia, jak i na odcinkach referencyjnych 3 cm proksymalnie i dystalnie w porównaniu z wyliczanym prawidłowym FA, co pokazuje, że zmiany w obrębie nerwu po zabiegu rekonstrukcyjnym zachodzą na znacznie większym obszarze niż tylko miejsce zespolenia.

2c) Subiektywna ocena pacjenta w ankiecie MHQ również nie koreluje z badaniem klinicznym filamentami Semmesa – Weinsteina.

2d) Występują istotne różnice pomiędzy poziomem FA, AD, RD oraz MD w miejscu poszerzenia nerwu oraz na odcinku proksymalnym w porównaniu z odcinkiem dystalnym nerwu.

2e) Nie udało się określić skutecznego modelu wyjaśniającego korelację pomiędzy badaniem ankietowym a parametrami uzyskiwanymi w badaniu dyfuzji w MRI.

3) Wykazano istotne różnice w uzyskiwanych parametrach dyfuzji pomiędzy grupą badanych pacjentów a zdrowymi ochotnikami. FA w grupie badanej jest istotnie niższe, natomiast RD istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną, co jednoznacznie wskazuje na odmienności w dyfuzji w nerwach rekonstruowanych.

Streszczenie

Wstęp: Urazy nerwów obwodowych stanowią istotne wyzwanie terapeutyczne nie tylko z powodu wymagającej techniki mikrochirurgicznej, ale również ze względu na brak ustalonych wytycznych monitorowania wyników rekonstrukcyjnych. Dynamiczny rozwój nowoczesnych technik obrazowania takich jak wysokorozdzielcza ultrasonografia oraz badanie tensora dyfuzji w rezonansie magnetycznym stosowane już w ocenie PNS mogą stanowić przydatne narzędzia w obserwacji nerwu po zabiegu rekonstrukcyjnym.

Cel pracy: Ocena obrazów radiologicznych obwodowego układu nerwowego i ich korelacja z wynikami czucia u pacjentów po zabiegach rekonstrukcyjnych w zakresie PNS.

Materiał i metody: Do badania zostało włączonych 39 pacjentów (35 mężczyzn i 4 kobiety) po zabiegach rekonstrukcyjnych w zakresie nerwu pośrodkowego lub łokciowego na poziomie przedramienia. Protokół badania obejmował badanie kliniczne filamentami Semmesa – Weinsteina, badanie dyskryminacji dwupunktowej, uzupełnienie ankiety Michigan Hand Outcomes Questionnaire oraz badanie USG i MRI okolicy rekonstruowanego nerwu.

Wyniki

W uzyskanych wynikach stwierdzono poszerzenie się nerwu w miejscu zespolenia. Zarówno badanie MRI, jak i badanie USG jest metodą pozwalającą na ocenę morfologii nerwu obwodowego w odcinku proksymalnym oraz w miejscu poszerzenia, a uzyskiwane wyniki są porównywalne pomiędzy metodami. W odcinku dystalnym, gdzie nerw osiąga mniejsze rozmiary, badanie MRI wydaje się zawyżać uzyskiwane wyniki pomiarów pola powierzchni badanego nerwu. Stwierdzono korelacje pomiaru pola powierzchni nerwu w badaniach USG i MRI z wynikami badania klinicznego zarówno filamentem, jak i dyskryminacji dwupunktowej u pacjentów operowanych z wykorzystaniem przeszczepu nerwu własnego. U pacjentów leczonych z wykorzystaniem neurotuby nie udało się wykazać korelacji pomiędzy wynikami badania klinicznego a obrazem radiologicznym rekonstruowanego nerwu. Zmiany w parametrach dyfuzji takich jak FA, AD, RD, MD zachodzą na całym obszarze objętym badaniem w doktoracie i istotnie różnią się od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej.

Abstract

Introduction: Peripheral nerve injuries present a significant therapeutic challenge not only due to the demanding microsurgical techniques involved but also because of the lack of established guidelines for monitoring reconstructive outcomes. The dynamic development of modern imaging techniques such as high-resolution ultrasound and diffusion tensor imaging in magnetic resonance, already applied in PNS assessment, can serve as useful tools in observing nerves after reconstructive procedures.

Aim of the study: Evaluation of radiological images of the peripheral nervous system and their correlation with sensory outcomes in patients after reconstructive procedures involving the PNS.

Materials and methods: The study included 39 patients (35 males and 4 females) who underwent reconstructive procedures on the median or ulnar nerve at the forearm. The study protocol included clinical examination using Semmes-Weinstein monofilaments, two-point discrimination, Michigan Hand Outcomes Questionnaire, ultrasound and MRI examinations of the reconstructed nerve region.

Results: The obtained results revealed nerve expansion on the anastomosis site. Both MRI and US are suitable for assessing the peripheral nerve morphology in the proximal segment and expansion site, with comparable outcomes between the two methods. In the distal segment, where the nerve reaches smaller dimensions, MRI appears to overestimate the measurement results of the nerve cross-section surface area in comparison to US measurements. Correlations were observed between nerve surface area measurements in US, MRI, and clinical examination results using both monofilament and two-point discrimination testing in patients operated with autologous nerve grafts. In patients treated with nerve conduits no correlation was found between clinical examination results and radiological images of the reconstructed area. Changes in diffusion parameters such as FA, AD, RD, MD occur throughout the studied area in the research and significantly differ from the results obtained in the control group.

Spis rycin

Rycina 1. Graficzne przedstawienie klasyfikacji Seddona.

Rycina 2. Techniki zespolenia nerwu:

Rycina 3. Szew pęczkowo-epineurialny.

Rycina 4. Technika wszywania neurotuby.

Rycina 5. Prawidłowy obraz ultrasonograficzny nerwu pośrodkowego - projekcja podłużna.

Rycina 6. Prawidłowy obraz ultrasonograficzny nerwu pośrodkowego - projekcja poprzeczna.

Rycina 7. Graficzne przedstawienie tensora.

Rycina 8. Pomiar pola powierzchni nerwu pośrodkowego w miejscu zespolenia w badaniu ultrasonograficznym.

Rycina 10. Miejsce zespolenia nerwu pośrodkowego w badaniu MRI - obraz T1 zależny.

Rycina 9. Miejsce zespolenia nerwu pośrodkowego w badaniu MRI - sekwencja PDW.

Rycina 11. Histogram pomiaru pola powierzchni w USG i MRI.

Rycina 12. Średni wynik pomiaru pola powierzchni z uwzględnieniem metody rekonstrukcji, metody obrazowania oraz nerwu.

Rycina 13. Różnice w pomiarach pola powierzchni pomiędzy modalnościami.

Rycina 14. Względny przyrost i spadek pola powierzchni nerwu z uwzględnieniem metody rekonstrukcji i metody obrazowania.

Rycina 15. Względny przyrost i spadek pola powierzchni nerwu z uwzględnieniem metody obrazowania i rodzaju nerwu.

Rycina 16. Rozkład pola powierzchni nerwu z podziałem na miejsca pomiaru.

Rycina 17. Histogramy wartości parametrów dyfuzji z uwzględnieniem miejsca pomiaru.

Rycina 18. Różnice pomiarów pola powierzchni nerwu a wartość poszczególnych parametrów dyfuzji.

Rycina 19. Porównanie pomiarów FA grupy badanej z wartością FA wyliczaną.

Rycina 20. Rozkład pomiarów FA w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw pośrodkowy.

Rycina 21. Rozkład pomiarów FA w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw łokciowy.

Rycina 22. Rozkład pomiarów AD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw pośrodkowy.

Rycina 23. Rozkład pomiarów AD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw łokciowy.

Rycina 24. Rozkład pomiarów RD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw pośrodkowy.

Rycina 25. Rozkład pomiarów RD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw łokciowy.

Rycina 26. Rozkład pomiarów MD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw pośrodkowy.

Rycina 27. Rozkład pomiarów MD w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną - nerw łokciowy.

Rycina 28. Graficzne przedstawienie modelu wyjaśniającego.

Rycina 29. Korelacja między FA na odcinku proksymalnym, a wynikiem "Pain" MHQ.

Rycina 30. Korelacja między wiekiem, a wynikiem "Activities of daily living" MHQ.

Rycina 31. Wyniki ankiety MHQ w odniesieniu do wyników badania klinicznego.

Rycina 32. Wyniki ankiety MHQ w odniesieniu do wyników badania klinicznego.

Rycina 33. Porównanie wyniku badania filamentami Semmesa-Weinsteina z wynikami badania dyskryminacji dwupunktowej.

Rycina 34. Wyniki badania klinicznego w odniesieniu do poszczególnych nerwów.

Rycina 35. Rozkład wyników badania klinicznego w odniesieniu do pomiarów pola powierzchni nerwu w USG.

Rycina 36. Rozkład wyników badania klinicznego w odniesieniu do pomiarów pola powierzchni nerwu w USG - bez obserwacji 15 i 34.

Rycina 37. Porównanie wyników badania klinicznego z wynikami oceny ciągłości pęczków w USG i MRI.

Spis tabel

Tabela 1. Porównanie klasyfikacji Seddona i Sunderlanda oraz zalecane leczenie.

Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej

Tabela 3. Statystyka opisowa morfologii nerwów w USG

Tabela 4. Statystyka opisowa morfologii nerwów w MRI

Tabela 5. Przyrost pola powierzchni nerwu w USG.

Tabela 6. Przyrost pola powierzchni nerwu w MRI.

Tabela 7. Przyrost pola powierzchni nerwu w USG – z uwzględnieniem techniki rekonstrukcji

Tabela 8. Przyrost pola powierzchni nerwu w MRI – z uwzględnieniem techniki rekonstrukcji

Tabela 9. Przyrost pola powierzchni w badaniu USG z podziałem na nerw pośrodkowy i łokciowy.

Tabela 10. Przyrost pola powierzchni w badaniu MRI z podziałem na nerw pośrodkowy i łokciowy.

Tabela 11. Przyrost pola powierzchni - wartości p.value w teście Manna-Whitneya.

Tabela 12. Ocena ciągłości pęczków w badaniu USG.

Tabela 13. Ocena ciągłości pęczków w badaniu MRI.

Tabela 14. Statystyka opisowa paramterów dyfuzji.

Tabela 15. Wartości dyfuzji w grupie kontrolnej z podziałem na nerwy pośrodkowy i łokciowy.

Tabela 16. Statystyka opisowa dla FA wyliczanego.

Literatura

1. Fowler JR, Lavasani M, Huard J, Goitz RJ. Biologic strategies to improve nerve regeneration after peripheral nerve repair. *J Reconstr Microsurg*. 2015;31(4):243-248. doi:10.1055/s-0034-1394091
2. Beris A, Gkias I, Gelalis I, Papadopoulos D, Kostas-Agnantis I. Current concepts in peripheral nerve surgery. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. 2019;29(2):263-269. doi:10.1007/s00590-018-2344-2
3. Siemionow M, Brzezicki G. Chapter 8 Current Techniques and Concepts in Peripheral Nerve Repair. *Int Rev Neurobiol*. 2009;87(C):141-172. doi:10.1016/S0074-7742(09)87008-6
4. Wolfe SW, Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin SH, Cohen MS, Revision of: Green DP. *Green's Operative Hand Surgery*. Vol 2.; 2011.
5. Susan E. Mackinnon - Nerve Surgery (2015, Thieme).pdf.
6. Simon NG, Talbott J, Chin CT, Kliot M. Peripheral nerve imaging. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 136. Elsevier B.V.; 2016:811-826. doi:10.1016/B978-0-444-53486-6.00040-5
7. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, et al. *Neuroscience 4th Edition*.; 2008. doi:978-0878937257
8. Bergström RM. Physiology of the Autonomic Nervous System. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2007;71(4).
9. Catala M, Kubis N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 115. Elsevier B.V.; 2013:29-41. doi:10.1016/B978-0-444-52902-2.00003-5
10. Susan E. Mackinnon. *Nerve Surgery*. 1st ed. Thieme; 2015.
11. Bochenek A, Reicher M. *Anatomia Człowieka*. Vol V. PZWL; 2010.
12. Marieb EN, Hoehn K. *Human Anatomy & Physiology*. Vol 7.; 2007. doi:10.1038/nnano.2011.234
13. Kanda T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune mediated neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(2):208-212. doi:10.1136/jnnp-2012-302312
14. Moore K, Parsaud T, Torchia M. *Embriologia i Wady Wrodzone*. 8th ed.; 2013.

15. Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol Neurobiol.* 1997;14(1-2):67-116. doi:10.1007/BF02740621
16. Waller A. Experiments on the Section of the Glossopharyngeal and Hypoglossal Nerves of the Frog, and Observations of the Alterations Produced Thereby in the Structure of Their Primitive Fibres. *Philos Trans R Soc Lond.* 1850;140:423-429.
17. Gilley J, Coleman MP. Endogenous Nmnat2 Is an Essential Survival Factor for Maintenance of Healthy Axons. *PLoS Biol.* 2010;8(1). doi:10.1371/journal.pbio.1000300
18. Stoll G, Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathol.* 1999;9(2):313-325. doi:10.1111/j.1750-3639.1999.tb00229.x
19. Gordon T. Peripheral nerve regeneration and muscle reinnervation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):1-24. doi:10.3390/ijms21228652
20. Lobato RD. Historical vignette of Cajal's work "Degeneration and regeneration of the nervous system" with a reflection of the author. *Neurocirugia.* 2008;19(5):456-468. doi:10.1016/S1130-1473(08)70215-X
21. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus.* 2004;16(5):1-7. doi:10.3171/foc.2004.16.5.2
22. Michailov G V, Sereda MW, Brinkmann BG, et al. *Axonal Neuregulin-1 Regulates Myelin Sheath Thickness.* www.sciencemag.org
23. Jessen KR, Mirsky R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(9):671-682. doi:10.1038/nrn1746
24. Arthur-Farraj PJ, Morgan CC, Adamowicz M, et al. Changes in the Coding and Non-coding Transcriptome and DNA Methylome that Define the Schwann Cell Repair Phenotype after Nerve Injury. *Cell Rep.* 2017;20(11):2719-2734. doi:10.1016/j.celrep.2017.08.064
25. Yi S, Zhang H, Gong L, et al. Deep sequencing and bioinformatic analysis of lesioned sciatic nerves after crush injury. *PLoS One.* 2015;10(12). doi:10.1371/journal.pone.0143491
26. Welleford AS, Quintero JE, Seblani N El, et al. RNA Sequencing of Human Peripheral Nerve in Response to Injury: Distinctive Analysis of the Nerve Repair Pathways. *Cell Transplant.* 2020;29. doi:10.1177/0963689720926157

27. Arthur-Farraj PJ, Latouche M, Wilton DK, et al. c-Jun Reprograms Schwann Cells of Injured Nerves to Generate a Repair Cell Essential for Regeneration. *Neuron*. 2012;75(4):633-647. doi:10.1016/j.neuron.2012.06.021
28. Höke A, Redett R, Hameed H, et al. Schwann cells express motor and sensory phenotypes that regulate axon regeneration. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(38):9646-9655. doi:10.1523/JNEUROSCI.1620-06.2006
29. Goldblum J, Weiss S, Folpe A. *Soft Tissue Tumors*. 7th edition.; 2019.
30. Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain*. 1943;66(4):237-288. doi:10.1093/brain/66.4.237
31. Żyluk A. *Chirurgia Ręki*. MediPage; 2017.
32. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*. 1951;74(4):491-516. doi:10.1093/brain/74.4.491
33. Mafi P. Advances of Peripheral Nerve Repair Techniques to Improve Hand Function: A Systematic Review of Literature. *Open Orthop J*. 2012;6(1):60-68. doi:10.2174/1874325001206010060
34. Myckatyn TM, Mackinnon SE. A review of research endeavors to optimize peripheral nerve reconstruction. *Neurol Res*. 2004;26(2):124-138. doi:10.1179/016164104225013743
35. Boyd KU, Nimigan AS, Mackinnon SE. Nerve Reconstruction in the Hand and Upper Extremity. *Clin Plast Surg*. 2011;38(4):643-660. doi:10.1016/j.cps.2011.07.008
36. Sunderland S. *Nerves and Nerve Injuries*. E. & S. Livingstone; 1968.
37. Hakstian RW. Funicular orientation by direct stimulation. An aid to peripheral nerve repair. *J Bone Joint Surg Am*. 1968;50(6):1178-1186.
38. Meek MF, Coert JH. *CLINICAL REVIEW Clinical Use of Nerve Conduits in Peripheral-Nerve Repair: Review of the Literature*. Vol 18.; 2002.
39. Seddon HJ. Nerve grafting. *J Bone Joint Surg Br*. 1963;45:447-461.
40. Ray WZ, Mackinnon SE. Management of nerve gaps: Autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. *Exp Neurol*. 2010;223(1):77-85. doi:10.1016/j.expneurol.2009.03.031
41. Wrede L. Ueberbrückung eines Nervendefektes mittels Seidennaht and lebenden Venenstückes. *Deutsches Medizin Wochenschrift*. 1909;35:1125.

42. Chiu DT, Strauch B. A prospective clinical evaluation of autogenous vein grafts used as a nerve conduit for distal sensory nerve defects of 3 cm or less. *Plast Reconstr Surg*. 1990;86(5):928-934. doi:10.1097/00006534-199011000-00015
43. Tang JB, Gu YQ, Song YS. Repair of digital nerve defect with autogenous vein graft during flexor tendon surgery in zone 2. *J Hand Surg Br*. 1993;18(4):449-453. doi:10.1016/0266-7681(93)90144-5
44. Tang JB. Vein conduits with interposition of nerve tissue for peripheral nerve defects. *J Reconstr Microsurg*. 1995;11(1):21-26. doi:10.1055/s-2007-1006506
45. Malizos KN, Dailiana ZH, Anastasiou EA, Sarmas I, Soucacos PN. Neuromas and gaps of sensory nerves of the hand: management using vein conduits. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 1997;26(7):481-485.
46. Schlosshauer B, Dreesmann L, Schaller HE, Sinis N. Synthetic nerve guide implants in humans: A comprehensive survey. *Neurosurgery*. 2006;59(4):740-747. doi:10.1227/01.NEU.0000235197.36789.42
47. Kornfeld T, Vogt PM, Radtke C. Nerve grafting for peripheral nerve injuries with extended defect sizes. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2019;169:240-251. doi:10.1007/s10354-018-0675-6
48. Wangenstein KJ, Kalliainen LK. Collagen tube conduits in peripheral nerve repair: A retrospective analysis. *Hand*. 2010;5(3):273-277. doi:10.1007/s11552-009-9245-0
49. Lam NW, Goh HT, Kamaruzzaman SB, Chin AV, Poi PJH, Tan MP. Normative data for hand grip strength and key pinch strength, stratified by age and gender for a multiethnic Asian population. *Singapore Med J*. 2016;57(10):578-584. doi:10.11622/smedj.2015164
50. Brauers L, Smeets R, Feys P, Bastiaenen C, Klingels K, Rameckers E. Test-retest reliability of static and dynamic motor fatigability protocols using grip and pinch strength in typically developing children. *Eur J Pediatr*. 2021;180(8):2505-2512. doi:10.1007/s00431-021-04033-y
51. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *Journal of Hand Surgery*. 1984;9(2):222-226. doi:10.1016/S0363-5023(84)80146-X
52. Shauver MJ, Chung KC. The Michigan Hand Outcomes Questionnaire after 15 years of field trial. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(5). doi:10.1097/PRS.0b013e3182865d83

53. Koziej M, Trybus M, Mydlowska A, et al. The Polish version of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire: Cross-cultural adaptation, reliability, construct validity, and measurement error. *Journal of Hand Surgery: European Volume*. 2018;43(2):199-208. doi:10.1177/1753193417729579
54. Efanov JI, Shine JJ, Darwich R, et al. French translation and cross-cultural adaptation of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire and the Brief Michigan Hand Outcomes Questionnaire. *Hand Surg Rehabil*. 2018;37(2):86-90. doi:10.1016/j.hansur.2017.12.003
55. Hulkkonen S, Repo JP, Häkkinen A, Karppinen J, Ryhänen J. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Finnish Version of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2020;109(2):159-165. doi:10.1177/1457496918818981
56. Avid D, Hooter S. USE OF TWO-POINT DISCRIMINATION AS A NERVE REPAIR ASSESSMENT TOOL: PRELIMINARY REPORT. *ANZ J Surg*. 2005;75:866-868.
57. Kamble N, Shukla D, Bhat D. Peripheral nerve injuries: Electrophysiology for the Neurosurgeon. *Neurol India*. 2019;67(6):1419. doi:10.4103/0028-3886.273626
58. Quan D, Bird SJ. *Nerve Conduction Studies and Electromyography in the Evaluation of Peripheral Nerve Injuries*.; 1999.
59. Gonzalez NL, Hobson-Webb LD. The Role of Imaging for Disorders of Peripheral Nerve. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(2):223-239. doi:10.1016/j.cger.2021.01.001
60. Heckel A, Weiler M, Xia A, et al. Peripheral Nerve Diffusion Tensor Imaging: Assessment of Axon and Myelin Sheath Integrity. *PLoS One*. Published online 2015. doi:10.1371/journal.pone.0130833
61. Tseng TJ, Hsiao TH, Hsieh ST, Hsieh YL. Determinants of nerve conduction recovery after nerve injuries: Compression duration and nerve fiber types. *Muscle Nerve*. 2015;52(1):107-112. doi:10.1002/mus.24501
62. Fornage BD. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology*. 1988;167(1):179-182. doi:10.1148/radiology.167.1.3279453
63. Klauser AS, Halpern EJ, De Zordo T, et al. 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(1):171-177. doi:10.1148/radiol.2501080397
64. Klauser AS, Halpern EJ, Faschingbauer R, et al. Bifid Median Nerve in Carpal Tunnel Syndrome. *Radiology*. 2011;259(3):808-815. doi:10.1148/radiol.11101644
 65. Singh K, Gupta K, Kaur S. High resolution ultrasonography of the tibial nerve in diabetic peripheral neuropathy. *J Ultrason*. 2017;17(71):246-252. doi:10.15557/JoU.2017.0036
 66. Jacobson JA. *Fundamentals of Musculoskeletal Ultrasound*. 3rd ed. Elsevier; 2018.
 67. Middleton W, Kneeland J, Kellman G, et al. MR imaging of the carpal tunnel: normal anatomy and preliminary findings in the carpal tunnel syndrome. *American Journal of Roentgenology*. 1987;148(2):307-316. doi:10.2214/ajr.148.2.307
 68. Bäumer P, Dombert T, Staub F, et al. Ulnar neuropathy at the elbow: MR neurography - Nerve T2 signal increase and caliber. *Radiology*. 2011;260(1):199-206. doi:10.1148/radiol.11102357
 69. Bendszus M, Stoll G. Technology insight: visualizing peripheral nerve injury using MRI. *Nat Clin Pract Neurol*. 2005;1(1):45-53. doi:10.1038/ncpneuro0017
 70. Hold A, Mayr-Riedler MS, Rath T, et al. 3-Tesla MRI-assisted detection of compression points in ulnar neuropathy at the elbow in correlation with intraoperative findings. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. Published online 2018:3-8. doi:10.1016/j.bjps.2018.02.014
 71. Bruno F, Arrigoni F, Mariani S, et al. Application of diffusion tensor imaging (DTI) and MR-tractography in the evaluation of peripheral nerve tumours: State of the art and review of the literature. *Acta Biomedica*. 2019;90:68-76. doi:10.23750/abm.v90i5-S.8326
 72. Kwee RM, Chhabra A, Wang KC, Marker DR, Carrino JA. Accuracy of MRI in diagnosing peripheral nerve disease: a systematic review of the literature. *American Journal of Roentgenology*. 2014;203(6):1303-1309. doi:10.2214/AJR.13.12403
 73. Lope-Piedrafita S. Diffusion tensor imaging (DTI). In: *Methods in Molecular Biology*. Vol 1718. Humana Press Inc.; 2018:103-116. doi:10.1007/978-1-4939-7531-0_7

74. Tournier JD. Diffusion MRI in the brain – Theory and concepts. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc.* 2019;112-113:1-16. doi:10.1016/j.pnmrs.2019.03.001
75. Yang JYM, Yeh CH, Poupon C, Calamante F. Diffusion MRI tractography for neurosurgery: The basics, current state, technical reliability and challenges. *Phys Med Biol.* 2021;66(15). doi:10.1088/1361-6560/ac0d90
76. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 1994;66(1):259-267. doi:10.1016/S0006-3495(94)80775-1
77. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. *J Magn Reson B.* 1994;103(3):247-254. doi:10.1006/jmrb.1994.1037
78. Kolda TG, Bader BW. Tensor decompositions and applications. *SIAM Review.* 2009;51(3):455-500. doi:10.1137/07070111X
79. Kronlage M, Schwehr V, Schwarz D, et al. Peripheral nerve diffusion tensor imaging (DTI): normal values and demographic determinants in a cohort of 60 healthy individuals. *Eur Radiol.* Published online 2017:1-8. doi:10.1007/s00330-017-5134-z
80. Bruyins CNP, Jaquet JB, Schreuders TAR, Kalmijn S, Kuypers PDL, Hovius SER. Predictors for return to work in patients with median and ulnar nerve injuries. *Journal of Hand Surgery.* 2003;28(1):28-34. doi:10.1053/jhsu.2003.50026
81. Liss AG, Af Ekenstam FW, Wiberg M. Loss of neurons in the dorsal root ganglia after transection of a peripheral sensory nerve: An anatomical study in monkeys. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1996;30(1):1-6. doi:10.3109/02844319609072397
82. Ma J, Novikov LN, Wiberg M, Kellerth JO. Delayed loss of spinal motoneurons after peripheral nerve injury in adult rats: A quantitative morphological study. *Exp Brain Res.* 2001;139(2):216-223. doi:10.1007/s002210100769
83. Vestergaard S, Tandrup T, Jakobsen J. *Effect of Permanent Axotomy on Number and Volume of Dorsal Root Ganglion Cell Bodies.* Vol 388. Wiley-Liss; 1997.
84. Groves MJ, Christopherson T, Giometto B, Scaravilli F. Axotomy-induced apoptosis in adult rat primary sensory neurons. *J Neurocytol.* 1997;26:615-624. doi:10.1023/a:1018541726460

85. Hart AM, Terenghi G, Wiberg M. Neuronal death after peripheral nerve injury and experimental strategies for neuroprotection. *Neurol Res.* 2008;30(10):999-1011. doi:10.1179/174313208X362479
86. van Zijl PCM, Brindle K, Lu H, et al. Hyperpolarized MRI, functional MRI, MR spectroscopy and CEST to provide metabolic information in vivo. *Curr Opin Chem Biol.* 2021;63:209-218. doi:10.1016/j.cbpa.2021.06.003
87. Major NM, Anderson MW. *Musculoskeletal MRI.* Elsevier; 2019. <https://books.google.pl/books?id=nqNzyAEACAAJ>
88. Morin RL, Mahesh M. The Importance of Spatial Resolution to Medical Imaging. *Journal of the American College of Radiology.* 2018;15(8):1127. doi:10.1016/j.jacr.2018.03.042
89. O'Donnell LJ, Westin CF. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22(2):185-196. doi:10.1016/j.nec.2010.12.004
90. Kronlage M, Schwehr V, Schwarz D, et al. Peripheral nerve diffusion tensor imaging (DTI): normal values and demographic determinants in a cohort of 60 healthy individuals. *Eur Radiol.* Published online 2017. doi:10.1007/s00330-017-5134-z
91. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage.* 2002;17(3):1429-1436. doi:10.1006/nimg.2002.1267
92. Song SK, Yoshino J, Le TQ, et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage.* 2005;26(1):132-140. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.01.028
93. Zyluk A, Piotuch B. Use of questionnaires in outcome measurement in hand surgery. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol.* 2009;74(4):193-201.
94. Vaillancourt PD, Langevin HM. PAINFUL PERIPHERAL NEUROPATHIES. *Medical Clinics of North America.* 1999;83(3):627-642. doi:10.1016/S0025-7125(05)70127-9
95. Noguerol TM, Barousse R, Socolovsky M, Luna A. Quantitative magnetic resonance (MR) neurography for evaluation of peripheral nerves and plexus injuries. *Quant Imaging Med Surg.* 2017;7(4):398-421. doi:10.21037/qims.2017.08.01

96. Terayama Y, Uchiyama S, Ueda K, et al. Optimal Measurement Level and Ulnar Nerve Cross-Sectional Area Cutoff Threshold for Identifying Ulnar Neuropathy at the Elbow by MRI and Ultrasonography. *Journal of Hand Surgery*. Published online 2018. doi:10.1016/j.jhsa.2018.02.022
97. Deniel A, Causeret A, Moser T, Rolland Y, Dréano T, Guillin R. Entrapment and traumatic neuropathies of the elbow and hand: An imaging approach. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96(12):1261-1278. doi:10.1016/j.diii.2015.10.006
98. Marquez Neto OR, Leite MS, Freitas T, Mendelovitz P, Villela EA, Kessler IM. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of peripheral nerves following traumatic lesion: where do we stand? *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(2):281-290. doi:10.1007/s00701-016-3055-2
99. Luzhansky ID, Sudlow LC, Brogan DM, Wood MD, Berezin MY. Imaging in the repair of peripheral nerve injury. *Nanomedicine*. 2019;14(20):2659-2677. doi:10.2217/nnm-2019-0115
100. Boecker A, Daeschler SC, Kneser U, Harhaus L. Relevance and recent developments of chitosan in peripheral nerve surgery. *Front Cell Neurosci*. 2019;13. doi:10.3389/fncel.2019.00104
101. Kubiak CA, Kung TA, Brown DL, Cederna PS, Kemp SWP. "State of the Art Techniques in Treating Peripheral Nerve Injury." *Plast Reconstr Surg*. Published online 2017:1. doi:10.1097/PRS.00000000000004121
102. Bedewi MA, Abodonya A, Kotb M, et al. Estimation of ultrasound reference values for the upper limb peripheral nerves in adults: A cross-sectional study. *Medicine (United States)*. 2017;96(50). doi:10.1097/MD.00000000000009306
103. Telleman JA, Stellingwerff MD, Brekelmans GJ, Visser LH. Nerve ultrasound in neurofibromatosis type 1: A follow-up study. *Clinical Neurophysiology*. 2018;129(2):354-359. doi:10.1016/j.clinph.2017.11.014
104. Bendszus M, Wessig C, Solymosi L, Reiners K, Koltzenburg M. MRI of peripheral nerve degeneration and regeneration: Correlation with electrophysiology and histology. *Exp Neurol*. 2004;188(1):171-177. doi:10.1016/j.expneurol.2004.03.025
105. Lehmann HC, Zhang J, Mori S, Sheikh KA. Diffusion tensor imaging to assess axonal regeneration in peripheral nerves. *Exp Neurol*. 2010;223(1):238-244. doi:10.1016/j.expneurol.2009.10.012

106. Takagi T, Nakamura M, Yamada M, et al. Visualization of peripheral nerve degeneration and regeneration: Monitoring with diffusion tensor tractography. *Neuroimage*. 2009;44(3):884-892. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.022
107. Mori S, Zhang J. Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research. *Neuron*. 2006;51(5):527-539. doi:10.1016/j.neuron.2006.08.012
108. Jambawalikar S, Baum J, Button T, Li H, Geronimo V, Gould ES. Diffusion tensor imaging of peripheral nerves. *Skeletal Radiol*. 2010;39(11):1073-1079. doi:10.1007/s00256-010-0974-5
109. Haakma W, Pedersen M, Froeling M, Uhrenholt L, Leemans A, Boel LWT. Diffusion tensor imaging of peripheral nerves in non-fixed post-mortem subjects. *Forensic Sci Int*. 2016;263:139-146. doi:10.1016/j.forsciint.2016.04.001
110. Boyer RB, Kelm ND, Riley DC, et al. 4.7-T diffusion tensor imaging of acute traumatic peripheral nerve injury. *Neurosurg Focus*. 2015;39(3). doi:10.3171/2015.6.FOCUS1590
111. Haakma W, Pedersen M, Froeling M, Uhrenholt L, Leemans A, Boel LWT. Diffusion tensor imaging of peripheral nerves in non-fixed post-mortem subjects. *Forensic Sci Int*. 2016;263:139-146. doi:10.1016/j.forsciint.2016.04.001
112. Li Y xia, Li L, Chen X, Zhao Y, Zhao X, Zhang C long. Assessment of grip force sense test–retest reliability in healthy male participants. *Ergonomics*. 2022;65(12):1621-1630. doi:10.1080/00140139.2022.2044521
113. Chaudhry V, Cornblath DR. Wallerian degeneration in human nerves: Serial electrophysiological studies. *Muscle Nerve*. 1992;15(6):687-693. doi:10.1002/mus.880150610
114. Schminke U. Ultrasonography of peripheral nerves. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2000;21(3):205-213. doi:https://doi.org/10.1016/S0887-2171(00)90043-X