

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dražen Ažman

**Novi ultrazvučni dijagnostički indeks u
procjeni sindroma karpalnoga kanala**

DISERTACIJA



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dražen Ažman

**Novi ultrazvučni dijagnostički indeks u
procjeni sindroma karpalnoga kanala**

DISERTACIJA

Zagreb, 2017.

Disertacija je izrađena na Odjelu za neurologiju Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod.

Voditelj rada: akademkinja, prof.dr.sc. Vida Demarin, dr.med.

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici - akademkinji prof.dr.sc. Vidi Demarin i prof.dr.sc. Milošu Judašu na stručnoj pomoći i poticaju u procesu realizacije ovoga rada.

Hvala osoblju EMNG laboratorija – Željki Ležaić, dr.med., Mariji Sabolski, dr.med. i Ljubici Katalinić, m.s. na suradnji u elektroneurofiziološkoj obradi pacijenata te Peri Hrabaču, dr.med. na pomoći u obradi podataka.

Zahvaljujem voditelju odjela kao i ostalim kolegama s odjela neurologije na podršci.

Konačno, i ne manje važno, zahvaljujem svojoj obitelji bez čijeg strpljenja, razumijevanja i podrške izrada ove disertacije ne bi bila ostvariva.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Definicija i povijest sindroma karpalnoga kanala	1
1.2 Epidemiologija SKK	1
1.3 Anatomija i patofiziologija SKK	3
1.4 Klinička slika i dijagnoza SKK	6
1.5 Istraživanja primjene ultrazvuka u dijagnozi SKK	13
1.6 Liječenje SKK	18
2. HIPOTEZA	21
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	22
4. ISPITANICI, METODE I TIJEK ISTRAŽIVANJA	23
5. REZULTATI	31
6. RASPRAVA	55
7. ZAKLJUČCI	65
8. SAŽETAK	66
9. SUMMARY	68
10. POPIS LITERATURE	70
11. ŽIVOTOPIS	85
12. PRILOZI	86

Popis kratica

MŽ – medijani živac, lat. *n. medianus*

SKK – sindrom karpalnoga kanala

KK – karpalni kanal = karpalni tunel

UZV – ultrazvuk

EDX – elektrodijagnostičke metode

NCS – neurografija, eng. *nerve conduction studies*

CSA – površina poprečnoga presjeka (eng. *cross-sectional area*)

CSA-FA – površina poprečnoga presjeka u podlaktici (eng. *forearm*)

CSA-I – površina poprečnoga presjeka na ulazu (eng. *inlet*) u karpalni kanal

CSA-M – površina poprečnoga presjeka u sredini (eng. *middle*) karpalnoga kanala

CSA-O – površina poprečnoga presjeka na izlazu (eng. *outlet*) iz karpalnoga kanala

CIR – opseg, cirkumferencija živca

CIR-FA – opseg poprečnoga presjeka u podlaktici (eng. *forearm*)

CIR-I – opseg poprečnoga presjeka na ulazu u karpalni kanal

CIR-M – opseg poprečnoga presjeka u sredini karpalnoga kanala

CIR-O – opseg poprečnoga presjeka na izlazu iz karpalnoga kanala

FR – omjer stješnjenja (eng. *flattening ratio*)

PBRF – palmarno izbočenje fleksornoga retinakuluma (eng. *palmar bowing of retinaculum flexorum*)

WFR – omjer površina poprečnoga presjeka na ulazu u karpalni kanal i u podlaktici (eng. *wrist-to-forearm ratio*)

IOR – omjer površina poprečnoga presjeka na ulazu i izlazu iz karpalnoga kanala (eng. *inlet-outlet ratio*)

IOM – aritmetička sredina površina poprečnih presjeka na ulazu i izlazu iz karpalnoga kanala (eng. *inlet-outlet mean*)

OFR – omjer površina poprečnoga presjeka na izlazu iz karpalnoga kanala i u podlaktici (eng. *outlet-forearm ratio*)

ITM – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index* – BMI)

UDICTS – Indeks sindroma karpalnoga kanala utemeljen na ultrazvuku, prema eng. *Ultrasound-Derived Index of Carpal Tunnel Syndrome*

1. UVOD

1.1. Definicija i povijest sindroma karpalnoga kanala

Sindrom karpalnoga kanala (SKK) najčešći je kanalikularni sindrom, odnosno najčešća kompresivna fokalna mononeuropatija, a uzrokovan je stješnjenjem medijanoga živca (n. medianus, NM) u istoimenom koštano-fibroznom kanalu [1]. Obično je karakteriziran bolnošću, parestezijama i, rjeđe, mišićnom slabošću u inervacijskom području medijanoga živca. Radi se o učestalom poremećaju koji se javlja uglavnom u odraslih osoba.

Prvi puta je kliničku sliku SKK opisao Paget 1854. god. u *Predavanjima o kirurškoj patologiji* prikazom kliničkih simptoma i makroskopskoga patološkog nalaza u dva pacijenta s anamnezom traume u području ručnoga zgloba [2]. Godine 1980. Putnam je objavio kliničku studiju na 37 pacijenata sa osjetnim simptomima - boli i parestezijama - u distribuciji medijanoga živca i karakterističnom noćnom predominacijom tegoba te pripisao tegobe poremećaju opskrbe krvlju živčanih završetaka medijanusa [3]. Motoričke simptome je opisao Hunt 1909. kroz seriju izvještaja [4-6]. Learmonth je objavio studiju o presijecanju transverzalnoga karpalnog ligamenta 1933. kod traumatskoga SKK, dok su Cannon i Love 1946. izveli prvu operaciju u „spontanom“, netraumatskom SKK [7,8].

1.2. Epidemiologija sindroma karpalnoga kanala

Procjenjuje se da je godišnja incidencija oko 324 do 542 na 100.000 u žena te 125 do 303 u muškaraca [9, 10], odnosno oko 0,1% u odrasloj populaciji, s životnim rizikom pojavljivanja od 10%. Novija istraživanja ukazuju da bi učestalost mogla biti od 0.6% (M) do čak 5.8% (Ž) u radno aktivnih ljudi [11-14]. Prema nekim studijama, učestalost SKK u žena je

2-3 puta veća [10, 11, 13]. Smatra se kako je incidencija u radnika znatno veća – oko 1.2% [15]. Iako je povezanost SKK s repetitivnim pokretima šake još uvijek kontroverzna, pojedine studije govore kako SKK predstavlja učestali uzrok izbivanja s radnog mjesta [16, 17].

Prema podacima iz literature, u SAD se godišnje učini oko pola milijuna dekompresija MŽ zbog SKK, a trošak za svakog oboljelog radnika se procjenjuje na oko 30.000 USD. Prema podacima Atroshi i suradnika, u Švedskoj je godišnja incidencija registriranih dekompresija karpalnoga tunela 85 (M) do 220 (Ž) na 100.000 odraslih osoba [10]. Ne raspolažemo odgovarajućim podacima za Hrvatsku.

1.3. Anatomija i patofiziologija SKK

1.3.1. Anatomija medijanoga živca i karpalnoga tunela

Medijani živac (MŽ) u području ručnoga zgloba prolazi kroz karpalni kanal/tunel (KK) kojemu dno čine karpalne kosti, a krov vezivni retinaculum flexorum (preciznije – poprečna karpalna sveza, *lig. transversum carpi*). Osim živca, u navedenom tunelu nalazi se i 9 tetiva fleksora prstiju. Značajan udio u poprečnom presjeku KK čini i sinovija. Sam živac sastoji se od stotina tisuća mijeliniziranih i nemijeliniziranih aksona koji formiraju snopove – fascikule – okružene perineurijem. Male žile oblikovane poput zavojnice omogućuju opskrbu živca krvlju i prilikom klizanja živca uslijed pomicanja u zglobovima [18].

Aksoni medijanog živca potječu iz brahijalnoga plexusa, točnije iz živčanih korijena C6, C7, C8 i Th1. Korijeni C6 i C7 daju vlakna MŽ za osjetnu inervaciju kože tenara, medijalnu stranu palca, kažiprst, srednji prst i lateralnu stranu prstenjaka te motorna vlakna za mišiće podlaktice i šake (m. pronator teres, m. flexor carpi radialis, m. flexor digitorum superficialis, m. flexor pollicis longus, medijalnu glavu m. flexor profundus, m. pronator quadratus, m. abductor pollicis, m. opponens pollicis, m. flexor pollicis brevis). U njegovu sastavu se također nalaze i la vlakna, aferentna vlakna koja vode podražaje iz mišićnih vretena mišića inerviranih medijanim živcem. Vlakna koja će sačinjavati MŽ po izlasku kroz navedene korijene čine dio gornjeg, srednjeg i donjeg trunkusa, a potom medijalnoga i lateralnoga snopa brahijalnoga plexusa da bi konačno udruživanjem stvorili medijani živac. U nadlaktici MŽ ne daje ogranke. U podlaktici, MŽ inervira 4 mišića (m. pronator teres, flexor carpi radialis, palmaris longus, flexor digitorum superficialis). Potom daje perifernu granu – n. interosseus anterior – koji inervira m. pronator quadratus, flexor pollicis longus i medijalne

glave fleksora dig. profundusa. Proksimalno od ručnoga zgloba, od MŽ odvaja se n. cutaneus palmaris za osjetnu inervaciju lateralne polovine dlana te navedena grana ne prolazi kroz karpalni kanal. MŽ potom prolazi kroz karpalni kanal, obično smješten anteriorno tetivama, a po izlasku iz istoga, osjetno i motorički (m. abductor policis brevis, površinska grana flexor policis brevis, opponens pollicis i mm. lumbricales (I i II)) inervira šaku. Iako u uznapredovalim oblicima SKK ovi mišići mogu biti zahvaćeni, lumbrikalni mišići ponekad budu pošteđeni [1, 19].

1.3.2. Patofiziologija sindroma karpalnoga kanala



Slika 1. Sindrom karpalnoga kanala. Prilagođeno prema Blausen.com staff (2014) [20].

Iako još uvijek nije poznat precizan etiopatofiziološki slijed nastanka SKK, smatra se kako do SKK dolazi uslijed povećanoga mehaničkoga tlaka na medijani živac pri njegovom prolasku

kroz karpalni kanal i promjena uslijed ishemijskoga oštećenja. Trajno povećani tlak postupno dovodi do njegova oštećenja; demijelinizacije i poremećaja u njegovoj funkciji, tj. provođenju živčanog signala [19]. Tri su vodeće teorije o nastanku kanalikularnih sindroma – 1.) Ponavljana kompresija dovodi do ishemije, nastanka edema u subendoneuralnom prostoru i, s vremenom, fibroze, 2.) sputavanje živca uslijed ožiljnoga tkiva dovodi do smanjenoga klizanja živca i ishemije, 3.) lokalizirani mehanički pritisak okolnih struktura, poput fleksornoga retinakuluma, uzrokuje lokalno oštećenje živca. [18, 21-24] O dvojnomo patofiziološkom mehanizmu (mehanički + ishemijski) u nastanku kanalikularnih sindroma govore u prilog studije koje su pokazale da nakon kirurške dekompresije dolazi do nagle redukcije intenziteta simptoma, ali i dodatnog, kroničnijega oporavka kroz idućih nekoliko mjeseci [25]. Navedene promjene mogu dovesti do deformiteta živca po uzorku „pješčanoga sata“, vidljivog prilikom kirurških zahvata, pri čemu je živac stanjen u području karpalnoga kanala, a zadebljan proksimalno i distalno od transverzalnoga ligamenta [26-28].

Kompresija MŽ u karpalnom tunelu može biti posljedica upale ili zadebljanja fleksornih tetiva, neupalne fibroze subsinovijalnoga veziva koje okružuje tetive, kongenitalno manjega karpalnoga tunela, tvorbi unutar kanala (ciste, neoplazme, perzistentna arterija mediana), fraktura i krvarenja u području tijeka živca, edema ili upalnih stanja kao posljedice sustavnih bolesti (bolesti vezivnoga tkiva i endokrinološki poremećaji) [28]. Većina slučajeva SKK je idiopatska, dok je rjeđe on povezan s drugim poznatim patološkim stanjima i jasnom etiologijom kompresije.

Histološke promjene i biološki odgovor na kroničnu i repetitivnu – intermitentnu kompresiju istraživan je na modelima štakora i zeca [29, 30] te je utvrđeno kako dolazi do ranoga

perineurijalnog edema, kratkoročne infiltracije makrofaga, fibroze, demijelinizacije i, naposljetku, degeneracije aksona.

Studije pokazuju da položaj šake također utječe na tlak u karpalnom tunelu, pri čemu je tlak najniži u neutralnom položaju ili pri blagoj fleksiji šake [31-33].

Kao mogući rizični čimbenici za razvoj SKK navode se: pretilost [34-36], trudnoća [37], ženski spol, šećerna bolest [38], hipotireoidizam [39], reumatoidni artritis [40, 41], bolesti vezivnog tkiva [41], genetska predispozicija [42], upotreba inhibitora aromataze [43], čimbenici vezani za radno okruženje [44, 45] i rad za računalom [46].

1.4. Klinička slika i dijagnoza SKK

1.4.1. Klinička slika

Pacijenti sa SKK imaju različite simptome i kliničke znakove. Obično je više zahvaćena dominantna šaka, osobito u idiopatskim slučajevima. Najčešći simptom su parestezije praćene s boli u šaci. Iako je bol najčešće lokalizirana u području šake, u pojedinim slučajevima pacijenti javljaju da se bol širi u podlakticu ili, rjeđe, u rame. Parestezije su obično prisutne ili u području čitave šake (tzv. *glove* distribucija, poput rukavice) ili u inervacijskom području medijanoga živca u šaci, dok je eminencija tenara je obično pošteđena zbog inervacije palmarnim kožnim senzornim ogrankom medijanoga živca koji ne prolazi kroz karpalni tunel [47]. Osjetni simptomi se osobito često javljaju u toku noći kada dolazi do prolongirane fleksije ili ekstenzije u ručnom zglobu i povećanog pritiska na medijani živac.

U početku bolesti su obično zahvaćena osjetna vlakna, dok se u uznapredovalim slučajevima javljaju i motorički simptomi kao znak zahvaćanja motoričkih vlakana. Tipični su motorički simptomi slabost abdukcije i opozicije palca praćeni atrofijom eminencije tenara.

Učestalost bilateralnog CTS je oko 65% [48], a dio pacijenata ima subklinički SKK (prisutnost patološkog nalaza NCS) na jednoj ruci i simptomatski SKK na drugoj [49, 50].

1.4.2. Dijagnoza

Sindrom karpalnoga kanala je prvenstveno klinički entitet te se njegova dijagnoza postavlja na temelju anamnestičkih podataka i ciljanoga kliničkog pregleda [51-53]. Anamneza noćnih bolova i parestezija u palmarnoj strani šake je indikativna za SKK [54]. Vršiti se ispitivanje površinskoga osjeta u području inervacije medijanoga živca. Često se u literaturi u kontekstu kliničkoga pregleda spominju i provokacijski testovi, od kojih su najpoznatiji Hoffmann-Tinelov znak te Phalenov manevar [55-57]. U slučaju kliničke sumnje na postojanje SKK, a osobito u slučaju izraženijih simptoma i planiranja kirurškoga liječenja uobičajeno je pacijenta uputiti na potvrdu SKK elektroneurofiziološkim pretragama. U evaluaciji mogućega sekundarnoga uzroka SKK dostupne su i slikovne metode od kojih su najvažniji magnetska rezonanca (MR) te ultrazvuk.

1.4.2.1. Klinički kriteriji dijagnoze

U našoj se ustanovi, a i u većini objavljene literature, u dijagnozi SKK koriste klinički kriteriji navedeni u publikaciji Američke neurološke akademije (AAN) objavljenoj 1993.g [51] prema kojoj je vjerojatnost postojanja SKK veća što je (*anamnestički*) veći broj slijedećih standardnih simptoma i provocirajućih/olakšavajućih čimbenika:

A. **Simptomi:** tupa bol u šaci, podlaktici ili nadlaktici, parestezije u šaci, slabost ili nespretnost šake, suhoća kože, otok ili promjene boje kože šake, pojava bilo kojih od ovih simptoma u distribuciji medijanoga živca;

B. **Provokacijski čimbenici:** spavanje, dugotrajni položaj šake ili ruke, repetitivni pokreti ruke ili ručnog zgloba;

C. **Olakšavajući čimbenici:** promjene posture ruke, „otresanje“ šakom.

Također se u sklopu *fizikalnoga pregleda* uobziruje slijedeće: a) mogući uredan nalaz; b) provokacijski testovi (opisani u slijedećem odlomku); c) smetnje osjeta u distribuciji medijanoga živca; d) slabost ili atrofija mišića tenara; e) suhoća kože u području palca, kažiprsta ili srednjega prsta.

1.4.2.2. Provokacijski testovi

Phalenov manevar se izvodi na način da se flektiraju šake u ručnom zglobu s potpunom ekstenzijom u laktu ili fleksijom šaka pritiskom nadlanica uz fleksiju (oko 90°) u laktu [57]. Pozitivnim testom se smatra pojava parestezija ili boli u prstima tijekom 60 sekundi fleksije. U sustavnom pregledu MacDermid i sur. prosječna osjetljivost i specifičnost ovog testa procjenjuje se na 68% odnosno 73% [58]. Opisane su i varijacije na Phalenov test, poput inverznog Phalenovog testa (ekstenzija umjesto fleksije šake) [59].

Hoffmann-Tinelov test označava perkusiju medijanog živca u području ulaza u karpalni kanal. Pozitivan test obilježen je pojavom boli i/ili parestezija u prstima inerviranim medijanim živcem koja se javlja kao posljedica perkusije [56]. U komparaciji s Phalenovim testom,

Hoffmann-Tinelov znak prema gore navedenom sustavnom pregledu ima manju osjetljivost (50%) i podjednaku specifičnost (77%) [58].

I drugi su provokacijski testovi opisani u literaturi, poput manualne karpalne kompresije (pritisak na *retinaculum flexorum* uz praćenje pojave parestezija kroz 30 sekundi) te testa elevacije ruke (podizanje ruke iznad glave u trajanju od 1 minute uz pojavu simptoma SKK) [58, 60, 61]. Pozitivni ishodi navedenih testova, u kontekstu anamnestičkih podataka, povećavaju vjerojatnost dijagnoze SKK.

1.4.2.3. Elektrodijagnostička obrada

Najčešće dijagnostičke metode u potvrdi SKK su elektroneurofiziološke pretrage (EDX), a SKK je ujedno i jedna od najčešćih indikacija za upućivanje pacijenta u elektrofiziološki laboratorij. One uključuju ispitivanje brzine provođenja (NCS – *nerve conduction studies*, neurografija) motoričkih i osjetnih vlakana medijanog živca te su relativno velike specifičnosti (preko 95%) i osjetljivosti (do 85%) [62-65]. Elektromiografska ispitivanja se vrše u svrhu isključivanja ostale patologije (polineuropatija, pleksopatija i radikulopatija) koja dovodi do sličnih simptoma. Zbog navedenog se EDX smatraju zlatnim standardom u potvrdi dijagnoze SKK.

Ciljevi elektrofiziološke evaluacije u pacijenta kod kojega se sumnja na SKK su, prema tome:

- prikazati lokalizirano usporenje ili blok provođenja u vlaknima medijanoga živca pri prolasku kroz karpalni kanal
- isključiti kompresiju n. medijanusa u području lakta
- isključiti cervikalnu radikulopatiju (C6, C7)
- isključiti brahijalnu pleksopatiju s dominantnim zahvaćanjem vlakna medijanoga živca

Osim značajne uloge u potvrdi dijagnoze, EDX također omogućuju i procjenu težine oštećenja medijanoga živca te na taj način pomažu u odabiru pacijenata za kirurško liječenje, kao i procjeni potencijalne učinkovitosti konzervativne terapije [66, 67].

U izvođenju elektrofizioloških ispitivanja koristimo se smjernicama i preporukama navedenima u izvješću Američkoga udruženja za elektrodijagnostičku medicinu (AAEM), Američke akademije za neurologiju (AAN) i Američke akademije za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju (AAPMR) iz 2002. godine (nadopunjeno 2009.) [68].

Neurografija (NCS) uključuje mjerenje brzine provođenja MŽ kroz karpalni tunel kao i određivanje amplitude osjetnoga i motornoga odgovora. S duljim trajanjem kompresije dolazi do fokalne demijelinizacije što se manifestira kao usporenje i/ili blok osjetne ili motorne provodljivosti kroz karpalni kanal. Daljnjom kompresijom može doći do oštećenja i samih aksona što se očituje nižim amplitudama. Sensorna vlakna su osjetljivija na kompresiju od motornih te se promjene senzorne brzine provodljivosti očituju ranije. [19]

Prethodno navedene preporuke sugeriraju testiranje osjetne i motorne neurografije MŽ preko ručnoga zgloba odnosno karpalnoga kanala i, ukoliko je nalaz normalan, provesti komparativne, segmentalne ili komparativne i segmentalne testove. Ipak, usprkos značajnoj ulozi EDX u potvrdi SKK, treba napomenuti kako je prema studiji Kleopa [69], u 25% pacijenata koji su zadovoljili kliničke kriterije za CTS nađen uredan nalaz NCS.

1.4.2.4. Slikovne metode – magnetska rezonancija u evaluaciji SKK

Upotrebom magnetske rezonancije (MR) mogu se utvrditi abnormalnosti medijanoga živca, fleksornih tetiva, vaskularnih struktura i transverzalnoga karpalnog ligamenta u području

karpalnoga tunela. Navedeno je omogućeno razvojem i upotrebom odgovarajućih površinskih, tzv. *phased array* zavojnica [70, 71].

U MR neurografiji se uglavnom koriste T2 sekvence sa saturacijom masti pri čemu se vidi pojačanje intraneuralnoga T2 signala, što je osjetljiv (iako ne i specifičan) marker oštećenja živca [72-74]. Ovo se pojačanje signala prilikom eksperimentalne lezije živca registrira od mjesta oštećenja prema distalno zbog Wallerove degeneracije, dok se u fokalnim demijelinizacijskim oštećenjima, poput SKK, povećanje signala registrira samo na mjestu lezije [75, 76]. Upotreba T1 sekvenci s kontrastom i saturacijom masti korisna je u otkrivanju tvorbi koje zauzimaju prostor - poput tumora živca ili ovojnice živca, ali i u slučaju sumnje na upalna stanja odnosno recidiva simptoma nakon operativnog zahvata (zbog hipertrofije ožiljka). Kako bi se poboljšala strukturalna specifičnost koriste se *proton spin density* i vidljiva (eng. *apparent*) T2, primjerice upotrebom visokorezolucijske *dual echo turbo spin echo 2D* sekvence sa spektralnom saturacijom masti [77]. U istu svrhu koristi se i *diffusion tensor imaging* (DTI) koja se temelji na difuziji (vode) ovisnoj o smjeru u anizotropnim strukturama [78].

Nalaz MR u pacijenata s SKK osim hiperintenziteta živca na T2 sekvenci (normalno je izointenzivan do blago hiperintenzivan u komparaciji s intenzitetom mišića) može uključivati i slijedeće: edem živca proksimalno ili distalno od mjesta maksimalne kompresije, spljoštenje živca unutar tunela, izbočenje poprečne sveze dlana, zadebljanje i povećanje intenziteta signala ovojnica fleksornih tetiva i palmarne burze. [70]

Preciznost MR u dijagnozi SKK istraživana u studiji Jarvik i sur. [71] na 102 SKK pacijenata pokazala je visoku osjetljivost MR (do 96%), no nisku specifičnost (do 38%).

Primjena MR u dijagnozi SKK zbog visoke cijene i trajanja pretrage još uvijek nije rutinska i načelno se primjenjuje kada postoji sumnja u postojanje lezije koja zauzima prostor u karpalnome kanalu. Jarvik i suradnici u radu objavljenom 2004. predlažu MR u slučajevima kada su simptomi ili nalaz NCS nejasni, odnosno kada je dijagnoza SKK nesigurna. Nadalje, preporučuju snimanje MR i u situacijama kada simptomi perzistiraju i nakon kirurške dekompresije. U tim slučajevima MR može pokazati ostatke poprečne sveze (koji i dalje pritišću MŽ) ili rekompresiju ožiljnim tkivom. [70]

1.5. Istraživanja primjene ultrazvuka u dijagnozi SKK

Napredak u tehnologiji ultrazvučnih uređaja, izradom sonde visokih frekvencija te razvojem kvalitetnih sustava obrade signala i prikaza slike omogućio je detaljan prikaz tkiva, a time i perifernih živaca, u sve većoj rezoluciji. Na taj je način, uz vrijednosti funkcijskih parametara dobivenih elektrofiziološkim ispitivanjima, koji govore o lokaciji i težini lezije živca, omogućena i vizualizacija morfologije samog živca, praćenje njegova tijeka, oblika, ehoteksture kao i karakteristika okolnih tkiva [79-82]. Kao slikovna metoda, ultrazvuk predstavlja dostupniju, dinamičku i bržu alternativu oslikavanju karpalnoga tunela magnetskom rezonancijom.

Ultrazvukom nazivamo sve zvučne vibracije frekvencije veće od 20kHz. U medicini su u široj primjeni ultrazvučne sonde frekvencija 1-20 MHz, dok se recentno, za sada uglavnom u istraživačke svrhe, pojavljuju i uređaji tzv. ultra visokih frekvencija (70Mhz) [83]. Ultrazvučne valove proizvodi piezoelektrični kristal unutar sonde, koji ih i odašilje i prima. Najčešće se koriste linearne sonde s 96 do 128 piezoelektričnih kristala.

Mogućnost jasnog prikaza perifernih živaca uočena je već prije tri desetljeća. Prijelomnim i pionirskim radom u tom području smatra se članak koji je B. Fornage objavio 1988. u kojemu je opisao sonografski izgled perifernog živca, kao i više vrsta tumorskih promjena perifernog živca [84]. Njemu je prethodio članak Solbiatija gdje je opisan n. laryngeus recurrens (ogranak n. vagusa – kranijuskog živca) [85]. Buchberger je već u svojim radovima početkom 1990-ih opisao ultrazvučni prikaz karpalnoga kanala te vidljive morfološke promjene MŽ u pacijenata sa SKK, od kojih je, kao dijagnostički značajne, izdvojio: uvećanje odnosno otok živca na ulazu u karpalni kanal, spljoštenost MŽ na izlazu iz karpalnoga kanala te izbočenje poprečne palmarne sveze [86, 87]. Potom je do kraja 1990-ih

objavljen relativno mali broj radova koji su se bavili ultrazvukom u dijagnostici SKK, a početkom 2000-ih registrira se postupno sve značajniji porast broja radova iz tog polja, pa ih u trenutku pisanja ovog rada na PubMed-u (korištenjem ključnih riječi „ultrasound“, „sonography“, „carpal tunnel syndrome“) ima više od 500.

Brzo širenje primjene ultrazvuka u evaluaciji neuromuskularnih bolesti i potvrda SKK može se objasniti brojnim prednostima ultrazvuka: brzinom izvođenja pretrage, neinvazivnošću, nepostojanjem neugodnih podražaja (u usporedbi s elektroneurografijom, a posebice elektromiografijom) i boljom suradljivošću pacijenta, dinamičkim pristupom (analiza morfologije prilikom aktivnih pokreta), velikom dostupnosti ultrazvučnih uređaja te relativno niskom cijenom samog pregleda [88].

Također treba spomenuti kako primjena ultrazvuka omogućuje i prikaz uzroka mononeuropatije medijanog živca u području ručnog zgloba i karpalnoga kanala koje nije moguće detektirati primjenom elektrodijagnostičkih metoda kao što su kompresivne ciste, tumori, hematomi i anomalije krvnih žila [26, 89].

Obzirom na rezultate u studijama o primjeni ultrazvuka u SKK, a osobito zadovoljavajućim vrijednostima osjetljivosti i specifičnosti, dodatnoj vrijednosti u morfološkom prikazu regije, kao i prethodno navedenim prednostima ultrazvuka, mnogi autori čak predlažu da ultrazvučni pregled kod sumnje u postojanje SKK prethodi elektrofiziološkoj dijagnostičkoj obradi [27, 90, 91].

Pretraživanjem dostupne literature nalaze se različiti kriteriji za ultrazvučnu procjenu radi li se u pacijenta o sindromu karpalnoga kanala [87, 89, 92-96]. Analizirani su brojni parametri koji se temelje na određivanju pojedinih dimenzija (najčešće površine poprečnog presjeka – *cross-sectional area*, CSA) medijanoga živca na njegovom sonografskom prikazu u području

podlaktice i karpalnoga kanala, kao i mjerenjem drugih parametara – primjerice izbočenja poprečne palmarne sveze (kao znaka povećanoga tlaka u karpalnome tunelu), opsegu pomicanja (eng. *displacement*) medijanoga živca [97] ili korelacije uvećanja dimenzija živca s opsegom ruke [98] odnosno veličinom karpalnoga tunela [99,100].

U recentnijoj literaturi istraživani su i parametri vezani za vaskularizaciju (kao znak upalnog zbivanja), elastičnost ili ehogenost samoga živca, odnosno promjene istih u ultrazvučnom prikazu SKK [101-104].

Najzastupljeniji kriterij za potvrdu SKK u literaturi do sada je bio povećana površina presjeka u transversalnoj projekciji medijanoga živca u području na ulazu u karpalni kanal (skraćeno CSA-I, prema eng. *inlet*) odnosno na razini *os pisiforme* [90]. U radovima su za taj parametar zabilježene osjetljivosti 65%-97% i specifičnost od 72.7%-98%. [105], a zbog dobrih dijagnostičkih karakteristika i jednostavnosti mjerenja istoga, uvećanje poprečnog presjeka na ulazu u karpalni kanal istaknuto je i u smjernicama AANEM za dijagnozu SKK s dokazima razine A (*Level A*) kao preporučeni ultrazvučni parametar u potvrdi SKK [105]. Radovi navode različite *cut-off* vrijednosti za ovaj, a i druge parametre pa su za graničnu vrijednost CSA-I izračunate vrijednosti 8.5–12mm². Iako postoje i radovi koji navode referentne vrijednosti za mjere MŽ u zdravih ljudi, načelna je sugestija autora kako je ipak uputno da svaki ultrazvučni laboratorij odredi vlastite referentne vrijednosti [106].

Nadalje, pojedini autori su analizirali dodatne parametre, uglavnom omjere prethodno navedenih vrijednosti: omjer stješnjenja (FR – *flattening ratio*) odnosno omjer duže i kraće osi poprečnog presjeka medijanoga živca, omjer CSA na ulazu karpalnoga kanala s onime u podlaktici (WFR – *wrist-to-forearm ratio*), omjer CSA MŽ na ulazu i izlazu iz karpalnoga

tunela, omjer CSA MŽ na izlazu iz karpalnoga tunela (CSA-O) i u podlaktici (CSA-FA) ili razliku u CSA (delta-CSA) na ulazu i u podlaktici, na razini m. pronator quadratus [107-109].

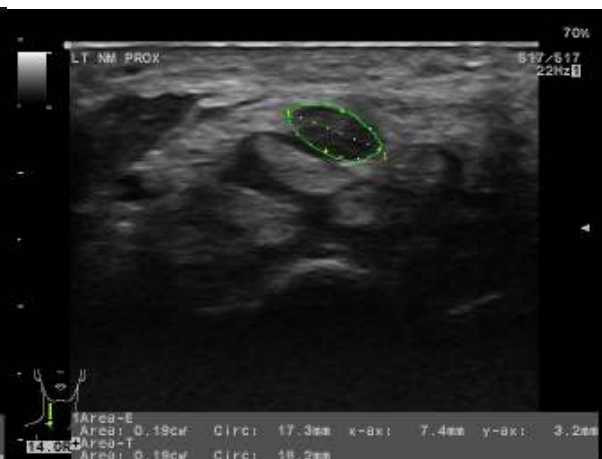
U objavljenim meta-analizama i sustavnim pregledima [26, 90, 96, 110, 111] uglavnom je procjenjivana i isticana uloga CSA na ulazu u karpalni tunel. Razlog leži u tome što je navedeni parametar konzistentno prisutan u najvećem broju studija o UZV parametrima u potvrdi sindroma karpalnoga kanala te je pokazao dobre dijagnostičke karakteristike. Drugi su parametri analizirani na razini nekoliko studija, nedovoljno za adekvatnu meta-analizu.

Uz navedene parametre koji uključuju pojedinačnu mjeru ili omjer odnosno razliku dviju mjera, do sada nije predložena mogućnost složenijeg indeksa u obliku jednog parametra koji bi u sebi sadržavao više navedenih kriterija i omogućio još veću dijagnostičku sigurnost u komparaciji s do sada istraživanim parametrima.

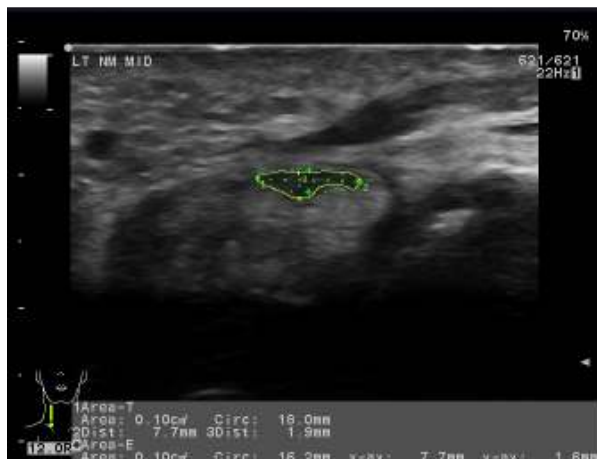
A



B



C



D



Slika 2. Medijani živac u podlaktici (A), na ulazu u karpalni kanal (B), u središtu karpalnoga kanala (C), na izlazu iz karpalnoga kanala (D). Vidi se uvećanje površine poprečnog presjeka medijanoga živca na ulazu i izlazu iz karpalnoga kanala (B, D).

1.6. Liječenje SKK

Nakon potvrde dijagnoze SKK, pacijenta je potrebno informirati o mogućnostima liječenja ovog stanja, koje obuhvaća konzervativni (nekirurški) i kirurški pristup. Načelno, pristup terapiji je obično utemeljen na akutnosti i težini kliničke slike u pacijenta, kao i stupnju ozljede živca, procijenjenoga upotrebom elektrodijagnostičkih metoda. Konzervativne metode su korisne u olakšavanju simptoma SKK, no operativni pristup je metoda izbora kod pacijenata s dokazanim oštećenjem živca, u odsustvu reverzibilne etiologije (primjerice trudnoća) [67].

1.6.1. Konzervativni pristup

Postoje brojne konzervativne metode u tretmanu SKK [112], od kojih je najjednostavnija i najbrža edukacija pacijenta o potrebi poštene zahvaćene ruke od povećanog fizičkoga opterećenja i izbjegavanju neergonomskih položaja iste [113].

Upotreba ortopedskih pomagala, prvenstveno udlaga, također je učestala, no korisnost kliničke upotrebe iste nije potvrđena u Cochrane meta-analizi [114]. Ipak, zbog sigurnosti i lake primjene, noćno korištenje udlaga je uobičajena inicijalna mjera u terapiji SKK.

Terapija laserom nižih snaga ("low level") je u pojedinim studijama pokazala dobar učinak [115, 116], dok u drugima nije pokazala bolju učinkovitost u usporedbi s placebom [117].

Farmakoterapija SKK prvenstveno podrazumijeva lokalnu primjenu kortikosteroida sa ciljem smanjenja edema živca. Navedena metoda pruža dobar kratkoročni učinak, no za sada nema podataka o utjecaju primjene iste na tijek bolesti [118]. Navođenje igle uz upotrebu ultrazvuka omogućava precizniju aplikaciju te dovodi do brže rezolucije simptoma [119].

Također je istraživana i upotreba drugih tvari u obliku lokalnih injekcija: triamcinolon acetonid, prokain hidroklorid, 17-a-hidroksiprogesteron kaproat, kao i peroralna primjena palmitoiletanolamida, koji je pokazao dobar učinak na subjektivne i elektrodijagnostičke parametre u SKK [120].

Akupunktura se pokazala bolja u redukciji simptoma i poboljšanju elektrofizioloških parametara u komparaciji s prednizolonom, no u usporedbi s placebom nije pokazala bolju učinkovitost [121,122]. Terapija interferencijskom strujom (stimulacija živaca niskofrekventnom strujom) u usporedbi s TENS-om i udlagom učinkovitije poboljšava funkciju, težinu simptoma i elektrofiziološke mjere [123].

U slučaju neučinkovitosti inicijalne nekirurške terapije, preporučuje se kombinacija više modaliteta iste [124]. Primjerice, nastavak korištenja udlage tijekom noći uz primjenu lokalne injekcije metilprednizolona.

Indikatori vjerojatne neučinkovitosti konzervativne terapije uključuju: dugo trajanje simptoma (>10mj.), dob veća od 50 godina, trajne parestezije, narušena osjetna diskriminacija („two-point“, > 6mm), pozitivni Phalenov znak, produžene motorne i senzorne latencije demonstrirane na elektrodijagnostičkom testiranju [125].

1.6.2. Kirurški pristup

Najučinkovitija terapija u većini slučajeva je kirurško liječenje, točnije, transekcija transverzalnoga karpalnog ligamenta čime se postiže „oslobađanje“ ili dekompresija sadržaja karpalnoga tunela. Operacija se preporučuje kao metoda prvoga izbora za većinu pacijenata s CTS kod kojih postoji dokaz o aksonalnoj degeneraciji ili denervaciji na NCS odnosno EMG-

u. Također, važno je razgraničiti upotrebom navedenih metoda radi li se o kroničnom gubitku aksona (reinervirane motoričke jedinice na EMG) ili o kontinuiranom oštećenju (fibrilacijski potencijali na EMG) – ukoliko nema potonjega, pacijente je razumno liječiti i nekirurškim metodama, neovisno o intenzitetu smetnji [67].

U kirurškom liječenju razlikuju se tri moguća pristupa: a) tradicionalna „otvorena“ operacija, prilikom koje se učini duži rez s prikazivanjem transverzalnog ligamenta, b) kratki rez – minimalno invazivni pristup i c) endoskopski pristup.

U funkcionalnom ishodu otvorenoga i endoskopskoga pristupa nisu uočene bitnije razlike [126-128]. Endoskopski pristup je skuplji i nosi povećani rizik oštećenja živca, no, s druge strane, skraćuje postoperativni oporavak i smanjuje komplikacije vezane za ožiljak [127, 128]. Minimalno invazivni pristup pokazao je bolji ishod s manje komplikacija te većim poboljšanjem simptoma, rezultata provokacijskih testova i elektrodijagnostičkih parametara [129-131].

Komplikacije kirurških zahvata javljaju se u 1-25% pacijenata, a ozbiljnije komplikacije (ozljeda živca, arterije ili tetive) su učestalije prilikom endoskopskih zahvata (0-19%, odnosno 0 do 5%). Potencijalna komplikacija u do 5% pacijenata je i kompleksni regionalni bolni sindrom, čije je prepoznavanje i liječenje važno u optimizaciji kliničkog ishoda pacijenata [132, 133].

I konzervativni i kirurški pristup dovode do poboljšanja u pacijenata s SKK, pri čemu je primjena kortikosteroida učinkovitija kratkoročno, dok kirurški pristup daje bolje dugoročne rezultate i značajnije poboljšava elektrofiziološke parametre [134-138].

2. HIPOTEZA

Hipoteza ovog rada je sljedeća: Izrada novog indeksa (**Indeks sindroma karpalnoga kanala utemeljen na ultrazvuku**, engl. *Ultrasound-Derived Index of Carpal Tunnel Syndrome - UDICTS*), koji se temelji na korelativnoj analizi više svojstava, imat će bolje dijagnostičke karakteristike u prepoznavanju sindroma karpalnoga kanala u odnosu na dosadašnje pristupe.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Analizirati dvije razine složenosti parametara – jednostavni parametri (mjerjenja na jednom presjeku) i jednostavni izvedeni parametri (omjeri mjerjenja na dvije razine). Utvrditi dijagnostičku vrijednost postojećih kriterija (pojedinačnih i jednostavnih izvedenih parametara) za sonografsku potvrdu SKK s kliničkim i elektrofiziološkim nalazom.
2. Koristeći se dobivenim podacima o pouzdanosti postojećih kriterija za dijagnozu sindroma karpalnoga kanala te upotrebom statističkih metoda izvesti novi indeks (UDICTS) odnosno formulu za njegov izračun, koji bi objedinio navedene kriterije.
3. Procijeniti pouzdanost izvedenog indeksa u detekciji sindroma karpalnoga kanala.
4. Uzimajući u obzir dijagnostičku vrijednost, ali i kompleksnost mjerjenja i izračuna svih analiziranih parametara (što korelira s vremenom trajanja pretrage), procijeniti optimalni ultrazvučni parametar za potvrdu SKK.

4. ISPITANICI, METODE I TIJEK ISTRAŽIVANJA

4.1. Ispitanici

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna presječna studija. Provođenje ove studije odobreno je od Etičkog povjerenstva Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod, gdje je istraživanje i provedeno. Svi ispitanici su prije uključivanja bili upoznati sa sadržajem istraživanja te su potpisali informirani pristanak (prikazan u poglavlju *Prilozi 12.1*).

U ispitivanu skupinu sa SKK uključeni su pacijenti koji su zbog sumnje na SKK upućeni u ultrazvučni laboratorij ili nakon pregleda u elektrofiziološkom laboratoriju ili, u manjem broju slučajeva, nakon pregleda u neurološkoj ambulanti. Uključeni su samo klinički jasni slučajevi SKK, u skladu s karakterističnim simptomima navedenima u kriterijima Američke neurološke akademije (AAN, AAEM, AAPMR) (kako je navedeno u poglavlju 1.4.2.1.). Isključeni su pacijenti s SKK koji su imali simptome ili anamnestičke podatke koji bi ukazivali na polineuropatiju, kao i oni kod kojih je prethodno učinjena dekompresija karpalnoga kanala (ili drugi operativni zahvat u području ručnoga zgloba).

Kontrolnu skupinu sačinjavaju odrasle osobe, podudarne po spolu i dobi, a uglavnom je sastavljena od medicinskoga osoblja, članova obitelji i ambulantnih pacijenata koji su u ultrazvučnom laboratoriju bili zbog drugih indikacija (uglavnom vaskularne etiologije). Ispitanici u kontrolnoj skupini nisu imali simptome u rukama, a isključni su kriteriji bili prethodni operativni zahvat na rukama ili fraktura u području ručnog zgloba ili šake, dijabetes, hipotireoza, reumatoidni artritis i trudnoća.

Ukupno je u studiju uključeno 88 pacijenata sa sindromom karpalnoga kanala te 78 kontrolnih pacijenata.

Standardiziranim upitnikom od ispitanika su prikupljeni sljedeći podaci: ime, adresa, telefonski broj, datum pregleda, datum rođenja/dob, spol, težina, visina, dominantna ruka, prisutni simptomi, trajanje simptoma.

4.2. Metode

4.2.1. Anamnestički podaci i klinički pregled

Prije pregleda, ispunjava se priloženi formular (u poglavlju Prilozi – 12.2.) s identifikacijskim i demografskim podacima i odgovaraju na pitanja o eventualnoj nazočnosti svakodnevnih aktivnosti koje dovode do protražiranog ili repetitivnog stresa na ručni zglob.

U svih se pacijenata izvodi standardna neurološka evaluacija i ciljani fizikalni pregled ruke koji obuhvaća ispitivanje osjeta i motoričku funkciju mišića inerviranih MŽ, a potom su ispitani i provokacijski testovi (Phalenov i Hoffmann-Tinelov znak).

Za objektivizaciju i kvantifikaciju kliničkog pregleda korištena je Hi-Ob-Db (Historic and Objective) skala za procjenu težine SKK [139]. Ona se temelji na dvije dimenzije. Prva označava stupanj utemeljen na anamnezi, objektivnim znakovima i distribuciji parestezija prema sljedećoj gradaciji:

1 – samo noćne parestezije, neovisno o distribuciji, bez deficita APB (*m. abductor pollicis brevis*),

2 – noćne i dnevne parestezije, neovisno o distribuciji, bez deficita APB

3 – distribucija parestezija po tipu GLOVE uz deficit APB, ali bez plegije

4 – distribucija parestezija po tipu MEDIAN uz deficit APB, ali bez plegije,

5 – plegija mišića tenara inerviranih medijanim živcem.

Druga deklarira prisustvo ili odsutnost boli u obliku dihotomne kategorije (Da/Ne) pri čemu se određenom stupnju iz prve skale u slučaju prisutnosti boli pripisuje slovo P.

4.2.2. Elektrofiziološko ispitivanje

U elektrofiziološkoj dijagnostici korišten je uređaj Sapphire Premiere Plus proizvođača Medelec (Medelec Ltd, Surrey, England) te Neuropack μ proizvođača Nihon Kohden (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Germany) te pripadajućih programskih podrški.

U skladu s prethodno definiranim protokolima opisanim u preporukama AAEM i drugdje [19,68], slijedeća će elektrofiziološka ispitivanja biti provedena na zahvaćenim rukama ispitanika s SKK upotrebom površinskih elektroda, pri temperaturi kože od 32°C:

1. Ispitivanje provođenja senzoričkih vlakana (SNCV) medijanoga živca s udaljenošću elektroda od 13-14 cm. Ukoliko je rezultat izvan referentnih vrijednosti, dobivena se vrijednost uspoređuje s senzoričkim provođenjem drugoga senzoričkog živca u zahvaćenoj ruci.
2. Ukoliko je senzoričko provođenje medijanusa mjereno na duljini većoj od 8cm i rezultat je normalan, učinit će se jedna od dodatnih pretraga:
 - a. Usporedba senzoričkog ili mješovitog provođenja potencijala u medijanom živcu preko ručnoga zgloba na kratkoj udaljenosti (7 – 8 cm) s brzinom senzoričkog provođenja na istoj udaljenosti u ulnarnom živcu *ili*

- b. Usporedba senzoričkog provođenja medijanoga živca preko ručnoga zgloba sa senzoričkim provođenjem radijalnog ili ulnarnog živca preko ručnog zgloba u istoj ruci *ili*
 - c. Usporedba senzoričkog ili mješovitog provođenja medijanusa kroz karpalni kanal sa senzoričkim ili mješovitim provođenjem u proksimalnijem (podlaktica) ili distalnijem (prst) segmentu medijanoga živca iste ruke.
3. Motoričko provođenje medijanoga živca snimano na mišićima tenara i drugoga živca iste ruke radi mjerenja distalne latencije (DML)

U slučaju nejasnih rezultata izvođena su i dodatna ispitivanja živčane provodljivosti ili elektromiografija, također opisani u navedenim preporukama.

Najveću osjetljivost od navedenih ispitivanja imaju mješoviti NCS jer uključuju i provođenje kroz živčana vlakna tipa Ia koja vode akcijske potencijale iz mišićnih vretena. Zbog najveće količine mijelina i najvećeg promjera, provođenje potencijala kroz njih je najbrže. Budući da u sindromu karpalnoga kanala dolazi do demijelinizacije vlakana, ovaj tip vlakana često zna biti zahvaćen u samom početku, a to se onda očituje u mješovitom NCS.

Ispitanicima kontrolne skupine također je učinjen NCS radi isključenja eventualnoga „subkliničkog“ SKK.

Prema elektroneurofiziološkom nalazu SKK se može klasificirati [140] kao:

- 0. NEG = uredne vrijednosti
- 1. MIN = abnormalni segmentalni/komparativni testovi
- 2. MILD = abnormalna SNCV i normalna DML;
- 3. MOD = abnormalna SNCV i DML;
- 4. SEV = odsutnost senzornoga odgovora i abnormalna DML;
- 5. EXT = odsutnost motoričkih i senzornih odgovora;

Gdje su SNCV = *sensory median nerve conduction velocity* i DML = *distal motor latency*.

Elektrofiziološka ispitivanja provela su dva neurologa sa dugogodišnjim iskustvom u izvođenju NCS i EMG te neuromuskularnim bolestima.

4.2.3. Ultrazvučno ispitivanje

Ultrazvučna snimanja učinjena su na aparatu Aloka α 7 Premium sa sondom od 5-13 MHz. U ispitivanju se koristi tzv. B-mod s ugrađenim setom postavki podešenih za ultrazvučno snimanje muskuloskeletnog sustava uz upotrebu dodatnih postupaka optimizacije slike (*compound imaging* i *tissue harmonics*). Time je omogućen jasan prikaz medijanoga živca i okolnih tkivnih struktura te njegova precizna delineacija.

Ispitanik za vrijeme pretrage udobno sjedi s rukama u supinaciji položenima na bedra, pri čemu su prsti u blagoj fleksiji. Za poboljšanje provođenja ultrazvuka primjenjuje se gel u dovoljnoj količini, a ultrazvučna sonda se prislanja na ciljanoj lokaciji uz minimalan pritisak kako se ne bi komprimirao medijani živac. Također se vodilo računa o okomitom položaju sonde prema ravnini površini kože, kao i okomitosti sonde u odnosu na uzdužnu os MŽ kako bi se reducirala mogućnost kosog presjeka istoga.

Na ultrazvučnom prikazu medijanoga živca u transverzalnom presjeku isti je vidljiv kao gotovo kružna (na razini podlaktice) odnosno elipsoidna (u razini ručnoga zgloba), pretežno hipoehogena struktura s hiperehogenim rubom (epineurij). Oblik živca je u samom karpalnom tunelu ponekad i nepravilan te je stoga za mjerenje korišten softverski alat za

ručno ocrtavanje živca s unutarnje strane hiperehogenoga ruba. Također su vidljive i okolne strukture – kosti, tetive, žile, ligamenti i meko vezivno tkivo.

Mjere se njegove dimenzije – površina presjeka (CSA), opsezi (CIR) te dulji i kraći promjer (Dd, Dk) - na sljedećim razinama:

- na ulazu u karpalni kanal, približno u razini proksimalnoga ruba poprečne palmarne sveze (odgovara proksimalnom rubu *os pisiforme*)
- u sredini karpalnoga kanala (odgovara proksimalnom rubu kuke kukaste kosti)
- na izlazu iz karpalnoga kanala, definiranoga kao distalni rub poprečne palmarne sveze (odgovara distalnom rubu kuke kukaste kosti)
- u podlaktici, 10 cm proksimalno od distalnoga palmarnog nabora

Iz podataka o dužem (Dd) i kraćem (Dk) promjeru računa se omjer stješnjenja (FR) prema formuli:

$$FR = Dd / Dk$$

Obzirom da je očekivano stješnjenje MŽ locirano u samom karpalnom kanalu, analiziran je FR u sredini kanala. Također se mjeri i izbočenje poprečne sveze dlana (lat. *retinaculum flexorum*), točnije njegova udaljenost na presjeku u razini kukaste kosti (*os hamatum*) od linije koja spaja kuku kukaste kosti s kvržicom trapezne kosti (*os trapezium*).

Snimke se pohranjuju na tvrdi disk samoga uređaja. Sva ultrazvučna mjerenja učinio je autor disertacije.

4.3. Analiza i statističke metode

Iako su u svih ispitanika prikupljeni podaci (anamnestički, klinički, elektrofiziološki, sonografski) na obje ruke, kako je navedeno ranije, metodološki je kao entitet ispravnije promatrati ispitanike, a ne ruke. U literaturi s temom ultrazvuka u dijagnostičkoj procjeni SKK prisutna su oba pristupa, no prema studiji Padua i sur. [141], koja se fokusirala na ovaj problem, sugerirano je kako je analiza na razini pacijenta/ispitanika sa statističkoga gledišta ispravniji pristup. Naime, iako su lijeva i desna ruka u smislu SKK klinički odvojeni i neovisni entiteti, ispravnije je promatrati ispitanike jer su to neovisni uzorci i s kliničkoga i sa statističkog aspekta.

U statističkoj analizi podataka korišten je softverski paket Statistica (Dell Inc. (2015). Dell Statistica (data analysis software system), verzija 12. software.dell.com.). Normalnost distribucije za kontinuirane varijable testirana je Kolmogorov-Smirnovovim testom. Budući da većina analiziranih varijabli nije slijedila normalnu distribuciju, zbog robusnosti su u svim analizama korištene neparametrijske metode. Razina statističke značajnosti postavljena je na 0.05.

Kako bi se odredile i usporedile dijagnostičke vrijednosti ispitivanih parametara, izračunata je osjetljivost, specifičnost, ROC (*receiver operating characteristic*) krivulje, kao i površina ispod krivulja (AUC, *area under the curve*) za svaki pojedini parametar. Granične su vrijednosti na ROC krivuljama određene primjenom Youdenove metode [142,143].

Potrebna veličina uzorka izračunata je upotrebom NCSS/PASS softvera (Hintze, J (PASS 11. NCSS, LLC, Kaysville, Utah, USA, www.ncss.com). Hipoteza je bila da je površina ispod ROC krivulje barem 0,85. Snaga (*power*) je postavljena na 95% i korišteni su dvokraki intervali

pouzdanosti s $\alpha=0.05$. Veličina uzorka izračunata je prema Hanley i Obuchowski [144,145]. Potreban je uzorak od 66 ruku u SKK i u kontrolnoj skupini kako bi se utvrdila razlika od 0.10 između AUC ROC krivulje za null hipotezu od 0.85 i AUC za alternativnu hipotezu od 0.95 ili više, gdje je AUC izračunat između FPR od 0 i 1. Tijekom studije uključen je veći broj ispitanika od navedenoga. Post-hoc analizom snage (upotrebom iste metodologije) potvrđena je ispravnost ovoga pristupa te je povećana ukupna snaga statističkih testova.

5. REZULTATI

5.1. Demografski podaci

Tijekom trajanja istraživanja prikupljeni su podaci o ukupno 172 ispitanika, odnosno 344 ruke. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine – osobe s dijagnozom sindroma karpalnoga kanala („SKK“ u daljnjem tekstu) i kontrolnu skupinu („K“ u daljnjem tekstu).

U SKK skupinu (simptomatska skupina) uključen je inicijalno 91 ispitanik, no nakon ultrazvučnog snimanja isključena su 3 pacijenta zbog obostranog bifidnog MŽ kod obostranoga SKK (1 pacijent) odnosno bifidnoga MŽ na simptomatskoj strani kod unilateralnoga SKK (2 pacijenta).

U kontrolnu skupinu studije je inicijalno uključen 81 ispitanik. Jedan je ispitanik isključen nakon patološkog nalaza NCS, dok su dva ispitanika isključeni iz daljnjeg protokola nakon ultrazvučnog snimanja zbog obostranog bifidnog medijanog živca.

Stoga je u daljnju analizu uključeno ukupno 166 ispitanika (88 u skupini SKK i 78 u kontrolnoj skupini). Kako je vidljivo iz navedenih podataka, veći udio ispitanika imao je bilateralne simptome odnosno obostrani SKK – 62,5%.

Kako je, u skladu s prethodno navedenim, bilo potrebno uključiti samo jednu ruku po ispitaniku, postupak uključivanja proveden je na slijedeći način:

- kod ispitanika koji su imali unesene podatke za samo jednu ruku (6 ispitanika u skupini K i 33 ispitanika u skupini SKK) za analizu je uključena ta ruka,

- kod preostalih 127 ispitanika (72 u skupini K i 55 u skupini SKK), postupkom slučajnog odabira izabrana je jedna od dvaju ruku za daljnju obradu (obrazloženo u 4.3. Analiza i statističke metode).

Ovo je rezultiralo krajnjim uzorkom od 166 osoba i 166 ruku, koji će biti opisani u nastavku teksta.

U istraživanje je uključeno ukupno 111 žena i 55 muškaraca, kako je prikazano u donjoj tablici (1). Skupine su bile usporedive prema spolu ($p=0.702$; hi-kvadrat test).

	Skupina	Ž	M	Ukupno
N	K	51	27	78
%		65,38%	34,62%	
N	SKK	60	28	88
%		68,18%	31,82%	
Ukupno		111	55	166

Tablica 1. Razdioba ispitanika kontrolne i SKK skupine prema spolu.

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	50,2	78	18,0	86,0	15,8	46,6	53,8	38,0	49,0	62,0
SKK	54,1	88	30,0	83,0	12,2	51,5	56,7	47,0	53,5	63,5
Ukupno	52,3	166	18,0	86,0	14,1	50,1	54,4	42,0	51,5	62,0

Tablica 2. Karakteristike ispitanika kontrolne i SKK skupine prema dobi.

Razlike u dobi (Tablica 2) među skupinama bile su statistički granično značajne ($p=0,076$), dok su razlike po spolu bile statistički značajne ($p=0,033$; Studentov t-test u oba slučaja). Sa srednjom dobi od 55,6 godina ($SD=15,78$ godina), muškarci su u prosjeku bili stariji od žena ($50,6\pm 12,96$ godina).

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	26,1	78	18,6	35,5	4,1	25,2	27,1	22,7	25,7	29,0
SKK	29,4	87	20,0	42,2	5,1	28,4	30,5	25,6	29,1	32,4
Ukupno	27,9	165	18,6	42,2	4,9	27,1	28,6	24,6	27,6	30,8

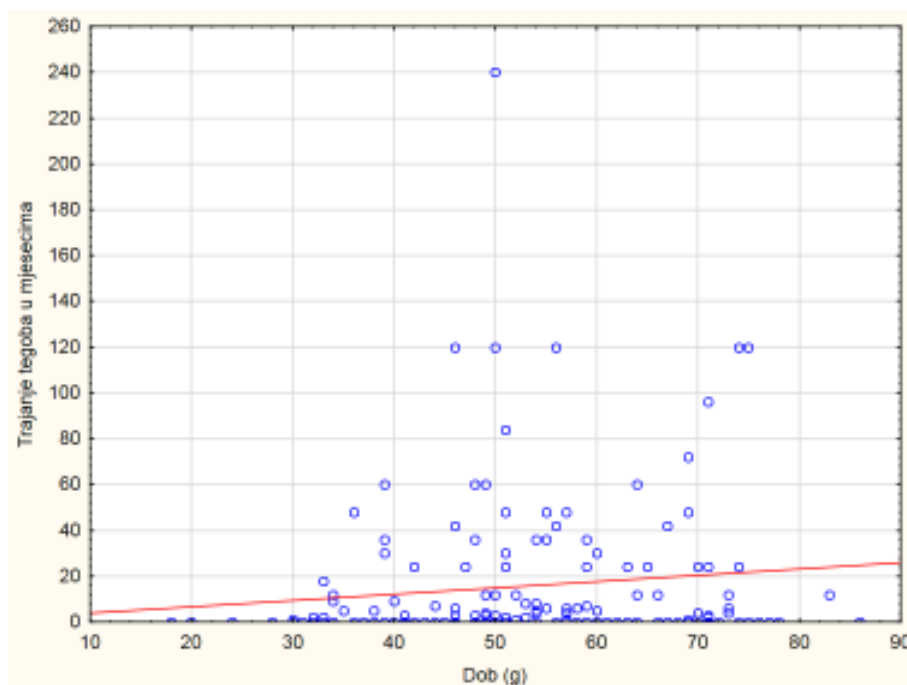
Tablica 3. Karakteristike ispitanika kontrolne i SKK skupine prema indeksu tjelesne mase (kg/m^2)

Razlike u indeksu tjelesne mase među skupinama (Tablica 3) bile su statistički značajne (značajno veći srednji ITM u skupini SKK; $p < 0,001$), dok razlike po spolu nisu bile statistički značajne ($p = 0,914$; Studentov t-test u oba slučaja).

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	-	78	-	-	-	-	-	-	-	-
SKK	29,1	87	1,0	240,0	38,5	20,9	37,3	5,0	12,0	36,0
Ukupno	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablica 4. Trajanje tegoba u SKK skupini izraženo u mjesecima te odgovarajuće karakteristike

Trajanje tegoba (Tablica 4) nije uspoređivano među skupinama, dok razlike po spolu unutar skupine SKK nisu bile statistički značajne ($p = 0,715$; Studentov t-test). Trajanje tegoba bilo je statistički blago i granično značajno ($r = 0,145$; $p = 0,063$; Spearmanova korelacija) povezano s dobi ispitanika (Slika 3).



Slika 3. Korelacija dobi ispitanika i trajanja tegoba

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	16,8	75	13,9	19,5	1,3	16,5	17,1	16,0	16,7	17,8
SKK	17,8	80	15,5	21,8	1,4	17,5	18,1	16,6	17,8	18,8
Ukupno	17,3	155	13,9	21,8	1,4	17,1	17,6	16,3	17,2	18,3

Tablica 5. Deskriptivne vrijednosti za opseg ručnog zgloba (u cm) u kontrolnoj i SKK skupini.

Razlike u opsegu ručnoga zgloba među skupinama (Tablica 5) bile su statistički značajne (značajno veći srednji opseg u skupini SKK; $p < 0,001$), kao što je bio i slučaj sa spolom ($p < 0,001$; Studentov t-test u oba slučaja). Sa srednjim opsegom zgloba od 15,6 cm ($SD = 1,14$ cm), žene su u prosjeku imali manje zglobove od muškaraca ($16,7 \pm 1,13$ cm).

5.2. Simptomi i pretrage

Četiri tablice (6-9) koje slijede na ovoj i sljedećim stranicama prikazuju ishode provokacijskih testova (Hoffmann-Tinelov i Phalenov znak), ljestvicu težine bolesti (Hi-Ob-Db), te prisutnost/odsutnost boli. Korištena ljestvica opisana je ranije u poglavlju o metodologiji. S obzirom da u kontrolnoj skupini niti jedna od navedenih varijabli nije bila prisutna, neće se provoditi usporedba među skupinama, a statistički testovi koji se spominju u tekstu odnose se na usporedbu unutar skupine SKK.

	Skupina	Ne	Da	Ukupno
N	K	78	0	78
%		100,00%	0,00%	
N	SKK	25	63	88
%		28,41%	71,59%	
Ukupno		103	63	166

Tablica 6. Prisutnost pozitivnog Hoffmann-Tinel znaka u kontrolnoj i SKK skupini ispitanika

	Skupina	Ne	Da	Ukupno
N	K	78	0	78
%		100,00%	0,00%	
N	SKK	38	50	88
%		43,18%	56,82%	
Ukupno		116	50	166

Tablica 7. Prisutnost pozitivnog Phalenovog znaka u kontrolnoj i SKK skupini ispitanika

	Skupina	0	1	2	3	4	5	Ukupno
N	K	78	0	0	0	0	0	78
%		100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
N	SKK	0	4	45	9	30	0	88
%		0,00%	4,55%	51,14%	10,23%	34,09%	0,00%	
Ukupno		78	4	45	9	30	0	166

Tablica 8. Raspodjela ispitanika obje skupine prema HiObDb skali

	Skupina	ne	da	Ukupno
N	K	78	0	78
%		100,00%	0,00%	
N	SKK	43	44	87
%		49,43%	50,57%	
Ukupno		121	44	165

Tablica 9. Prisutnost boli u ispitanika

Razlike po spolu ispitanika nisu bile značajne niti za jedan od četiriju parametara promatranih u gornjim tablicama. Rezultati ispitivanja razlika Mann Whitneyevim U testom su $p=0,915$ (Tinelov znak), $p=0,657$ (Phalenov znak), $0,872$ (Hi-Ob-Db) i $0,399$ (bol).

Slični rezultati nađeni su i za povezanost gornjih parametara s dobi ispitanika, što je ispitivano Kruskal-Wallisovom ANOVA-om. Vrijednosti su iznosile $p=0,176$ (Tinelov znak), $p=0,602$ (Phalenov znak), $0,061$ (Hi-Ob-Db) i $0,394$ (bol). S obzirom na statistički granično značajnu povezanost dobi s intenzitetom simptoma mjerenim ljestvicom Hi-Ob-Db, ti podaci su prikazani i u Tablici 10. Vidljivo je povećanje srednje vrijednosti i medijana dobi u osoba s jače izraženim simptomima.

Hi-Ob-Db	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
Svi ispitanici										
0	50,2	78	18,0	86,0	15,8	46,6	53,8	38,0	49,0	62,0
1	46,5	4	34,0	57,0	9,5	31,3	61,7	40,0	47,5	53,0
2	51,7	45	30,0	83,0	12,1	48,0	55,3	46,0	50,0	57,0
3	57,9	9	34,0	73,0	12,9	47,9	67,8	50,0	56,0	71,0
4	57,6	30	33,0	74,0	11,4	53,3	61,9	52,0	57,5	69,0
Skupina K										
0	50,2	78	18,0	86,0	15,8	46,6	53,8	38,0	49,0	62,0
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skupina SKK										
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	46,5	4	34,0	57,0	9,5	31,3	61,7	40,0	47,5	53,0
2	51,7	45	30,0	83,0	12,1	48,0	55,3	46,0	50,0	57,0
3	57,9	9	34,0	73,0	12,9	47,9	67,8	50,0	56,0	71,0
4	57,6	30	33,0	74,0	11,4	53,3	61,9	52,0	57,5	69,0

Tablica 10. Dob ispitanika (god.) - Prema vrijednosti parametra Hi-Ob-Db

Sve četiri promatrane varijable bile su statistički značajno ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis ANOVA) povezane s trajanjem simptoma u mjesecima pa su vrijednosti prikazane u tablicama koje slijede (Tablice 11-14).

Tinel	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
Svi ispitanici										
ne	4,6	102	0,0	120,0	15,1	1,6	7,6	0,0	0,0	0,0
da	33,3	62	1,0	240,0	41,9	22,7	44,0	5,0	24,0	48,0
Skupina K										
ne	0,0	78	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
da	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skupina SKK										
ne	19,5	24	2,0	120,0	26,3	8,4	30,7	3,5	12,0	24,0
da	33,3	62	1,0	240,0	41,9	22,7	44,0	5,0	24,0	48,0

Tablica 11. Trajanje tegoba (mj.) - Prema prisutnosti Tinelovog znaka

Phalen	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
Svi ispitanici										
ne	10,5	115	0,0	240,0	31,4	4,8	16,3	0,0	0,0	4,0
da	27,0	49	1,0	120,0	29,0	18,6	35,3	6,0	12,0	36,0
Skupina K										
ne	0,0	78	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
da	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skupina SKK										
ne	32,8	37	1,0	240,0	48,7	16,6	49,0	4,0	12,0	42,0
da	27,0	49	1,0	120,0	29,0	18,6	35,3	6,0	12,0	36,0

Tablica 12. Trajanje tegoba (mj.) - Prema vrijednosti Phalenovog znaka

Hi-Ob-Db	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
Svi ispitanici										
0	0,0	78	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	15,3	4	4,0	42,0	18,0	-13,3	43,8	5,0	7,5	25,5
2	27,4	45	1,0	240,0	42,3	14,7	40,2	5,0	12,0	30,0
3	42,3	9	2,0	120,0	47,8	5,6	79,1	4,0	24,0	60,0
4	30,6	28	1,0	120,0	31,0	18,6	42,6	5,5	24,0	45,0
Skupina K										
0	0,0	78	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skupina SKK										
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	15,3	4	4,0	42,0	18,0	-13,3	43,8	5,0	7,5	25,5
2	27,4	45	1,0	240,0	42,3	14,7	40,2	5,0	12,0	30,0
3	42,3	9	2,0	120,0	47,8	5,6	79,1	4,0	24,0	60,0
4	30,6	28	1,0	120,0	31,0	18,6	42,6	5,5	24,0	45,0

Tablica 13. Trajanje tegoba (mj.) - Prema vrijednosti parametra Hi-Ob-Db

Bol	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
Svi ispitanici										
ne	7,7	121	0,0	120,0	17,2	4,7	10,8	0,0	0,0	6,0
da	36,4	44	1,0	240,0	48,3	21,7	51,1	4,5	12,0	48,0
Skupina K										
ne	0,0	78	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
da	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skupina SKK										
ne	21,8	43	1,0	120,0	23,0	14,7	28,9	5,0	12,0	30,0
da	36,4	44	1,0	240,0	48,3	21,7	51,1	4,5	12,0	48,0

Tablica 14. Trajanje tegoba (mj.) - Prema boli

Također, uočena je i povezanost indeksa tjelesne mase za vrijednosti Tinelovog znaka ($p=0,040$), i parametra Hi-Ob-Db ($p<0,001$), ali ne i za bol ($p=0,215$) ili Phalenov znak

($p=0,081$). Tablice s vrijednostima dvaju parametara kod kojih je uočena statistička značajnost slijede (Tablice 15 i 16).

Tinel	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
Svi ispitanici										
ne	27,1	103	18,6	40,9	4,6	26,2	28,0	23,4	26,8	29,8
da	29,1	61	20,4	42,2	5,2	27,8	30,5	25,3	29,0	32,2
Skupina K										
ne	26,1	78	18,6	35,5	4,1	25,2	27,1	22,7	25,7	29,0
da	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skupina SKK										
ne	30,1	25	20,0	40,9	4,9	28,1	32,1	26,8	29,6	32,4
da	29,1	61	20,4	42,2	5,2	27,8	30,5	25,3	29,0	32,2

Tablica 15. ITM (kg/m^2) - Prema vrijednosti Tinelovog znaka

Hi-Ob-Db	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
Svi ispitanici										
0	26,1	78	18,6	35,5	4,1	25,2	27,1	22,7	25,7	29,0
1	26,9	4	21,6	31,4	4,2	20,3	33,6	23,8	27,4	30,0
2	29,7	45	20,0	42,2	5,9	27,9	31,5	25,6	28,7	33,1
3	31,6	9	25,1	37,8	4,1	28,5	34,8	30,5	31,6	32,4
4	28,7	29	21,0	37,5	4,0	27,2	30,2	25,6	29,0	31,3
Skupina K										
0	26,1	78	18,6	35,5	4,1	25,2	27,1	22,7	25,7	29,0
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skupina SKK										
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	26,9	4	21,6	31,4	4,2	20,3	33,6	23,8	27,4	30,0
2	29,7	45	20,0	42,2	5,9	27,9	31,5	25,6	28,7	33,1
3	31,6	9	25,1	37,8	4,1	28,5	34,8	30,5	31,6	32,4
4	28,7	29	21,0	37,5	4,0	27,2	30,2	25,6	29,0	31,3

Tablica 16. ITM (kg/m^2) - Prema vrijednosti parametra Hi-Ob-Db

	Skupina	0	1	2	3	4	5	Ukupno
N	K	78	0	0	0	0	0	78
%		100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
N	SKK	7	3	11	31	33	0	85
%		8,24%	3,53%	12,94%	36,47%	38,82%	0,00%	
Ukupno		85	3	11	31	33	0	163

Tablica 17. Nalaz EMNG – raspodjela prema težini nalaza (vidjeti 4.2.2)

Gornja tablica (17) prikazuje rezultate pretrage EMNG-om. Razlike u vrijednostima nalaza EMNG nisu bile statistički značajno povezane sa spolom ispitanika ($p=0,358$; Mann-Whitneyev U test), ali je uočena statistički značajna korelacija s dobi ($p=0,023$), trajanjem tegoba ($p<0,001$) i indeksom tjelesne mase ($p<0,001$; Kruskal-Wallis ANOVA za sve testove). Vrijednosti ovih varijabli prema nalazu EMNG-a prikazane su u tablicama koje slijede (18-20). Očekivano, uzimajući u obzir određene ograde u tumačenju rezultata (mali broj ispitanika u pojedinim skupinama i variranje vrijednosti između kategorija), može se zaključiti da su starije osobe, s većim indeksom tjelesne mase i duljim trajanjem simptoma imale lošiji nalaz EMNG od osoba suprotnih karakteristika.

EMNG	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
Svi ispitanici										
0	50,4	85	18,0	86,0	15,8	47,0	53,8	38,0	50,0	62,0
1	53,3	3	34,0	67,0	17,2	10,6	96,1	34,0	59,0	67,0
2	52,1	11	38,0	66,0	7,6	47,0	57,2	47,0	51,0	58,0
3	49,9	31	33,0	83,0	12,4	45,3	54,4	39,0	49,0	55,0
4	59,2	33	30,0	74,0	11,1	55,3	63,2	52,0	57,0	70,0
Skupina K										
0	50,2	78	18,0	86,0	15,8	46,6	53,8	38,0	49,0	62,0
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skupina SKK										
0	52,9	7	32,0	73,0	16,2	37,9	67,8	34,0	51,0	71,0
1	53,3	3	34,0	67,0	17,2	10,6	96,1	34,0	59,0	67,0
2	52,1	11	38,0	66,0	7,6	47,0	57,2	47,0	51,0	58,0
3	49,9	31	33,0	83,0	12,4	45,3	54,4	39,0	49,0	55,0
4	59,2	33	30,0	74,0	11,1	55,3	63,2	52,0	57,0	70,0

Tablica 18. Dob (god.) - Prema vrijednosti nalaza EMNG

EMNG	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
Svi ispitanici										
0	26,1	85	18,6	35,5	4,1	25,2	27,0	22,5	25,6	29,0
1	28,4	3	25,3	32,0	3,4	20,1	36,8	25,3	28,0	32,0
2	28,0	10	20,4	35,2	4,5	24,7	31,2	26,0	27,9	30,5
3	29,2	31	20,9	42,2	6,0	27,0	31,4	24,8	27,7	32,4
4	31,0	33	24,3	40,9	4,3	29,5	32,5	28,1	30,9	32,8
Skupina K										
0	26,1	78	18,6	35,5	4,1	25,2	27,1	22,7	25,7	29,0
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skupina SKK										
0	25,4	7	20,0	33,6	4,9	20,9	30,0	21,6	24,6	30,5
1	28,4	3	25,3	32,0	3,4	20,1	36,8	25,3	28,0	32,0
2	28,0	10	20,4	35,2	4,5	24,7	31,2	26,0	27,9	30,5
3	29,2	31	20,9	42,2	6,0	27,0	31,4	24,8	27,7	32,4
4	31,0	33	24,3	40,9	4,3	29,5	32,5	28,1	30,9	32,8

Tablica 19. ITM (kg/m^2) - Prema vrijednosti nalaza EMNG

EMNG	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
Svi ispitanici										
0	1,1	85	0,0	36,0	5,3	-0,0	2,2	0,0	0,0	0,0
1	20,3	3	7,0	42,0	18,9	-26,7	67,4	7,0	12,0	42,0
2	13,4	11	5,0	36,0	10,3	6,4	20,3	5,0	12,0	24,0
3	37,2	31	1,0	240,0	51,8	18,2	56,2	6,0	12,0	48,0
4	30,1	32	1,0	120,0	34,3	17,7	42,4	4,0	24,0	48,0
Skupina K										
0	0,0	78	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skupina SKK										
0	13,4	7	2,0	36,0	14,0	0,5	26,4	2,0	9,0	30,0
1	20,3	3	7,0	42,0	18,9	-26,7	67,4	7,0	12,0	42,0
2	13,4	11	5,0	36,0	10,3	6,4	20,3	5,0	12,0	24,0
3	37,2	31	1,0	240,0	51,8	18,2	56,2	6,0	12,0	48,0
4	30,1	32	1,0	120,0	34,3	17,7	42,4	4,0	24,0	48,0

Tablica 20. Trajanje tegoba (mj.) - Prema vrijednosti nalaza EMNG

5.3. Parametri koji se odnose na n. medianus

U ovom dijelu teksta prikazat će se vrijednosti varijabli koje se odnose na sam n. medianus, odnosno mjere dobivene analizom MŽ ultrazvučnim prikazom. Zbog odstupanja distribucija varijabli od normalne razdiobe, analize će se provesti neparametrijskim testovima.

Četiri tablice koje slijede (21-24) prikazuju površinu poprečnog presjeka n. medianusa u dvije ispitivane skupine. Redom su prikazane vrijednosti presjeka proksimalno – na ulazu u KK, u sredini kanala, distalno – na izlazu iz KK i u podlaktici (eng. *forearm* - FA), 10-12 cm proksimalno od ručnog zgloba. U svim slučajevima, ispitanici sa sindromom karpalnoga kanala imali su statistički značajno veću površinu poprečnog presjeka živca u usporedbi s kontrolnom skupinom ($p < 0,001$; Mann-Whitneyev U test u svim slučajevima). Posljednje dvije tablice (25, 26) prikazuju vrijednosti IOM, tj. aritmetičke sredine CSA na ulazu i izlazu iz KK, te WFR, tj. omjer CSA na ulazu u KK i CSA u podlaktici, 10-ak cm proksimalno od ručnog zgloba. Razlike između dvaju skupina i za ove parametre bile su statistički značajne ($p < 0,001$; Mann-Whitneyev U test).

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	8,0	78	5,0	11,0	1,4	7,7	8,3	7,0	8,0	9,0
SKK	15,5	88	6,0	34,0	5,1	14,4	16,6	12,0	14,0	17,5
Ukupno	12,0	166	5,0	34,0	5,4	11,2	12,8	8,0	10,0	14,0

Tablica 21. Deskriptivne vrijednosti za CSA na ulazu u kanal (mm^2)

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	7,8	78	5,0	12,0	1,5	7,5	8,2	7,0	8,0	9,0
SKK	11,6	88	6,0	31,0	4,5	10,6	12,5	9,0	11,0	13,0
Ukupno	9,8	166	5,0	31,0	3,9	9,2	10,4	7,0	9,0	11,0

Tablica 22. Deskriptivne vrijednosti za CSA sredini kanala (mm^2)

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	8,4	78	5,0	12,0	1,6	8,1	8,8	7,0	8,0	10,0
SKK	15,4	88	7,0	34,0	5,1	14,3	16,4	11,0	15,0	18,0
Ukupno	12,1	166	5,0	34,0	5,2	11,3	12,9	8,0	10,5	15,0

Tablica 23. Deskriptivne vrijednosti za CSA na izlazu iz kanala (mm²)

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	5,7	78	4,0	8,0	0,8	5,5	5,9	5,0	6,0	6,0
SKK	6,5	88	4,0	11,0	1,4	6,2	6,8	6,0	6,0	7,0
Ukupno	6,1	166	4,0	11,0	1,2	6,0	6,3	5,0	6,0	7,0

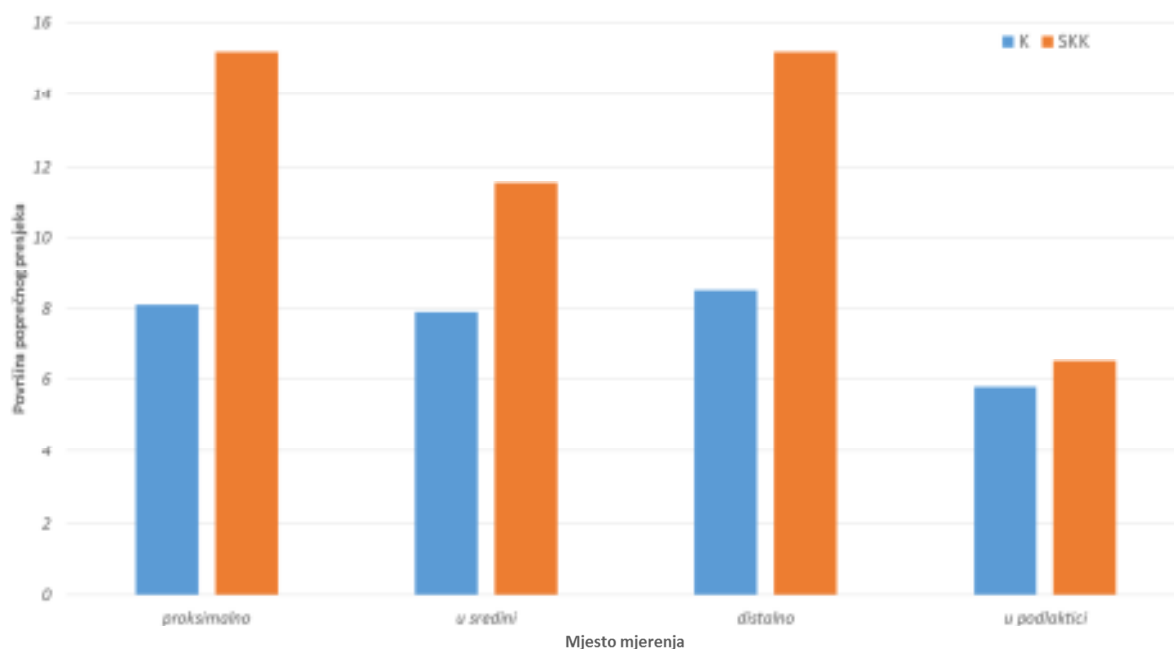
Tablica 24. Deskriptivne vrijednosti za CSA u podlaktici (mm²)

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	8,24	78	5,50	11,00	1,26	7,95	8,52	7,50	8,00	9,00
SKK	15,43	88	7,50	29,00	3,86	14,61	16,25	12,75	14,75	17,50
Ukupno	12,05	166	5,50	29,00	4,64	11,34	12,76	8,50	11,00	15,00

Tablica 25. Deskriptivne vrijednosti za prosječni transkarpalni CSA (IOM) (mm²)

Tablica 1 – WFR										
	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	1,42	78	0,86	2,20	0,26	1,36	1,48	1,20	1,40	1,60
SKK	2,41	88	1,20	4,25	0,71	2,26	2,56	1,85	2,37	2,67
Ukupno	1,95	166	0,86	4,25	0,74	1,83	2,06	1,40	1,67	2,40

Tablica 26. Deskriptivne vrijednosti za WFR - omjer površine presjeka na ulazu u karpalni kanal i u podlaktici.



Slika 4. Usporedba površine poprečnog presjeka n. medianusa između dvije promatrane skupine

Sljedeće tri tablice (27-29) prikazuju opseg n. medianusa mjenoga na tri mjesta – proksimalno, u sredini kanala i distalno. Kao i u slučaju površine poprečnog presjeka živca, i vrijednosti opsega razlikovale su se statistički značajno između dvije skupine ($p < 0,001$; Mann-Whitneyev U test u svim slučajevima, Slika 5).

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	13,4	78	10,6	17,4	1,5	13,0	13,7	12,3	13,3	14,2
SKK	18,1	88	12,5	27,5	2,8	17,5	18,7	16,3	17,3	19,5
Ukupno	15,9	166	10,6	27,5	3,3	15,4	16,4	13,3	15,6	17,4

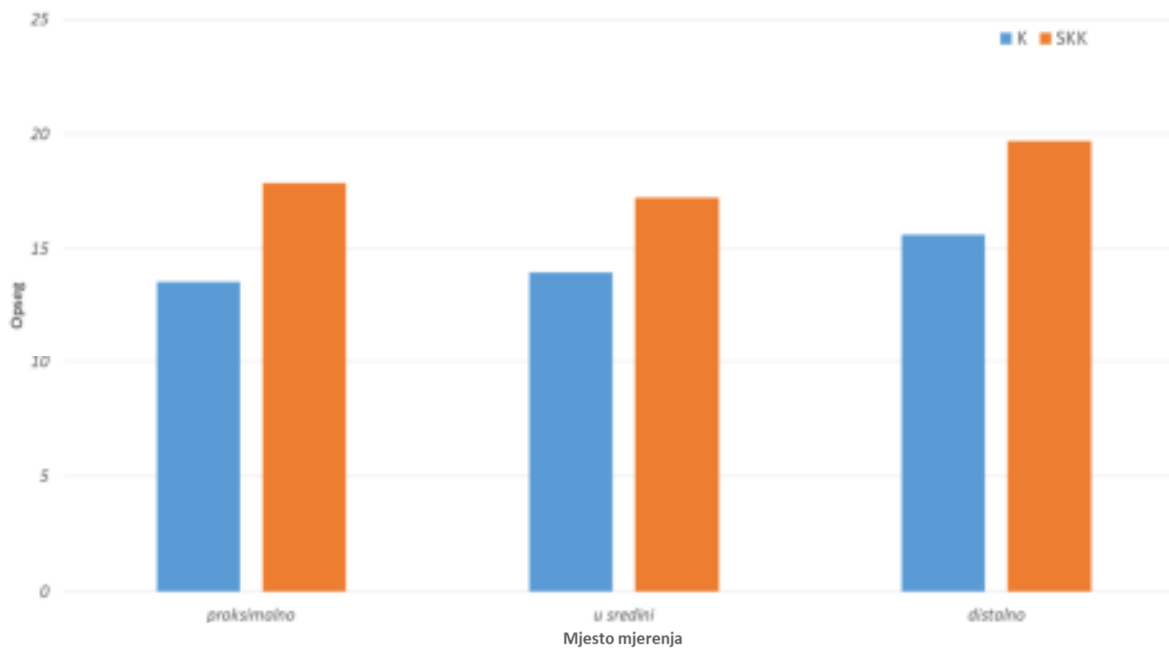
Tablica 27. Opseg proksimalno (mm)

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	13,8	78	9,6	20,6	1,9	13,4	14,3	12,3	13,8	14,9
SKK	17,3	88	11,9	31,2	3,8	16,5	18,1	14,6	16,5	19,7
Ukupno	15,7	166	9,6	31,2	3,5	15,1	16,2	13,5	14,9	17,2

Tablica 28. Opseg u sredini kanala (mm)

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	15,5	78	12,0	23,2	2,2	15,1	16,0	14,0	15,0	16,7
SKK	19,7	88	10,4	28,2	3,4	19,0	20,4	17,6	19,6	22,2
Ukupno	17,7	166	10,4	28,2	3,5	17,2	18,3	14,6	17,3	20,1

Tablica 29. Opseg distalno (mm)



Slika 5. Usporedba opsega n. medianusa između dvije promatrane skupine

Tablice koje slijede (30-33) pokazuju vrijednosti preostalih parametara promatranih u istraživanju. Razlike među skupinama bile su visoko statistički značajne ($p < 0,001$) za parametre PBRF i OFR, dok je značajnost bila manje izražena za FR ($p = 0,014$), te odsutna za parametar IOR ($p = 0,503$; Mann-Whitneyev test u svom slučajevima).

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	3,50	78	1,22	6,45	1,13	3,24	3,75	2,70	3,50	4,13
SKK	4,10	88	0,88	9,00	1,59	3,76	4,43	3,14	3,90	4,86
Ukupno	3,82	166	0,88	9,00	1,42	3,60	4,03	2,86	3,68	4,59

Tablica 30. FR (omjer stješnjenja živca)

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	3,70	78	2,50	5,00	0,55	3,58	3,83	3,30	3,70	4,10
SKK	4,51	87	2,00	6,40	0,78	4,34	4,67	4,10	4,60	5,00
Ukupno	4,13	165	2,00	6,40	0,79	4,01	4,25	3,60	4,10	4,60

Tablica 31. PBFR (mm)

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	0,97	78	0,67	1,43	0,20	0,93	1,02	0,82	1,00	1,11
SKK	1,11	88	0,40	3,40	0,55	0,99	1,23	0,79	1,00	1,22
Ukupno	1,05	166	0,40	3,40	0,43	0,98	1,11	0,80	1,00	1,17

Tablica 32. IOR

	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
K	1,49	78	1,00	2,20	0,28	1,42	1,55	1,29	1,41	1,67
SKK	2,41	88	0,78	4,33	0,80	2,25	2,58	1,83	2,25	3,00
Ukupno	1,98	166	0,78	4,33	0,77	1,86	2,10	1,40	1,79	2,29

Tablica 33. OFR

Sljedeće četiri tablice (34-37) prikazuju razlike promatranih parametara n. medianusa prema osnovnim demografskim parametrima, a to su spol, dob, indeks tjelesne mase i trajanje tegoba. Kao što je vidljivo iz tablica, dob ispitanika nije bila statistički značajno povezana niti s jednim od promatranih parametara. Suprotno, ITM i trajanje tegoba statistički značajno i pozitivno su korelirali s gotovo svim parametrima (Spearmanova korelacija u svim slučajevima). Konačno, spol je statistički značajno bio povezan samo s dva parametra – CSA-FA i WFR (Mann-Whitneyev U test). Napomena: u tablicama su vrijednosti CSA izražene u mm², opsezi i PBRF u mm, a preostale vrijednosti su bez mjernih jedinica.

Parametar	Srednja vrijednost		Medijan		p
	ž	m	ž	m	
CSA-PR	11,9	12,1	11,0	10,0	0,697
CSA-MID	9,4	10,8	9,0	9,0	0,076
CSA-DIST	11,9	12,6	11,0	10,0	0,536
CSA-FA	5,9	6,7	6,0	6,0	<0,001
IOM	11,9	12,4	11,0	10,0	0,786
O-PR	15,8	16,1	16,0	15,4	0,873
O-MID	15,3	16,5	14,7	15,1	0,243
O-DIST	17,6	18,1	17,3	17,4	0,523
FR-MID	3,8	3,8	3,7	3,6	0,809
PBRF	4,1	4,2	4,0	4,3	0,190
WFR	2,0	1,8	1,8	1,5	0,024
IOR	1,1	1,0	1,0	0,9	0,144
OFR	2,0	1,9	1,8	1,7	0,173

Tablica 34. Razlike prema spolu - Parametri koji se odnose na n. medianus

Parametar	Srednja vrijednost	
	R	p
CSA-PR	0,114	0,145
CSA-MID	0,058	0,461
CSA-DIST	0,083	0,285
CSA-FA	-0,005	0,948
IOM	0,111	0,155
O-PR	0,061	0,435
O-MID	0,044	0,576
O-DIST	0,057	0,466
FR-MID	-0,030	0,702
PBRF	0,114	0,146
WFR	0,135	0,084
IOR	0,039	0,614
OFR	0,098	0,207

Tablica 35. Korelacija s dobi - Parametri koji se odnose na n. medianus

Parametar	Srednja vrijednost	
	R	p
CSA-PR	0,350	<0,001
CSA-MID	0,144	0,065
CSA-DIST	0,285	<0,001
CSA-FA	0,279	<0,001
IOM	0,349	<0,001
O-PR	0,354	<0,001
O-MID	0,320	<0,001
O-DIST	0,308	<0,001
FR-MID	0,311	<0,001
PBRF	0,251	0,001
WFR	0,240	0,002
IOR	0,079	0,313
OFR	0,162	0,038

Tablica 36. Korelacija s indeksom tjelesne mase - Parametri koji se odnose na n. medianus

Parametar	Srednja vrijednost	
	R	p
CSA-PR	0,762	<0,001
CSA-MID	0,503	<0,001
CSA-DIST	0,714	<0,001
CSA-FA	0,260	0,001
IOM	0,794	<0,001
O-PR	0,726	<0,001
O-MID	0,481	<0,001
O-DIST	0,590	<0,001
FR-MID	0,153	0,050
PBRF	0,550	<0,001
WFR	0,705	<0,001
IOR	0,012	0,879
OFR	0,640	<0,001

Tablica 37. Korelacija s trajanjem tegoba - Parametri koji se odnose na n. medianus

5.4. Regresijska analiza

Kako je opisano u hipotezi i ciljevima rada, metoda jednostavne i multivarijatne regresijske analize primijenit će se kako bi se ocijenila prediktivna vrijednost pojedinih varijabli za potvrdu dijagnoze sindroma karpalnoga kanala (Tablica 38).

Najmanje 4 parametra iz prethodne tablice pokazuju izvrsnu prediktivnu vrijednost s područjem ispod ROC krivulje većim od 0,9. Kako bi se ispitala mogućnost da se ova površina poveća dalje, ispitano je više regresijskih modela, korištenjem „stepwise“ pristupa. Iako se ovakvim pristupom dobivaju modeli s većim područjem ispod krivulje (do >0,98), modeli su znatno kompliciraniji te time teži za kliničku primjenu. Donja tablica (39) i grafikon (Slika 6) ilustriraju jedan od takvih modela UDICTS-a. Formula modela u donjem slučaju je:

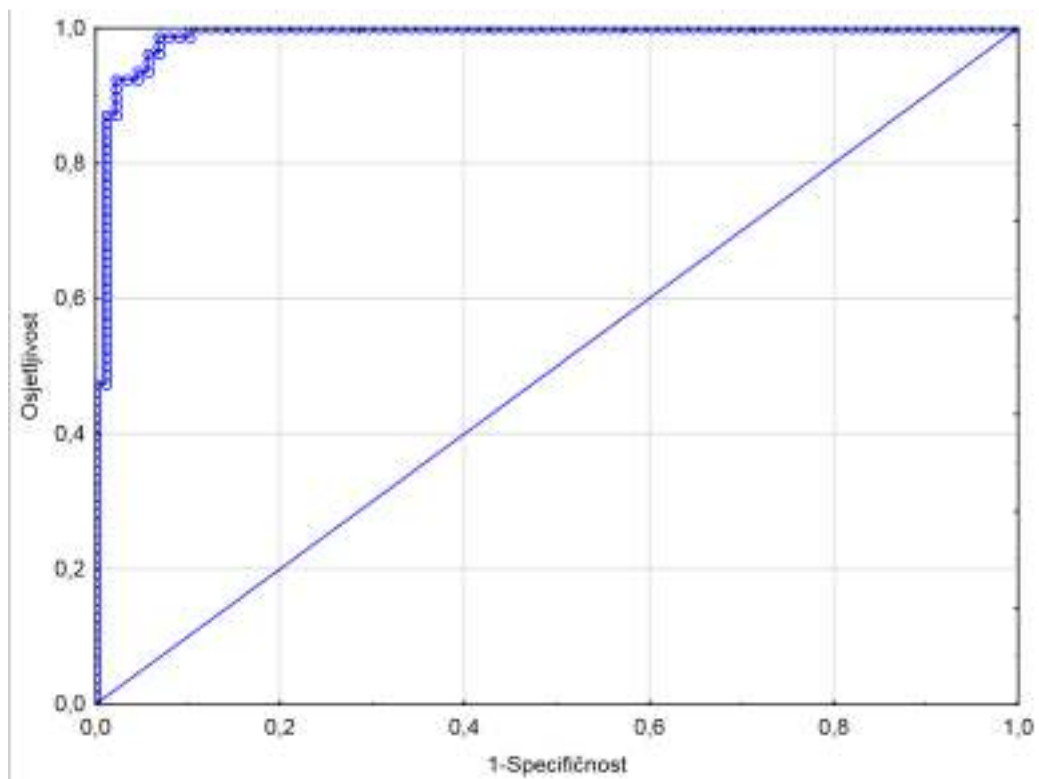
$$P = -22,49 + 0,717 * O-PR + 4,58 * OFR + 1,032 * CSA-PR - 0,425 * O-DIST$$

Parametar	AUC	Osjetljivost	Specifičnost	Cut off	OR	b*	R ²	H-L**	p
Dob	0,575	80,7	42,3	45	1,02 (0,997-1,043)	-0,923 + 0,020 * x	0,96	0,029	0,099
ITM	0,689	46,0	88,5	30,1	1,171 (1,086-1,262)	-4,26 + 0,157 * x	8,37	0,316	<0,001
Opseg ručnog zgloba	0,687	58,7	68,0	17,3	1,753 (1,343-2,289)	-9,63 + 0,561 * x	8,99	0,241	<0,001
Površina n. medianusa									
Proksimalno	0,969	89,8	96,2	10	3,655 (2,356-5,671)	-13,31 + 1,296 * x	69,9	0,707	<0,001
u sredini kanala	0,824	67,0	85,9	9	1,911 (1,532 - 2,384)	-5,78 + 0,648 * x	27,9	0,786	<0,001
Distalno	0,934	84,1	88,5	10	2,430 (1,811 - 3,261)	-9,33 + 0,888 * x	55,3	0,381	<0,001
FA	0,672	79,5	43,6	5	2,028 (1,429 - 2,878)	-4,17 + 0,700 * x	8,6	0,482	<0,001
Opseg n. medianusa									
Proksimalno	0,958	90,9	91,0	15,4	4,130 (2,671 - 6,388)	-21,64 + 1,418 * x	62,6	0,986	<0,001
u sredini kanala	0,809	69,3	80,8	15,2	1,677 (1,397 - 2,013)	-7,72 + 0,517 * x	23,7	0,849	<0,001
Distalno	0,853	78,4	85,9	17,4	1,645 (1,410 - 1,918)	-8,54 + 0,497 * x	29,6	0,257	<0,001
FR-MID	0,611	44,3	75,6	4,1	1,381 (1,088 - 1,753)	-1,101 + 0,323 * x	2,9	0,253	0,011
PBRF	0,823	73,6	80,8	4,1	6,080 (3,275 - 11,288)	-7,30 + 1,805 * x	21,7	0,111	<0,001
WFR	0,928	78,4	94,9	1,8	187,8 (36,7 - 960,0)	-9,09 + 5,235 * x	52,4	0,674	<0,001
IOM	0,984	89,7	100,0	11	5,001 (2,732 - 9,184)	-16,95 + 1,611 * x	78,7	0,817	<0,001
IOR	0,530	35,2	84,6	1,1	2,390 (0,994 - 5,745)	-0,779 + 0,871 * x	1,6	<0,001	0,501
OFR	0,879	76,1	87,2	1,8	37,31 (11,64 - 119,49)	-6,44 + 3,619 * x	38,2	0,886	<0,001

Tablica 38. ROC analiza potencijalnih prediktora SKK

Parametar	OR	-95% IP	+95IP	p	AUC
O-PR	2,048	0,933	4,493	0,066	0,989
OFR	97,79	7,039	1358,470	0,001	
CSA-PR	2,806	1,335	5,897	0,002	
O-DIST	0,654	0,438	0,975	0,022	

Tablica 39. ROC analiza potencijalnih prediktora SKK



Slika 6 – ROC krivulja modela prikazanog u gornjoj tablici

6. RASPRAVA

Ultrazvuk postupno postaje sastavni dio dijagnostičke obrade u području neuromuskularnih bolesti, a njegova je vrijednost i upotrebljivost potvrđena kroz brojne radove publicirane prethodnih 20-ak godina. Spomenute studije predlažu različite ultrazvučne parametre i analiziraju njihove dijagnostičke karakteristike. Kako bi neurosonografija našla rutinsku praktičnu primjenu, sonografičar mora odabrati koji će ultrazvučni parametar/parametre mjeriti, kao i raspolagati referentnim vrijednostima za dotični parametar. Broj evaluiranih parametara i naknadni izračun kod složenih parametara izravno utječe na trajanje same pretrage te je nužno postići ravnotežu između dijagnostičke preciznosti i vremenskih zahtjeva protokola ultrazvučnoga pregleda.

Dodatna vrijednost upotrebe ultrazvuka u potvrdi SKK pokazana je u studiji Padua i suradnika [146], gdje je upotreba ultrazvuka uz EDX u 77 pacijenata sa nejasnom kliničkom slikom mononeuropatije odnosno nesuglasjem iste s neurofiziološkim podacima rezultirala dodatnom potvrdom pretpostavljene dijagnoze u polovine pacijenata, a pružila je dodatne informacije koje su utjecale na daljnji tijek liječenja u četvrtini slučajeva. U oba slučaja se radilo o vizualizaciji mjesta stešnjenja živca na odgovarajućim anatomskim lokacijama odnosno detekciji tumora ili cista. Kako su u naše istraživanje bili uključeni isključivo pacijenti u kojih je klinička dijagnoza SKK bila jasna, ultrazvukom nisu uočene tumorske niti cistične promjene MŽ ili okolnih tkiva.

Također u prilog korisnosti UZV u SKK govore radovi Aseem i sur. te Borire i sur. o ultrazvučnim nalazima u pacijenata s urednim vrijednostima elektrodijagnostičkih pretraga [147, 148].

Važnost ovoga je u tome što usprkos podacima o odličnoj osjetljivosti i specifičnosti elektrodijagnostičkih metoda, radovi navode oko 15% lažno negativnih nalaza u simptomatskih pacijenata [68].

Iako dizajn ovog istraživanja nije koristio konsekutivni način uključivanja pacijenata u SKK skupinu, konačni omjer ženskih i muških ispitanika u SKK i K skupini odgovara ranije navedenom omjeru u incidenciji 2 : 1 [10, 11].

Udio (62.5%) bilateralno simptomatskih pacijenata u SKK skupini odgovara učestalosti bilateralnog SKK u literaturi – 59-87% [50, 149].

U literaturi se za Phalenov znak u SKK navode osjetljivosti u rasponu od 42 do 89% i specifičnosti 54 do 98% , a za perkusijski test (Hoffmann-Tinel) vrijednosti osjetljivosti i specifičnosti u literaturi kreću se od 38 do 100% odnosno u rasponu od 55 do 100% [150]. Velike varijacije u publiciranim vrijednostima moguća su posljedica nehomogenosti ispitivanih skupina pacijenata, razlika u stupnju uznapredovalosti SKK, metodama izvođenja navedenih provokacijskih testova i drugim čimbenicima [150]. Smatra se kako je, primjerice, osjetljivost navedenih provokacijskih testova manja pri dugotrajnom SKK kada je već došlo do atrofije i smanjene podražljivosti živčanih vlakana [151]

Sustavni pregled MacDermid i suradnika, koji je analizirao 60 objavljenih studija, kako je prethodno navedeno u Uvodu (1.4.2.2), procjenjuje osjetljivost i specifičnost Phalenovog znaka na 68% odnosno 73%, a osjetljivost i specifičnost Hoffman-Tinelova znaka na 50% i 77% [58]. U našem je istraživanju osjetljivost Phalenovog testa bila 56.8%, a Hoffmann-Tinelovog testa 71.6%, što je u skladu s ranije navedenim publiciranim vrijednostima. Obzirom na dizajn studije

(ispitanici s pozitivnim provokacijskim testovima nisu mogli biti uključeni u kontrolnu skupinu), nije bilo moguće pouzdano odrediti specifičnost ovih testova.

Metaanaliza Shiri i suradnika [152] pokazala je da su prekomjerna tjelesna težina i pretilost rizični čimbenici za razvoj SKK. Rezultati našeg istraživanja također pokazuju kako postoji statistički značajna razlika u BMI između kontrolne i simptomatske skupine te da je srednji BMI u SKK skupini statistički značajno veći ($p < 0.001$). Nadalje, uočena je i korelacija indeksa tjelesne mase i kliničkog stupnja težine SKK mjerenog HiObDb skalom, što dodatno ukazuje na moguću povezanost ovih parametara. Iako nisu u cijelosti poznati patofiziološki mehanizmi kojima povećana tjelesna masa povećava rizik za razvoj SKK, smatra se kako isto može biti posljedica veće količine masnog tkiva u karpalnom tunelu što povećava intrakarpalni tlak [28, 35]. Drugo moguće objašnjenje uobziruje debljinu kao jednu od sastavnica metaboličkog sindroma kod kojega odlaganje masnoća u živcu, glikacija ekstracelularnih proteina, mitohondrijska disfunkcija i oksidativni stres rezultiraju razvojem periferne neuropatije. Potonja čini živac osjetljivijim na kompresiju u karpalnom tunelu [153]. Shvaćanje debljine kao komponente metaboličkoga sindroma, s druge strane predstavlja moguću prisutnost ometajuće varijable, no ova je metodološka poteškoća [35] u našoj studiji izbjegnuta neuključivanjem pacijenata sa dijabetesom. Konačno, svi ispitivani ultrazvučni parametri izuzev IOR i CSA u sredini kanala značajno su korelirali s ITM.

Budući da je poznato da je dulje trajanje tegoba u SKK povezano i s lošijom prognozom – progresijom tegoba [154], očekivano je u rezultatima utvrđena i korelacija svih UZV parametara (osim IOR) s duljinom trajanja tegoba. Studija Chen i suradnika također je pokazala navedenu korelaciju [155]. Pri duljem trajanju bolesti, u okviru razvoja aksonalnoga oštećenja MŽ,

sonografski uvećana CSA objašnjena je prisutnošću endoneuralnoga edema i fibroze [156]. Obzirom na navedeno, UZV pregled upotrebom odabranih parametara mogao bi biti koristan u kliničkom praćenju SKK.

U ovom istraživanju analizirano je ukupno 14 različitih ultrazvučnih parametara. Nakon pregleda dostupne literature u trenutku pisanja disertacije, utvrđeno je kako se radi o studiji s najvećim brojem istodobno uspoređenih ultrazvučnih parametara do sada. Objavljene metaanalize i sustavni pregledi o upotrebi UZV u potvrdi SKK nisu se bavili usporedbom parametara, vjerojatno uslijed neujednačene zastupljenosti pojedinih parametara po studijama, varijacija u korištenim referentnim vrijednostima te različitosti u metodologiji analiziranih studija [26, 90, 96, 110, 111].

Rezultati ove studije pokazuju kako od jednostavnih parametara (koji uključuju mjerenje na jednoj razini), najbolja se dijagnostička preciznost postiže upotrebom poprečnog presjeka MŽ na ulazu u KK (CSA-I). Ovi su podaci u skladu s prethodnim studijama koje su analizirale različite ultrazvučne parametre u pacijenata sa SKK [105, 157-160]. Sličan AUC, osjetljivost i specifičnost pokazao je i opseg MŽ na istoj razini. Kako se radi o veličini koja je usko povezana s površinom presjeka, pogotovo uzevši u obzir da je na ovoj anatomskej razini MŽ uglavnom pravilnoga (obično ovalnoga) oblika, ovakav je rezultat očekivan.

Zanimljivo je da je površina poprečnog presjeka na izlazu iz KK (CSA-O) također pokazala dobra dijagnostička svojstva kao jednostavni, „izolirani“, parametar, što je tek nedavno objavljeno u dvije studije [161, 162]. Granične vrijednosti za CSA-I i CSA-O prema studiji Palliwal i sur. (10mm² i 11mm²) bile su slične onima koje su izračunate u ovom istraživanju (10mm² i

10mm²), dok su Csillik i koautori kao optimalne izračunali nešto više granične vrijednosti (12.6mm² i 13.2mm²). Obje navedene studije su kao uključni kriterij za pacijente s SKK imale elektrofiziološku potvrdu SKK, čime se djelomično može objasniti razlika u graničnim vrijednostima.

Nadalje, zamijećeno je kako, prilikom analize na razini ruku gotovo polovina svih simptomatskih ruku (64 od 143) ima CSA-O barem malo veći od CSA-I (i veći ili jednak graničnoj vrijednosti za CSA-O od 10mm²), dok 18,7% od njih (12% svih simptomatskih ruku) ima vrijednost CSA-I jednaku ili manju od granične vrijednosti. Slično je zamijećeno u studijama Wong et al., Palliwal et al., Csillik et al te u jednom pacijentu u studiji Therimadasamyja [158, 161-163].

Točna patofiziološka ili patoanatomska podloga, kao niti kliničke implikacije ovog, potencijalno izdvojenoga sonografskog tipa SKK nisu za sada poznati te zahtijevaju daljnje istraživanje. Jedno od objašnjenja u gore navedenim studijama [161, 162] je da je lokacija maksimalnog uvećanja MŽ (pre- ili post-tunelarno) ovisna o točnoj lokaciji kompresije u samom tunelu, pa u skladu s tim – ukoliko je mjesto kompresije bliže izlazu iz KK, tada će MŽ biti značajnije uvećan post-tunelarno, dok će u suprotnom maksimalno uvećanje biti na ulazu u KK.

Jednostavni (ne-regresijski) izvedeni parametri kao što su WFR, IOR, OFR i IOM sastavljeni su od dvije mjere CSA (na dvije različite razine) i relativno se lako izračunaju. Analiza ovih parametara u našem uzorku ukazuje da IOM (s graničnom vrijednosti od 11mm²) ima najveći AUC te najveću specifičnost od svih drugih evaluiranih ne-regresijskih parametara, pri čemu navedene karakteristike za WFR i OFR (vrijednosti za IOR zbog nesignifikantnosti nisu izračunate) nisu bolje u usporedbi s CSA-I.

Također, granična vrijednost WFR od 1.8 veća je od vrijednosti objavljenih u studiji Hobson-Webb et al. gdje je navedena granična vrijednost od 1.4 [107]. Usporedbom podataka iz studije Hobson-Webb i sur. s podacima našeg uzorka, može se zaključiti kako je opisana razlika moguća posljedica uočljivo viših vrijednosti za CSA u podlaktici kontrolne skupine (A: $5.7 \pm 0.8 \text{ mm}^2$; H-W: $9.8 \pm 2.4 \text{ mm}^2$), budući da razlika u srednjoj vrijednosti CSA-FA u SKK skupina nije bitno različita između dviju studija (A: $6.5 \pm 1.4 \text{ mm}^2$; H-W: $6.9 \pm 1.6 \text{ mm}^2$). Nalaz nižih vrijednosti CSA-FA SKK skupine u komparaciji s istom vrijednosti za kontrolnu skupinu naveden je kao jedno od iznenađujućih nalaza tog istraživanja te nije potvrđeno u našem uzorku. U ranijem radu Cartwrighta i suradnika o referentnim vrijednostima za FA CSA navedena je vrijednost od 7.5 mm^2 (SD 1.6 mm^2) što je nešto bliže vrijednostima u ovoj studiji [106]. Razlika u WFR se dodatno može objasniti i većim uzorkom u našem istraživanju kao i sastavu kontrolne skupine koja omjerom muških i ženskih ispitanika odgovara simptomatskoj. Iako se radi o parametru koji bi očekivano bio precizan u potvrdi SKK jer uključuje i „kontrolnu“ vrijednost CSA-FA (na mjestu gdje MŽ nije kompromitiran), u literaturi postoje značajne varijacije za graničnu vrijednost ovog parametra (do 2.0 u Visser et al. i Csillik et al) te je potrebna dodatna evaluacija ovog parametra na većim uzorcima [161, 164].

Dobre dijagnostičke karakteristike koje je u ovoj studiji pokazao prosječni „transkarpalni“ presjek - IOM - nisu potpuno neočekivane, budući da se radi o parametru koji je uveden kako bi uobzirio vrijednosti i CSA-I i CSA-O. U uzorku populacije kakav je promatran u ovoj studiji, gdje je nađeno da su pre- i post-tunelarna uvećanja medijanog živca gotovo podjednako raspodijeljena, ovaj složeni parametar obuhvaća oba tipa te je zbog toga robusniji parametar od pojedinačnog CSA-I ili CSA-O. Cijena blagog povećanja kompleksnosti ultrazvučnog

dijagnostičkog modela uslijed potrebe za mjerenjem CSA MŽ na dvije razine (u usporedbi s samo jednom razinom kod CSA-I), može biti opravdana budući da rezultira visokom istovremenom specifičnošću i osjetljivošću.

Sličan je parametar prosječnog CSA MŽ u karpalnom tunelu prethodno naveden u studiji Nakamichi i Tachibana 2002. koji, za razliku od ovog istraživanja, uz CSA-I i CSA-O, u izračun ove vrijednosti također uključuje i CSA u sredini tunela (odgovara CSA-M u ovoj studiji) [94]. Autori su također uočili porast osjetljivosti u komparaciji s mjerama na bilo kojoj pojedinačnoj razini. Uz marginalno veću graničnu vrijednost u njihovoj studiji (0.12mm²), navedeni je prosječni CSA rezultirao izvrsnom specifičnošću (97%), slično kao i (IOM) u našoj studiji, dok je osjetljivost niža u usporedbi s IOM (67% vs 90%).

Nedavno je u studiji Fu i suradnika analizirana vrijednost omjera CSA-I i CSA-O (IOR, *inlet-to-outlet ratio*) u dijagnozi CTS-a i utvrđeno je da se korištenjem granične vrijednosti od 1.3 dobije visoka vrijednost specifičnosti i osjetljivosti [108]. Slično tomu, druga je studija pokazala korelaciju inlet-outlet omjera i težine sindroma karpalnoga tunela [165]. U suprotnosti s navedenim studijama, u ovom istraživanju nije nađena značajnija razlika između skupine pacijenata i kontrolne skupine u vrijednosti IOR. Prosječna vrijednost IOR i medijan IOR za SKK skupinu (1.1 odnosno 1), uz razliku od kontrolne skupine samo po većoj standardnoj devijaciji u SKK skupini, možda ocrta dihotomiju lokacije maksimalnoga uvećanja MŽ i podjednaku prevalenciju oba tipa. Nadalje, moglo bi se pretpostaviti da IOR može imati zapravo opseg referentnih vrijednosti, pri čemu bi uredne vrijednosti IOR težile broju 1.

Razlike između spomenutih studija koje su pokazale odličnu vrijednost IOR i ovog istraživanja mogu se možda djelomično objasniti razlikom u ključnim kriterijima za simptomatsku skupinu – obje navedene studije su uključile pacijente kojima je elektrodijagnostičkim metodama potvrđen SKK, dok su u ovom istraživanju referentni standard bili klinički kriteriji za dijagnozu SKK. Od značaja može također biti i razlika u populacijama iz kojih je analiziran uzorak (azijska nasuprot europske).

Spomenuti problem odabira referentnoga standarda prožima dostupnu literaturu o evaluaciji ultrazvučnih dijagnostičkih parametara i njihovih karakteristika. Dok pojedine studije za uključivanje simptomatskih ispitanika s SKK uvjetuju patološkim nalazom EDX kao referentnim standardom, druge se oslanjaju samo na klinički nalaz. U sustavnom pregledu Roll i sur. uključene su 23 studije koje su koristile EDX kao referentni standard, no naglašeno je kako NCS daje lažno negativni nalaz i do 20% slučajeva te je nužan oprez u ocjeni rezultata takvih studija [90]. Stoga je u našoj studiji kao zlatni standard za dijagnozu SKK korištena klinička slika.

Kako je i ranije navedeno, upotrebom ekstenzivnih i različitih regresijskih metoda, nismo našli značajnije dijagnostički nadmoćniji složeni indeks sastavljen od ultrazvučnih parametara, koji bi opravdao bitno duže vrijeme potrebno za ultrazvučni pregled i naknadno izračunavanje indeksa, u komparaciji s jednostavnijim modelima. Konkretno, model UDICTS-a naveden u Rezultatima podrazumijeva mjerenje 4 veličine na 2 lokacije uz množenje s 4 koeficijenta, u usporedbi sa mjerenjem samo CSA-I i CSA-O te izračunom aritmetičke sredine istih – tj. IOM-a.

Treba naglasiti kako je u ovom istraživanju niska dodatna vrijednost istodobne upotrebe većeg broja ultrazvučnih mjera u obliku složenog indeksa posljedica vrlo visokih vrijednosti AUC za

pojedinačne parametre dobivenih u studiji, što izravno ograničava mogućnost značajnijeg unaprijeđenja. Slična vrijednost AUC za CSA-I (0.93) dobivena je prethodno u meta-analizi ultrazvučnih parametara u dijagnostici SKK [111]. Kako su neka od ranijih istraživanja na drugim populacijama rezultirala nižim AUC za promatrane parametre, od značaja bi bilo utvrditi koliku bi dijagnostičku prednost u takvim slučajevima ponudio sličan model UDICTS-a - indeksa temeljenog na regresiji.

Uzimajući u obzir varijacije u lokaciji maksimalnog uvećanja MŽ, u protokolu neuromuskularne sonografije za potvrdu sindroma karpalnoga tunela predlažemo mjerenje CSA-I i CSA-O radi kalkulacije IOM. Budući da na istraživanom uzorku IOM, uz dobru osjetljivost bilježi i izvrsnu specifičnost (100%), smatramo kako je upravo on optimalan ultrazvučni parametar za upotrebu u potvrdi SKK.

Treba spomenuti kako je prema iskustvu autora, a što je u skladu i s navodima u literaturi, površinu presjeka MŽ na izlazu iz tunela često relativno teško prikazati i izmjeriti [159, 161]. Navedeno je posljedica lošije rezolucije i kontrasta slike zbog dubljeg smještaja živca, kao i blizine ramifikacije MŽ distalnom rubu poprečne sveze dlana.

Napominjemo i kako je uz analizu podataka „po pacijentu“, kako je prikazano u Rezultatima, prethodno, na nešto manjem uzorku kontrolne skupine, učinjena i analiza „po rukama“. Odabir bilo kojega od ova dva pristupa ima svoje prednosti i mane, pri čemu se u slučaju odabira „po pacijentu“ gubi značajan dio uzorka za analizu, dok kod pristupa „po rukama“ postoji opasnost izračuna manjih p vrijednosti (također i standardnih grešaka, kao i intervala pouzdanosti), no što zaista jesu [141, 166]. Ipak, upotrebom pristupa u kojemu se ruke promatraju kao neovisni

uzorak, kao i korištenjem tzv. *mixed models* pristupa, ROC analize su pokazale približno iste AUC uz i identičan poredak parametara s najboljim vrijednostima AUC, ali i zadržanu statističku značajnost modela za svaki parametar [167].

Statističkom analizom potvrđena je hipoteza da će regresijskim metodama izvedeni indeks - UDICTS, odnosno složeni parametar imati bolje dijagnostičke karakteristike u komparaciji s drugim analiziranim ultrazvučnim parametrima u potvrdi SKK.

7. ZAKLJUČCI

1. Od jednostavnih parametara koji se baziraju na jednoj mjernoj razini, **površina poprečnog presjeka na ulazu u karpalni tunel (CSA-I)** ima dobre dijagnostičke karakteristike – AUC, osjetljivost i specifičnost (0.969, 89.8% i 96,2%; $p < 0.001$) uz cut-off vrijednost od 10mm^2 .
2. Gotovo polovina (45%) pacijenata ima najveće uvećanje medijanog živca na izlazu iz karpalnoga tunela te je površina **poprečnog presjeka na izlazu iz karpalnoga tunela (CSA-O)** pokazala također dobre dijagnostičke karakteristike (0.934, 84.1% i 88.5%; $p < 0.001$) uz cut-off vrijednost od 10mm^2 .
3. **Prosječna transkarpalna površina presjeka (IOM)** (prema formuli $(\text{CSA-I} + \text{CSA-O})/2$); cut-off 11mm^2) u komparaciji s CSA-I nudi bolji AUC (0.984, $p < 0.001$), bolju specifičnost (100%) i podjednaku osjetljivost, uz veću robusnost, minimalno veću kompleksnost mjerenja i vremena izračuna parametra.
4. Regresijskom analizom izračunati indeks – UDICTS - na našem uzorku nudi marginalno bolje dijagnostičke karakteristike (AUC 0.989).
5. Osjetno veća kompleksnost izračuna UDICTS-a usprkos boljim dijagnostičkim karakteristikama čini transkarpalnu površinu presjeka MŽ – **IOM - optimalnim ultrazvučnim parametrom** za primjenu u potvrdi SKK u rutinskoj kliničkoj praksi.

8. SAŽETAK

UVOD: Kao komplementarna metoda u evaluaciji sindroma karpalnoga kanala (SKK) u kliničkoj primjeni sve je zastupljenija procjena medijanog živca ultrazvukom (UZV). Unatoč brojnim dosadašnjim istraživanjima s ciljem pronalaska optimalnog UZV parametra, do sada nije istraživana mogućnost konstrukcije parametra veće složenosti koji bi imao bolja dijagnostička svojstva. Cilj ovog istraživanja je utvrditi pruža li kompleksni indeks značajnu dijagnostičku prednost u usporedbi s jednostavnijim parametrima.

METODE: U studiju je uključeno 88 pacijenata s SKK te 78 kontrolnih ispitanika. Svi pacijenti podvrgnuti su kliničkom pregledu, neurofiziološkom testiranju te ultrazvučnom pregledu. U sklopu UZV pregleda, medijani živac je mjereno na četiri anatomske razine. Iz pojedinačnih mjera izvedeni su dvokomponentni parametri. Regresijskom analizom izračunat je i multikomponentni indeks te su upotrebom ROC krivulja i vrijednosti AUC za sve parametre procijenjena njihova dijagnostička svojstva.

REZULTATI: Između jednostavnih ultrazvučnih parametara CSA-I, CIR-I i CSA-O su imali najbolji AUC (0.969, 0.958 i 0.934; $p < 0.001$), osjetljivost (89,8%, 90,9% i 84,1%; $p < 0.001$) i specifičnost (96,2%, 91% i 88,5%; $p < 0.001$). Analiza dvokomponentnih parametara rezultirala je najvećim AUC-om za IOM (0.984; $p < 0.001$) s dobrom osjetljivošću i odličnom specifičnošću (100%, $p < 0.001$). Kompleksni indeks utemeljen na regresijskim metodama imao je marginalno veći AUC (0.989; $p < 0.001$) u usporedbi s prethodno spomenutim parametrima.

ZAKLJUČAK: Prosječna transkarpalna površina presjeka (IOM) jednostavan je i pouzdan parametar u potvrdi SKK. Složeni multikomponentni indeks utemeljen na regresijskim metodama (UDICTS) pružio je još bolje dijagnostičke karakteristike u komparaciji s IOM u našem uzorku. Zbog kompleksnosti izračuna UDICTS je vremenski zahtjevan, čineći time IOM optimalnim parametrom za potvrdu sindroma karpalnoga kanala.

9. SUMMARY

Novel ultrasound diagnostic index in confirmation of carpal tunnel syndrome

Dražen Ažman

INTRODUCTION: Ultrasound (US) is becoming an increasingly widespread complementary method in evaluation of carpal tunnel syndrome (CTS) in a routine clinical practice. Although a large number of studies have been done in order to find an optimal US parameter, to our knowledge, a possibility of constructing a complex US parameter with potentially improved diagnostic value has not yet been addressed. The aim of this research was to construct such a parameter and to compare it to previously used US parameters to assess its potential diagnostical advantage.

METHODS AND PATIENTS: Eighty eight patients with CTS and 78 asymptomatic participants were enrolled in the study. All participants went through clinical, neurophysiologic and ultrasound examination. During US examination, median nerve (MN) was measured on 4 anatomical levels. Two-level parameters were derived from individual measures. Also, a multicomponent index was constructed via regression analysis and diagnostical values of all US parameters were calculated by using ROC curves and AUC values.

RESULTS: Among the simple US parameters CSA-I, CIR-I and CSA-O had the best AUCs (0.969, 0.958 i 0.934; $p < 0.001$), sensitivity (89,8%, 90,9% i 84,1%; $p < 0.001$) and specificity (96,2%, 91% i 88,5%; $p < 0.001$). Analysis of two-level parameters resulted in highest AUC for IOM (0.984; $p < 0.001$) with very good sensitivity and excellent specificity (100%, $p < 0.001$). Complex, regression-based ultrasound index yielded marginally higher AUC (0.989; $p < 0.001$) compared to previously mentioned parameters.

CONCLUSION: Mean transcarpal CSA (IOM) is a simple and a reliable parameter in confirmation of CTS. Complex multicomponent regression-based index (UDICTS) provided in our sample even better diagnostical characteristics compared to IOM. However, it is overly complicated to acquire and time-consuming, thus making the IOM an optimal US parameter in routine CTS confirmation.

10. POPIS LITERATURE

1. Pećina M, Krmpotić-Nemanić J. Kanalikularni sindromi. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1987.
2. Paget J. Lectures on surgical pathology. Philadelphia: Lindsay & Blakiston; 1854.
3. Putnam J. A series of cases of paresthesias, mainly of the hand, or periodic recurrence, and possibly of vaso-motor origin. *Arch Med.* 1880;4:147–62.
4. Hunt JR. Occupational neuritis of the thenar branches of the median nerve: a well-defined type of atrophy of the hand. *Trans Am Neurol Assoc.* 1909; 35:184.
5. Hunt JR. The thenar and hypothenar types of neural atrophy of the hand. *Am J Med Sci.* 1911; 141:224–41.
6. Hunt JR. The neural atrophy of the muscles of the hand, without sensory disturbances. *Rev Neurol Psych.* 1914;12:137–48.
7. Learmonth JR. The principle of decompression in the treatment of certain diseases of peripheral nerves. *Surg Clin North Am.* 1933;13:905–13.
8. Cannon BW, Love JG. Tardy median palsy; median neuritis; median thenar neuritis amenable to surgery. *Surgery.* 1946;20:210–6.
9. Gelfman R, Melton LJ, Yawn BP, Wollan PC, Amadio PC, Stevens JC. Long-term trends in carpal tunnel syndrome. *Neurology.* 2009 Jan 6;72(1):33–41.
10. Atroshi I, Englund M, Turkiewicz A, Tägil M, Petersson IF. Incidence of physician-diagnosed carpal tunnel syndrome in the general population. *Arch Intern Med.* 2011 May 23;171(10):943–4. doi: 10.1001/archinternmed.2011.203
11. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Onsteinn E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA.* 1999;282:153–8.
12. de Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Bokkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:373-6.
13. Stevens JC, Sun S, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. Carpal tunnel syndrome in Rochester, Minnesota, 1961 to 1980. *Mayo Clin Proc* 1988;38:134-8.

14. El Miedany Y, Ashour S, Youssef S, Mehanna A, Meky Fa. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: old tests-new concepts. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2008 ;75(4):451-7.
15. Gell N, Werner RA, Franzblau A, Ulin SS, Armstrong TJ. A longitudinal study of industrial and clerical workers: incidence of carpal tunnel syndrome and assessment of risk factors. *J Occup Rehabil*. 2005 Mar;15(1):47-55.
16. De Kesel R, Donceel P, De Smet L. Factors influencing return to work after surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Occup Med (Lond) [Internet]*. 2008 May;58(3):187–90.
17. Cheadle A, Franklin G, Wolfhagen C, Savarino J, Liu PY, Salley C et al. Factors influencing the duration of work-related disability: a population-based study of Washington State workers' compensation. *Am J Public Health*. 1994 Feb;84(2):190-6.
18. Rempel D, Dahlin L, Lundborg G. Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. *J Bone Joint Surg Am [Internet]*. 1999 Nov;81(11):1600–10.
19. Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.
20. Blausen.com staff. Medical gallery of Blausen Medical 2014. *WikiJournal of Medicine* 1 (2). doi:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436. [Pristupljeno 1.5.2017.] Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Carpal_tunnel_syndrome#/media/File:Carpal_Tunnel_Syndrome.png
21. Rempel DM, Diao E. Entrapment neuropathies: pathophysiology and pathogenesis. *J Electromyogr Kinesiol [Internet]*. 2004 Feb;14(1):71–5. doi:10.1016/j.jelekin.2003.09.009.
22. Nakamichi K, Tachibana S. Restricted motion of the median nerve in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br*. 1995 Aug;20(4):460-4
23. Valls-Solé J, Alvarez R, Nuñez M. Limited longitudinal sliding of the median nerve in patients with carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 1995 Jul;18(7):761-7.
24. Wilgis EF, Murphy R. The significance of longitudinal excursion in peripheral nerves. *Hand Clin*. 1986 Nov;2(4):761-6.
25. Okutsu I, Ninomiya S, Hamanaka I, Kuroshima N, Inanami H. Measurement of pressure in the carpal canal before and after endoscopic management of carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1989 Jun;71(5):679-83.

26. Beekman R, Visser LH. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a critical review of the literature [review]. *Muscle Nerve*. 2003;27:26-33.
27. Peer S, Bodner G, eds. *High-Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System*. 2nd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2008:71-122.
28. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2005 Oct;18(5):581-5.
29. Diao E, Shao F, Liebenberg E, Rempel D, Lotz JC. Carpal tunnel pressure alters median nerve function in a dose-dependent manner: a rabbit model for carpal tunnel syndrome. *J Orthop Res* [Internet]. 2005 Jan;23(1):218–23. doi: 10.1016/j.orthres.2004.05.014
30. Rempel D. An in vivo model for entrapment neuropathy due to repeated finger loading. *Proceedings of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, California*. 2001.
31. Keir PJ, Rempel DM. Pathomechanics of peripheral nerve loading. Evidence in carpal tunnel syndrome. *J Hand Ther* [Internet]. 2005;18(2):259–69. doi: 10.1197/j.jht.2005.02.001
32. Seradge H, Jia YC, Owens W. In vivo measurement of carpal tunnel pressure in the functioning hand. *J Hand Surg Am* [Internet]. 1995 Sep;20(5):855–9. doi: 10.1016/S0363-5023(05)80443-5
33. Weiss ND, Gordon L, Bloom T, So Y, Rempel DM. Position of the wrist associated with the lowest carpal-tunnel pressure: implications for splint design. *J Bone Joint Surg Am*. 1995 Nov;77(11):1695-9.
34. de Krom MC, Kester AD, Knipschild PG, Spaans F. Risk factors for carpal tunnel syndrome. *Am J Epidemiol*. 1990 Dec;132(6):1102-10.
35. Werner RA, Albers JW, Franzblau A, Armstrong TJ. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* [Internet]. 1994 Jun;17(6):632–6. doi: 10.1002/mus.880170610
36. Bland JDP. The relationship of obesity, age, and carpal tunnel syndrome: More complex than was thought? *Muscle and Nerve*. 2005;32(4):527–32. doi: 10.1002/mus.20408
37. Padua L, Aprile I, Caliandro P, Carboni T, Meloni A, Massi S et al. Symptoms and neurophysiological picture of carpal tunnel syndrome in pregnancy. *Clin Neurophysiol*. 2001 Oct;112(10):1946-51.
38. Albers JW, Brown MB, Sima AA, Greene DA. Frequency of median mononeuropathy in patients with mild diabetic neuropathy in the early diabetes intervention trial (EDIT). *Tolrestat Study Group For Edit (Early Diabetes Intervention Trial)*. *Muscle Nerve*. 1996

Feb;19(2):140-6.doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199602)19:2<140::AID-MUS3>3.0.CO;2-E

39. Shiri R. Hypothyroidism and carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Muscle Nerve*. 2014 Dec;50(6):879-83. doi: 10.1002/mus.24453. Epub 2014 Oct 30.
40. van Dijk MA, Reitsma JB, Fischer JC, Sanders GT. Indications for requesting laboratory tests for concurrent diseases in patients with carpal tunnel syndrome: a systematic review. *Clin Chem*. 2003 Sep;49(9):1437-44.
41. Herbison GJ, Teng C, Martin JH, Ditunno JF Jr. Carpal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. *Am J Phys Med*. 1973 Apr;52(2):68-74
42. Alford JW, Weiss AP, Akelman E. The familial incidence of carpal tunnel syndrome in patients with unilateral and bilateral disease. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2004 Aug;33(8):397-400.
43. Sestak I, Sapunar F, Cuzick J. Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results from the ATAC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):4961-5. doi: 10.1200/JCO.2009.22.0236. Epub 2009 Sep 14.
44. Werner RA, Gell N, Franzblau A, Armstrong TJ. Prolonged median sensory latency as a predictor of future carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2001 Nov;24(11):1462-7.
45. Armstrong T, Dale AM, Franzblau A, Evanoff BA. Risk factors for carpal tunnel syndrome and median neuropathy in a working population. *J Occup Environ Med*. 2008 Dec;50(12):1355-64. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181845fb1.
46. Thomsen JF, Gerr F, Atroshi I. Carpal tunnel syndrome and the use of computer mouse and keyboard: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Oct 6;9:134. doi: 10.1186/1471-2474-9-134.
47. Caliandro P, La Torre G, Aprile I, Pazzaglia C, Commodari I, Tonali P, Padua L. Distribution of paresthesias in Carpal Tunnel Syndrome reflects the degree of nerve damage at wrist. *Clin Neurophysiol*. 2006 Jan;117(1):228-31. Epub 2005 Dec 1. doi: 10.1016/j.clinph.2005.09.001
48. Bland JD, Rudolfer SM. Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom, 1991-2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Dec;74(12):1674-9.
49. Bodofsky EB, Greenberg WM, Wu KD. Median nerve compression at the wrist: is it ever unilateral? *Electromyogr Clin Neurophysiol [Internet]*. 2001 Dec;41(8):451-6.

50. Padua L, Padua R, Nazzaro M, Tonali P. Incidence of bilateral symptoms in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br* [Internet]. 1998 Oct;23(5):603–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9821602>
51. American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee. Practice parameter for carpal tunnel syndrome (Summary statement). *Neurology* [Internet]. 1993 Nov 1;43(11):2406–9.
52. Keith MW, Masear V, Chung K, Maupin K, Andary M, Amadio PC et al. Diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 Jun;17(6):389-96.
53. Giannini F, Cioni R, Mondelli M, Padua R, Gregori B, D'Amico et al. A new clinical scale of carpal tunnel syndrome: validation of the measurement and clinical-neurophysiological assessment. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:71-7.
54. Bland JD. Carpal Tunnel Syndrome. *BMJ* 2007; 335:343.
55. Spaans F. The Hoffmann-Tinel sign. In: Koehler PJ, Bruyn GW, Pearce JMS, editors. *Neurological Eponyms*. New York: Oxford University Press; 2000.
56. Hoffmann P. Weiteres über das Verhalten frisch regenerierter Nerven und über die Methode, den Erfolg einer Nervennaht frühzeitig zu beurteilen. *Medizinische Klinik* 1915;11:856–8.
57. Phalen GS. The carpal tunnel syndrome: seventeen years' experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands. *J Bone Joint Surg* 1966;48-A:211-228
58. MacDermid JC, Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *J Hand Ther* [Internet]. 2004;17(2):309–19.
59. Čerimagić D, Bilić E. Carpal tunnel syndrome. *Transl Neurosci* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2014 Mar 9];1(1):59–61. doi:10.2478/v10134-010-0001-3.
60. Paley D, McMurtry RY. Median nerve compression test in carpal tunnel syndrome diagnosis reproduces signs and symptoms in affected wrist. *Orthop Rev*. 1985;14:41–45
61. Ahn DS. Hand elevation : a new test for carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg*. 2001;46:120–124.
62. American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome (summary statement). *Muscle Nerve* 1999a; 22(Suppl. 8):S141–S3.

63. American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and needle electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1999b;22(Suppl. 8):S141–S67.
64. Chang MH, Wei SJ, Chiang HL, Wang HM, Hsieh PF, Huang SY. Comparison of motor conduction techniques in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2002;58:1603–7.
65. Carroll G. Comparison of median and radial sensory latencies in the electrophysiological diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;68:101–6.
66. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *Br J Gen Pract.* 2003 Feb;53(487):149-50
67. Kothari MJ. Carpal tunnel syndrome: Treatment and prognosis. In: UpToDate, Shefner JM (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 22, 2017.)
68. Jablecki, C. K., Andary, M. T., Floeter, M. K., Miller, R. G., Quartly, C. A., Vennix, M. J., et al. (2002). Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 58(11), 1589-92.
69. Kleopa KA. In the Clinic. Carpal Tunnel Syndrome. *Ann Intern Med.* 2015 Sep 1;163(5):ITC1. doi: 10.7326/AITC201509010.
70. Jarvik JG, Yuen E, Kliot M. Diagnosis of carpal tunnel syndrome: electrodiagnostic and MR imaging evaluation. *Neuroimaging Clin N Am [Internet].* 2004 Feb;14(1):93–102, viii. doi:10.1016/j.nic.2004.02.002.
71. Jarvik JG, Yuen E, Haynor DR, Bradley CM, Fulton-Kehoe D, Smith-Weller T, et al. MR nerve imaging in a prospective cohort of patients with suspected carpal tunnel syndrome. *Neurology [Internet].* 2002 Jun 11;58(11):1597–602. doi:10.1212/WNL.58.11.1597.
72. Koltzenburg M, Bendszus M. Imaging of peripheral nerve lesions. *Curr Opin Neurol.* 2004;17(5):621–6.
73. Stoll G, Bendszus M, Perez J, Pham M. Magnetic resonance imaging of the peripheral nervous system. *J Neurol.* 2009;256(7):1043–51
74. Kollmer J, Bendszus M, Pham M. MR Neurography: Diagnostic Imaging in the PNS. *Clin. Neuroradiol.* 2015; 25(Suppl 2):283–9. doi:10.1007/s00062-015-0412-0.

75. Stoll G, Jander S, Myers RR. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. *J Peripher Nerv Syst*. 2002;7(1):13–27.
76. 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):171–7.
77. Kollmer J, Hund E, Hornung B, Hegenbart U, Schonland SO, Kimmich C, i sur. In vivo detection of nerve injury in familial amyloid polyneuropathy by magnetic resonance neurography. *Brain*. 2015;138(Pt. 3):549–62.
78. Baumer P, Pham M, Ruetters M, Heiland S, Heckel A, Radbruch A, i sur. Peripheral neuropathy: detection with diffusion-tensor imaging. *Radiology*. 2014;273(1):185–93.
79. Silvestri E, Martinoli C, Derchi LE, Bertolotto M, Chiaramondia M, Rosenberg I. Echotexture of peripheral nerves: correlation between US and histologic findings and criteria to differentiate tendons. *Radiology* [Internet]. 1995 Oct;197(1):291–6.
80. Walker FO, Cartwright MS, Wiesler ER, Caress J. Ultrasound of nerve and muscle. *Clinical Neurophysiology*. 2004 ;115(3):495-507.
81. Beekman R, Visser LH. High-resolution sonography of the peripheral nervous system -- a review of the literature. *European journal of neurology*. 2004 ;11(5):305-14.
82. Ažman D, Bošnjak J, Strineka M, Bene R, Budišić M, Lovrenčić-Huzjan A, i sur. Median nerve imaging using high-resolution ultrasound in healthy subjects. *Acta Clinica Croatica*. 2009. 48(3):265-9.
83. Cartwright MS, Baute V, Caress JB, Walker FO. Ultrahigh-frequency ultrasound of fascicles in the median nerve at the wrist. *Muscle Nerve* [Internet]. 2017 Feb 18; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214293>
84. Fornage B. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology*. 1988 ;167(1):179-182.
85. Solbiati L, De Pra L, Ierace T, Bellotti E, Derchi LE. High-resolution sonography of the recurrent laryngeal nerve: anatomic and pathologic considerations. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1985 Nov;145(5):989–93.
86. Buchberger W, Schön G, Strasser K, Jungwirth W. High-resolution ultrasonography of the carpal tunnel. *J Ultrasound Med*. 1991 Oct;10(10):531-7.

87. Buchberger W, Judmaier W, Birbamer G, Lener M, Schmidauer C. Carpal tunnel syndrome: diagnosis with high-resolution sonography. *American Journal of Roentgenology*. 1992 ;159(4):793–798.
88. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan. *Neurosonologija*. Zagreb: Školska knjiga; 2009.
89. Kele H, Verheggen R, Bitterman HJ, Reimers CD. The potential value of ultrasonography in the evaluation of carpal tunnel syndrome. *Neurology*. 2002;61:389–91.
90. Roll SC, Case-Smith J, Evans KD. Diagnostic Accuracy of Ultrasonography VS. Electromyography in Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review of Literature. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(10):1539–53. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2011.06.011.
91. Fowler JR, Maltenfort MG, Ilyas AM. Ultrasound as a first-line test in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Clin Orthop Relat Res [Internet]*. 2013 Mar [cited 2014 Mar 9];471(3):932–7.
92. Chen P, Maklad N, Redwine M, Zelitt D. Dynamic high-resolution sonography of the carpal tunnel. *American Journal of Roentgenology*. 1997 ;168(2):533–537.
93. Wong SM, Griffith JF, Hui a CF, Tang A, Wong KS. Discriminatory sonographic criteria for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum [Internet]*. 2002 Jul;46(7):1914–21.
94. Nakamichi K, Tachibana S. Ultrasonographic measurement of median nerve cross-sectional area in idiopathic carpal tunnel syndrome: Diagnostic accuracy. *Muscle & nerve*. 2002 ;26(6):798-803.
95. Altinok T, Baysal O, Karakas HM, Sigirci A, Alkan A, Kayhan A, et al. Ultrasonographic assessment of mild and moderate idiopathic carpal tunnel syndrome. *Clinical radiology*. 2004 ;59(10):916-25.
96. Seror P. Sonography and electrodiagnosis in carpal tunnel syndrome diagnosis, an analysis of the literature. *Eur J Radiol [Internet]*. 2008;67(1):146–52.
97. Filius A, Scheltens M, Bosch HG, Van Doorn PA, Stam HJ, Hovius SER, et al. Multidimensional ultrasound imaging of the wrist: Changes of shape and displacement of the median nerve and tendons in carpal tunnel syndrome. *J Orthop Res*. 2015;33(9):1332–40. doi:10.1002/jor.22909.

98. Claes F, Meulstee J, Claessen-Oude Luttikhuis TTM, Huygen PLM, Verhagen WIM. Usefulness of additional measurements of the median nerve with ultrasonography. *Neurol Sci* [Internet]. 2010 Dec;31(6):721–5. doi:10.1007/s10072-010-0258-9.
99. Kim HS, Joo SH, Han Z-A, Kim YW. The nerve/tunnel index: a new diagnostic standard for carpal tunnel syndrome using sonography: a pilot study. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2012 Jan;31(1):23–9.
100. Kim HS, Joo SH, Cho HK, Kim YW. Comparison of proximal and distal cross-sectional areas of the median nerve, carpal tunnel, and nerve/tunnel index in subjects with carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. Elsevier; 2013;94(11):2151–6. doi:10.1016/j.apmr.2013.05.008.
101. Mallouhi A, Püzl P, Püzl P, Trieb T, Piza H, Bodner G. Predictors of carpal tunnel syndrome: accuracy of gray-scale and color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2006 May;186(5):1240–5. doi:10.2214/AJR.04.1715.
102. Tagliafico A, Tagliafico G, Martinoli C. Nerve Density: A New Parameter to Evaluate Peripheral Nerve Pathology on Ultrasound. Preliminary Study. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2010 Oct;36(10):1588–93. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.009.
103. Miyamoto H, Halpern EJ, Kastlunger M, Gabl M, Arora R, Bellmann-Weiler R, et al. Carpal Tunnel Syndrome: Diagnosis by Means of Median Nerve Elasticity—Improved Diagnostic Accuracy of US with Sonoelastography. *Radiology* [Internet]. 2014 Feb;270(2):481–6.
104. Miyamoto H, Morizaki Y, Kashiyama T, Tanaka S. Grey-scale sonography and sonoelastography for diagnosing carpal tunnel syndrome. *World J Radiol* [Internet]. 2016;8(3):281.
105. Cartwright MS, Hobson-Webb LD, Boon AJ, Alter KE, Hunt CH, Flores VH, et al. Evidence-based guideline: neuromuscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* [Internet]. 2012 Aug;46(2):287–93.
106. Cartwright MS, Shin HW, Passmore L V, Walker FO. Ultrasonographic reference values for assessing the normal median nerve in adults. *J Neuroimaging* [Internet]. 2009 Jan;19(1):47–51. doi:10.1111/j.1552-6569.2008.00256.x.
107. Hobson-Webb LD, Massey JM, Juel VC, Sanders DB. The ultrasonographic wrist-to-forearm median nerve area ratio in carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* [Internet]. Elsevier; 2008 Jun;119(6):1353–7. doi:10.1016/j.clinph.2008.01.101.

108. Fu T, Cao M, Liu F, Zhu J, Ye D, Feng X, et al. Carpal tunnel syndrome assessment with ultrasonography: value of inlet-to-outlet median nerve area ratio in patients versus healthy volunteers. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(1):e0116777.
109. Klauser AS, Abd Ellah MMH, Halpern EJ, Siedentopf C, Auer T, Eberle G, et al. Sonographic cross-sectional area measurement in carpal tunnel syndrome patients: can delta and ratio calculations predict severity compared to nerve conduction studies? *Eur Radiol* [Internet]. 2015 Aug;25(8):2419–27.
110. Fowler JR, Gaughan JP, Ilyas AM. The sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2011;469(4):1089–94.
111. Tai T-W, Wu C-Y, Su F-C, Chern T-C, Jou I-M. Ultrasonography for diagnosing carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2012 Jul;38(7):1121–8.
112. Atroshi I, Gummesson C. Non-surgical treatment in carpal tunnel syndrome. *Lancet*. 2009 Sep 26;374(9695):1042-4.
113. Huisstede BM, Fridén J, Coert JH, Hoogvliet P, European HANDGUIDE Group. Carpal tunnel study syndrome: hand surgeons, hand therapists, and physical medicine and rehabilitation physicians agree on a multidisciplinary treatment guideline— results from the European HANDGUIDE Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 2253–63.
114. Page MJ, Massy-Westropp N, O'Connor D, Pitt V. Splinting for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD010003. doi: 10.1002/14651858.CD010003.
115. Lazovic M, Ilic-Stojanovic O, Kocic M, Zivkovic V, Hrkovic M, Radosavljevic N. Placebo-controlled investigation of low-level laser therapy to treat carpal tunnel syndrome. *Photomed Laser Surg* 2014; 32: 336–44.
116. Casale R, Damiani C, Maestri R, Wells CD. Pain and electrophysiological parameters are improved by combined 830-1064 high-intensity LASER in symptomatic carpal tunnel syndrome versus transcutaneous electrical nerve stimulation. A randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013; 49: 205–11
117. Tascioglu F, Degirmenci NA, Ozkan S, Mehmetoglu O. Low-level laser in the treatment of carpal tunnel syndrome: clinical, electrophysiological, and ultrasonographical evaluation. *Rheumatol Int* 2012; 32: 409–15.

118. Atroshi I, Flondell M, Hofer M, Ranstam J. Methylprednisolone injections for the carpal tunnel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2013; 159: 309–17
119. Makhoulouf T, Emil NS, Sibbitt WL Jr, Fields RA, Bankhurst AD. Outcomes and cost-effectiveness of carpal tunnel injections using sonographic needle guidance. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 849–58.
120. Conigliaro R, Drago V, Foster PS, Schievano C, Di Marzo V. Use of palmitoylethanolamide in the entrapment neuropathy of the median in the wrist. *Minerva Med* 2011; 102: 141–47
121. Yang CP, Wang NH, Li TC, et al. A randomized clinical trial of acupuncture versus oral steroids for carpal tunnel syndrome: a long-term follow-up. *J Pain* 2011; 12: 272–79.
122. Yao E, Gerritz PK, Henricson E, et al. Randomized controlled trial comparing acupuncture with placebo acupuncture for the treatment of carpal tunnel syndrome. *PM R* 2012; 4: 367–73.
123. Koca I, Boyaci A, Tutoglu A, Ucar M, Kocaturk O. Assessment of the effectiveness of interferential current therapy and TENS in the management of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled study. *Rheumatol Int* 2014; 34: 1639–45.
124. Muller M, Tsui D, Schnurr R, Biddulph-Deisroth L, Hard J, MacDermid JC. Effectiveness of hand therapy interventions in primary management of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *J Hand Ther.* 2004 Apr-Jun;17(2):210-28. doi:10.1197/j.jht.2004.02.009.
125. Kaplan SJ, Glickel SZ, Eaton RG. Predictive factors in the non-surgical treatment of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br.* 1990 Feb;15(1):106-8.
126. Atroshi I, Hofer M, Larsson GU, Ranstam J. Extended follow-up of a randomized clinical trial of open vs endoscopic release surgery for carpal tunnel syndrome. *JAMA* 2015; 314: 1399–401.
127. Sayegh ET, Strauch RJ. Open versus endoscopic carpal tunnel release: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473: 1120–32.
128. Michelotti B, Romanowsky D, Hauck RM. Prospective, randomized evaluation of endoscopic versus open carpal tunnel release in bilateral carpal tunnel syndrome: an interim analysis. *Ann Plast Surg* 2014; 73 (suppl 2): S157–60.
129. Aslani HR, Alizadeh K, Eajazi A, et al. Comparison of carpal tunnel release with three different techniques. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 965–68.

130. Elsharif M, Papanna M, Helm R. Long-term follow up outcome results of Knifelight carpal tunnel release and conventional open release following a departmental randomized controlled trial. A prospective study. *Pol Orthop Traumatol* 2014; 79: 67–70.
131. Tarallo M, Fino P, Sorvillo V, Parisi P, Scuderi N. Comparative analysis between minimal access versus traditional accesses in carpal tunnel syndrome: a perspective randomised study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014; 67: 237–43.
132. Li Z, Smith BP, Tuohy C, Smith TL, Andrew Koman L. Complex regional pain syndrome after hand surgery. *Hand Clin* 2010; 26: 281–89.
133. da Costa VV, de Oliveira SB, Fernandes Mdo C, Saraiva RÂ. Incidence of regional pain syndrome after carpal tunnel release. Is there a correlation with the anesthetic technique. *Rev Bras Anesthesiol* 2011; 61: 425–33.
134. Bland JD. Treatment of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2007 Aug;36(2):167-71. doi:10.1002/mus.20802.
135. Jarvik JG, Comstock BA, Kliot M, Turner JA, Chan L, Heagerty PJ, Hollingworth W, Kerrigan CL, Deyo RA. Surgery versus non-surgical therapy for carpal tunnel syndrome: a randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2009 Sep 26;374(9695):1074-81. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61517-8.
136. Andreu JL, Ly-Pen D, Millán I, de Blas G, Sánchez-Olaso A. Local injection versus surgery in carpal tunnel syndrome: neurophysiologic outcomes of a randomized clinical trial. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 1479–84.
137. Ly-Pen D, Andréu JL, Millán I, de Blas G, Sánchez-Olaso A. Comparison of surgical decompression and local steroid injection in the treatment of carpal tunnel syndrome: 2-year clinical results from a randomized trial. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1447–54.
138. Shi Q, MacDermid JC. Is surgical intervention more effective than non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome? A systematic review. *J Orthop Surg Res* 2011; 6: 17.
139. Caliandro P, Giannini F, Pazzaglia C, Aprile I, Minciotti I, Granata G, Tonali P, and Padua L. A new clinical scale to grade the impairment of median nerve in carpal tunnel syndrome. *Clinical neurophysiology* 2010 ;121(7): 1066-71.
140. Padua L, LoMonaco M, Gregori B, Valente EM, Padua R, Tonali P. Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome hands. *Acta Neurol Scand [Internet]*. 1997 Oct 29;96(4):211–7.

141. Padua L, Pasqualetti P, Rosenbaum R. One patient, two carpal tunnels: statistical and clinical analysis-by hand or by patient? *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2005 Feb;116(2):241–3. doi:10.1016/j.clinph.2004.08.006.
142. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950 Jan;3(1):32-5.
143. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J*. 2008 Jun;50(3):419-30. doi: 10.1002/bimj.200710415.
144. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* [Internet]. 1983 Sep;148(3):839–43. doi:10.1148/radiology.148.3.6878708.
145. Obuchowski NA, McClish DK. Sample size determination for diagnostic accuracy studies involving binormal ROC curve indices. *Stat Med* [Internet]. 1997 Jul 15;16(13):1529–42. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19970715)16:13<1529::AID-SIM565>3.0.CO;2-H.
146. Padua L, Aprile I, Pazzaglia C, Frasca G, Caliendo P, Tonali P, et al. Contribution of ultrasound in a neurophysiological lab in diagnosing nerve impairment: A one-year systematic assessment. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2007 Jun;118(6):1410–6. doi:10.1016/j.clinph.2007.03.011.
147. Aseem F, Williams JW, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound in patients with carpal tunnel syndrome and normal nerve conduction studies. *Muscle Nerve* [Internet]. 2016 Nov 8;138(6):1328–36.
148. Borire AA, Hughes AR, Lueck CJ, Colebatch JG, Krishnan A V. Sonographic differences in carpal tunnel syndrome with normal and abnormal nerve conduction studies. *J Clin Neurosci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;34:77–80. doi:10.1016/j.jocn.2016.05.024.
149. Bagatur a E, Zorer G. The carpal tunnel syndrome is a bilateral disorder. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 2001 Jul;83(5):655–8. doi:10.1302/0301-620X.83B5.11350.
150. Brüske J, Bednarski M, Grzelec H, Zyluk A. The usefulness of the Phalen test and the Hoffmann-Tinel sign in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Belg* [Internet]. 2002 Apr;68(2):141–5.
151. Dudley Porras AF, Rojo Alaminos P, Vinuales JI, Ruiz Villamanan MA. Value of electrodiagnostic tests in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br* [Internet]. 2000 Aug;25(4):361–5.

152. Shiri R, Pourmemari MH, Falah-Hassani K, Viikari-Juntura E. The effect of excess body mass on the risk of carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of 58 studies. *Obes Rev* [Internet]. 2015 Dec;16(12):1094–104.
153. Callaghan B, Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities. *Ann Neurol*. 2013 Sep;74(3):397-403. doi: 10.1002/ana.23986.
154. Padua L, Padua R, Aprile I, Pasqualetti P, Tonali P. Multiperspective follow-up of untreated carpal tunnel syndrome: a multicenter study. *Neurology*. 2001;56(11):1459–66.
155. Chen S-F, Lu C-H, Huang C-R, Chuang Y-C, Tsai N-W, Chang C-C, et al. Ultrasonographic median nerve cross-section areas measured by 8-point “inching test” for idiopathic carpal tunnel syndrome: a correlation of nerve conduction study severity and duration of clinical symptoms. *BMC Med Imaging* [Internet]. 2011 Dec 21;11(1):22. doi:10.1186/1471-2342-11-22.
156. Moon HI, Kwon HK, Lee A, Lee SK, Pyun SB. Sonography of Carpal Tunnel Syndrome According to Pathophysiologic Type: Conduction Block Versus Axonal Degeneration. *J Ultrasound Med*. 2017 May;36(5):993-998. doi: 10.7863/ultra.16.05019.
157. Visser LH, Smidt MH, Lee ML. High-resolution sonography versus EMG in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2008;79(1):63–7. doi:10.1136/jnnp.2007.115337.
158. Wong SM, Griffith JF, Hui ACF, Lo SK, Fu M, Wong KS. Carpal tunnel syndrome: diagnostic usefulness of sonography. *Radiology* [Internet]. 2004 Jul;232(1):93–9. doi:10.1148/radiol.2321030071.
159. Hunderfund ANL, Boon AJ, Mandrekar JN, Sorenson EJ. Sonography in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* [Internet]. 2011;44(4):485–91. doi:10.1002/mus.22075.
160. Ooi CC, Wong SK, Tan ABH, Chin AYH, Abu Bakar R, Goh SY, et al. Diagnostic criteria of carpal tunnel syndrome using high-resolution ultrasonography: correlation with nerve conduction studies. *Skeletal Radiol* [Internet]. 2014 Oct;43(10):1387–94. doi:10.1007/s00256-014-1929-z.
161. Csillik A, Bereczki D, Bora L, Arányi Z. The significance of ultrasonographic carpal tunnel outlet measurements in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* [Internet]. International Federation of Clinical Neurophysiology; 2016 Dec;127(12):3516–23. doi: 10.1016/j.clinph.2016.09.015

162. Paliwal PR, Therimadasamy AK, Chan YC, Wilder-Smith EP. Does measuring the median nerve at the carpal tunnel outlet improve ultrasound CTS diagnosis? *J Neurol Sci* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014 Apr 15;339(1–2):47–51. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.018
163. Therimadasamy A, Pin Peng Y, Wilder-Smith EP. Carpal tunnel syndrome-median nerve enlargement restricted to the distal carpal tunnel. *Muscle Nerve* [Internet]. 2012 Sep;46(3):455–7.
164. Visser LH, Smidt MH, Lee ML. Diagnostic value of wrist median nerve cross sectional area versus wrist-to-forearm ratio in carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2008 Dec;119(12):2898–9.
165. Zhang L, Rehemutula A, Peng F, Yu C, Wang T-B Bin, Chen L. Does the ratio of the carpal tunnel inlet and outlet cross-sectional areas in the median nerve reflect carpal tunnel syndrome severity? *Neural Regen Res* [Internet]. 2015 Jul;10(7):1172–6.
166. Brown H, Prescott R. *Applied Mixed Models in Medicine*, 3rd Edition. West Sussex, PO19 8SQ, United Kingdom: JohnWiley & Sons; 2015: 418. ISBN 978-1-118-77825-8
167. Ažman D, Hrbač P, Demarin V. Use of Multiple Ultrasonographic Parameters in Confirmation of Carpal Tunnel Syndrome. *J Ultrasound Med* [Early view]. 2017 Sep 29;1–11. doi: 10.1002/jum.14417

11. ŽIVOTOPIS

Dražen Ažman rođen je 15.3.1982. u Slavonskom Brodu, gdje je završio osnovnu školu, a potom i prirodoslovno-matematički smjer Gimnazije „Matija Mesić“. Medicinski fakultet upisao je u Zagrebu, u akademskoj godini 2000/2001., a diplomirao 2006. godine. Obvezni pripravnički staž završio je u Općoj bolnici „Dr. J. Benčević“ u Slavonskom Brodu. Po završetku staža započinje raditi kao znanstveni novak na projektu „Uloga genetskih markera u razvoju cerebralne aterosklerotske bolesti“ prof.dr.sc. Vide Demarin, na Klinici za neurologiju Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu. Godine 2008. upisuje poslijediplomski doktorski studij „Neuroznanost“ pri Hrvatskom institutu za istraživanje mozga Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom rada na Klinici razvija interes za primjenu ultrazvuka u dijagnostici neuroloških bolesti, s naglaskom na poremećaje perifernog živčanog sustava te iz navedenog područja odabire temu doktorske disertacije. Godine 2010. započinje sa specijalizacijom neurologije u Općoj bolnici u Slavonskom Brodu, koju završava 2014.g. Od 2010. god. aktivno je sudjelovao na više međunarodnih neuroloških i neurosonoloških skupova gdje je održao pozvana predavanja i radionice s temom neuromuskularnog ultrazvuka. Višegodišnji je član Hrvatskog društva za neuroznanost i Europskog društva za neurosonologiju i cerebralnu hemodinamiku te od 2010. godine posjeduje Međunarodni certifikat za neurosonologiju ESNCH. Trenutno živi i radi u Slavonskom Brodu; oženjen je i otac je jednog djeteta.

12. PRILOZI

12.1. Informirani pristanak

IME I PREZIME

ADRESA

.....

BROJ TELEFONA / MOBITELA

Pozvani ste sudjelovati u ovoj studiji zato što, prema kliničkim kriterijima, imate sindrom karpalnoga kanala. To je skup simptoma (trnci, bol, oslabljen osjet, slabost šake) uzrokovan povećanim pritiskom na medijani živac u području ručnog zgloba. U liječenju se primjenjuje konzervativna terapija lijekovima, imobilizacijom i fizikalnom terapijom te kirurški pristup. Odabir terapije ovisi o nalazima učinjenih pretraga. Pregled i pretrage (EMNG) koje ste do sada učinili, uobičajen su dio dijagnostičke obrade sindroma karpalnoga kanala. Cilj ovog istraživanja je ustanoviti novi ultrazvučni indeks koji bi pomogao u prepoznavanju, potvrdi i odabiru daljnjeg zbrinjavanja ovog stanja. Ultrazvuk je neinvazivna, bezbolna i bezopasna metoda kojom možemo prikazati morfološki izgled perifernih živaca i okolnih tkiva što može pomoći u dijagnozi ove bolesti. Pregled se vrši prislanjanjem ultrazvučne sonde na ruku u područje podlaktice, ručnog zgloba i dlana uz upotrebu gela.

Pristajem sudjelovati u ovoj studiji i pristajem podvrgnuti se ultrazvučnom snimanju, što potvrđujem svojim potpisom.

POTPIS SUDIONIKA

.....

Potvrđujem da sam objasnio/la razlog provođenja ove studije kao i dijagnostičke procedure kojima će pacijent biti podvrgnut.

POTPIS ISTRAŽIVAČA

.....

U, DATUM 20...

Istraživanje će biti provedeno u skladu s etičkim principima Helsinške deklaracije (18. svjetske medicinske skupštine, Helsinki, 1964. i 49. svjetske zdravstvene skupštine, Edinburgh, 2000.), i u skladu s dokumentima: NN. Pravilnik o dobroj kliničkoj praksi, 30.10.1998., Kolman, Meng and Scott „Good Clinical Practice-SOP for Clinical Researchers“, John Wiley & Sons Ltd, 1998., Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04). U istraživanje će biti uključeni jedino ispitanici koji su dali svoj pismeni pristanak, uz pismeni pristanak roditelja te prethodnu usmenu i pismenu informaciju o istraživanju. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu, Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Etičkog povjerenstva Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“.

12.2. Tablica za evidenciju podataka

	D	L
Dominantna ruka:		
Zahvaćena ruka		
Trajanje tegoba:		
Parestezije:		
Hipoestezija:		
Bolovi:		
Noćna predomin. tegoba:		
Slabost:		
Atrofija:		
Drugi simptomi		
Tinel:		
Phalen:		
Opseg ručnog zgloba:		
Visina:		
Težina:		
Hi-Ob-Db		