

Received: 02.11.2006

Accepted: 28.11.2006

Published: 31.12.2006

Patofizjologia zespołów cieśni

Pathophysiology of entrapment mononeuropathies

Oddział Kliniczny Neurochirurgii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Marlena Hupała, Oddział Kliniczny Neurochirurgii i Onkologii Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Szpital im. Barlickiego, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel.: 042 677 67 70, faks: 042 677 67 81, e-mail: marhup@neostrada.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

W pracy przedstawiono mechanizmy uszkodzenia nerwów obwodowych na skutek ucisku. W pierwszym rzędzie zwrócono uwagę na czynniki determinujące podatność nerwów na ten rodzaj urazu, starając się przy tym wyjaśnić, od czego zależy rozległość uszkodzenia kompresyjnego nerwu, uwzględniając m.in. zespół podwójnego zmiżdżenia (double crush syndrome). Ponadto w pracy omówiono zmiany patofizjologiczne w nerwach obwodowych, rozwijające się na skutek nagłego, krótkotrwałego ucisku, tj. metaboliczny blok przewodzenia i odcinkową, miejscową, przywęzłową demielinizację z częściowym lub całkowitym blokiem przewodzenia. Oprócz tego bardzo szczegółowo przedstawiono zmiany mikroskopowe i ultrastrukturalne zachodzące w nerwach narażonych na długotrwały ucisk, wyjaśniając mechanizmy uszkodzenia demielinizacyjnego w początkowej fazie zespołów cieśni oraz uszkodzenia demielinizacyjno-aksonalnego w bardzo zaawansowanym stadium tejże choroby. W pracy przedstawiono także dwie najbardziej znane klasyfikacje uszkodzeń nerwów obwodowych, tj. wg Seddona oraz wg Sunderlanda, pozwalające ocenić stan funkcjonalny nerwu i zmiany histologiczne w nim zachodzące. Klasyfikacje te wzbogacono o informacje i komentarze neurofizjologiczne, ułatwiające interpretację wyników badań przewodnictwa i EMG, będące przy tym źródłem wskazówek terapeutycznych i rokowniczych.

SŁOWA KLUCZOWE: neuropatie z uwięźnięcia, patofizjologia neuropatii z ucisku, klasyfikacje urazów nerwów obwodowych, klasyfikacja Seddona, klasyfikacja Sunderlanda

Summary

The paper reviews the pathophysiology of both acute and chronic peripheral nerve entrapments. Factors influencing susceptibility of the nerve fibers to such an injury were presented. Pathophysiological mechanisms influencing extent of the injury of the nerve were looked at, taking into consideration cases of double crush syndrome. Moreover, pathological changes occurring in the instances of short-lasting acute compression of the nerve were described, namely metabolic conduction block and segmental, local perinodal demyelination with partial or complete conduction block. Furthermore, microscopic and ultrastructural changes found in chronically compressed nerves were presented in detail, explaining the mechanisms of demyelination injury in the early phase of entrapment neuropathy and demyelination-axonal injury in the advanced stage of the disease. This paper reviews two best known grading systems of peripheral nerve injuries, i.e. Seddon's and Sunderland's classifications which assess the functional condition of the nerve and ongoing histological changes. These classifications were explained along with neurophysiological data in order to facilitate understanding of neurography and EMG tests results as the guide for therapy and prognosis.

KEY WORDS: entrapment neuropathies, pathophysiology, classification systems of peripheral nerves injury, Seddon's classification, Sunderland classification

Zespoły cieśni (zespoły tunelowe) są to mononeuropatie, których przyczyną jest uszkodzenie nerwu obwodowego na skutek przewlekłego ucisku. Stanowią one ok. 10-20% przypadków chorobowych spotykanych w praktyce neurochirurgicznej⁽¹⁾.

Otoczenie nerwu determinuje ryzyko jego urazu na skutek ucisku. Najbardziej narażone na kompresję są nerwy przebiegające we włóknisto-kostnych kanałach, pod włóknisto-ścięgnistymi łukami lub położone blisko powierzchni skóry na twardym podłożu^(2,3). Zaobserwowano, że niezależnie od mechanizmu i przyczyny ucisku poszczególne nerwy wykazują różną podatność (wrażliwość) na ten rodzaj urazu. Wiadomo, że włókna nerwowe o dużej średnicy, zmielinizowane są bardziej wrażliwe na niedokrwienie i ucisk niż włókna cienkie, bezmielinowe. Powierzchnowe pęczki w nerwie, położone najbardziej zewnętrznie na powierzchni przekroju, są zazwyczaj bardziej podatne na uszkodzenie niż pęczki umiejscowione centralnie^(1,4). Ponadto pęczki o większej średnicy, z relatywnie cieńszym nanerwem (*epineurium*) łatwiej ulegają uszkodzeniu w wyniku ucisku niż pęczki mniejsze z obfitym *epineurium*⁽¹⁾. Następstwa urazu z ucisku będą tym większe, im większy procent powierzchni przekroju nerwu jest uciśnięty. Niektórzy autorzy podkreślają, że nerwy zajęte wcześniej przez inny ogólnoustrojowy proces (np. skrobiawicę) są bardziej podatne na uszkodzenie, z powodu zaburzenia ich procesów metabolicznych^(1,5). Pogląd ten jest zgodny z koncepcją tzw. zespołu podwójnego zmiżdżenia (ang. *double crush syndrome*), według której w nerwie uszkodzonym w odcinku proksymalnym (np. w przebiegu radikulopatii) dochodzi do upośledzenia transportu aksonalnego i zmian metabolicznych sprzyjających dalszemu uszkodzeniu w razie ucisku nerwu w odcinku dystalnym^(1,6). Wprawdzie istnieją doniesienia krytycznie oceniające tę koncepcję^(7,8), jednakże dotychczas nie została ona zarzucona. Niektórzy autorzy zwracają uwagę, że również wiek chorego odgrywa niebagatelną rolę w podatności nerwów na ucisk, bowiem wraz ze starzeniem się organizmu nerwy tracą swoją plastyczność i mają mniejsze możliwości regeneracji^(1,4).

Rodzaj i rozległość uszkodzenia kompresyjnego nerwu zależą od siły i dynamiki ucisku, jego częstotliwości i, w znacznej mierze, od czasu trwania^(3,4). Ostry, krótkotrwały ucisk uszkadza zazwyczaj tylko włókna mielinowe, zaś przewlekły wywołuje zmiany zarówno we włóknach zmielinizowanych, jak i bezmielinowych⁽³⁾. Zatem rozważając mechanizm uszkodzenia nerwów obwodowych w zespołach cieśni, trzeba podkreślić, że zmiany patofizjologiczne w nerwie obwodowym różnią się od siebie w przypadku ucisku nagłego (krótkotrwałego) i przewlekłego^(1,5). W obu sytuacjach mechaniczna deformacja zapoczątkowuje niedokrwienie nerwu, uruchamiając kaskadę mechanizmów patofizjologicznych doprowadzających w efekcie do uszkodzenia demielinizacyjnego bądź demielinizacyjno-aksonalnego^(1,4). W przypadku nieznacz-

nego, krótkotrwałego ucisku, niewystarczającego do wywołania uszkodzenia mechanicznego dochodzi do niedokrwienia nerwu na skutek kompresji podłużnych wewnątrznerwowych pni naczyniowych (ucisk innych naczyń nerwu nie daje niedokrwienia ze względu na bardzo dobrze rozwinięte krążenie oboczne)⁽⁹⁾. Zmniejszone ukrwienie prowadzi do niedoboru substancji odżywczych i tlenu, co wywołuje zaburzenia transportu aksonalnego i zwolnienie lub zablokowanie przewodzenia impulsów, czemu często towarzyszą ektopowe wyładowania w nerwie^(1,10). Jest to tzw. metaboliczny blok przewodzenia, ponieważ struktura anatomiczna nerwu pozostaje nienaruszona. Powstałe zmiany przewodnictwa, będące wynikiem niedotlenienia w wyniku niedokrwienia, są w pełni odwracalne i ustępują wkrótce po zniesieniu ucisku⁽¹¹⁾. Przykładem są parestezje pojawiające się kilka minut po zaciśnięciu ponad wartość ciśnienia skurczowego mankieta aparatu do pomiaru ciśnienia tętniczego lub zdrętwienie kończyn dolnych występujące w trakcie siedzenia ze skrzyżowanymi nogami bądź z nogą założoną na nogę^(5,12).

W mononeuropatii ostrej, rozwijającej się na skutek krótkotrwałego, ale silnego, deformującego nerw ucisku, dochodzi do przemieszczenia węzłów Ranviera wzdłuż włókna nerwowego i odsunięcia się ich od miejsca ucisku. Powoduje to wgłobienie przywęzłowych fragmentów osłonki mielinowej, a następnie jej rozpad, czyli odcinkową, przywęzłową demielinizację⁽⁵⁾. Manifestuje się to częściowym lub całkowitym blokiem przewodzenia w miejscu ucisku^(3,13-15). Poniżej i powyżej miejsca ucisku nie obserwuje się zmian^(5,16). Najbardziej podatne na ten rodzaj uszkodzenia są włókna ruchowe o dużej średnicy, zatem w przebiegu ostrej neuropatii z ucisku łatwiej dochodzi do porażań niż upośledzenia czucia dotyku i bólu^(12,16,17). Po zaprzestaniu ucisku rozpoczyna się proces remielinizacji. Wszystkie opisane zmiany są odwracalne, a powrót funkcji nerwu następuje w ciągu od kilku do kilkunastu tygodni^(16,18). Choć stopień ucisku determinuje ciężkość (nasilenie) bloku przewodzenia, nie ma wpływu na proces zdrowienia⁽¹⁹⁾. Przykładami tego typu uszkodzenia są porażenie sobotniej nocy (nerw promieniowy) czy porażenie zbieraczy truskawek (nerw strzałkowy).

W mononeuropatii przewlekłej, spowodowanej długotrwałym narażeniem nerwu na ucisk (tak jak ma to miejsce w zespołach cieśni), najwcześniejsze zmiany anatomiczne widoczne są w okolicy międzywęzła włókien zmielinizowanych, w postaci jego spłaszczenia bądź skrzywienia. Spowodowane jest to odsunięciem się mieliny i aksoplazmy od miejsca ucisku na skutek działania czynnika mechanicznego^(16,20-22). Powyżej i poniżej miejsca ucisku obserwuje się pogrubienie, a nawet bulwiaste rozdęcie aksonu. Przedłużający się ucisk prowadzi do zastoju żylnego w sąsiedztwie miejsca kompresji nerwu i do obrzęku zewnątrzaksonalnego⁽²⁾. Następujący wzrost ciśnienia wewnątrzprędkowego wiedzie do zaburzeń mi-

krokrążenia i niedokrwienia nerwu. Konsekwencją uszkodzenia bariery krew-nerw (kluczową rolę odgrywa w niej *perineurium*) jest wzrost przepuszczalności białek, naruszenie równowagi osmotycznej prowadzące do przewlekłego obrzęku nerwu, dalszych zaburzeń mikrokrążenia i narastania niedokrwienia nerwu^(1-3,16). Obserwuje się wówczas ubytek grubych włókien zmielinizowanych, a odsiebnie od miejsca ucisku ścięczenie włókien nerwowych wraz ze zmniejszeniem ich średnicy oraz ścięciem i zwyrodnieniem osłonek, zwłaszcza osłonki mielinowej, co odbija się na funkcji nerwu^(1,4,5,23). Współistniejące zaburzenia transportu aksonalnego prowadzą do niedoboru białek w dystalnej części aksonu i dalszego upośledzenia czynności. Dochodzi do zmian morfologicznych, takich jak rozrzedzenie jąder komórkowych (chromatoliza) z zepchnięciem ich na obwód oraz rozproszeniem tigroidu⁽¹⁾. W rezultacie odsiebny segment nerwu przewodzi wolniej i ma wyższy próg pobudliwości⁽²⁴⁻²⁶⁾. Z czasem dochodzi do atrofii i rozpadu części włókien (degeneracja Wallera) dystalnie od miejsca ucisku i śródpeczkowego włóknienia^(1-4,27,28). A zatem w zaawansowanym zespole cieśni do uszkodzenia demielinizacyjnego dołącza się uszkodzenie aksonalne.

Warto jeszcze raz podkreślić, że kluczową rolę w zapoczątkowaniu demielinizacji odgrywa mechaniczne uszkodzenie włókna nerwowego^(1,4,29-31), bowiem sam uraz kompresyjny, bez ingerencji w strukturę nerwu prowadzi jedynie do jego niedokrwienia i w końcu uszkodzenia aksonu, jednak bez odcinkowej demielinizacji.

Aby ocenić rodzaj i stopień uszkodzenia nerwu, najczęściej posługujemy się klasyfikacją Seddona⁽³²⁾ bądź Sunderlanda⁽³³⁾. Obydwie klasyfikacje opierają się na ocenie stanu funkcjonalnego nerwu, nasileniu zmian histologicznych oraz rokowaniu, co ma podstawowe znaczenie w wyborze metody leczenia.

Klasyfikacja uszkodzeń nerwów wg Seddona⁽³²⁾ przedstawia się następująco:

- **Neurapraxis** – całkowite wyłączenie funkcji nerwu pod postacią ogniskowego bloku przewodzenia w miejscu urazu, bez zmian strukturalnych w nerwie (blok metaboliczny) bądź z przywzłową demielinizacją i normalną pobudliwością segmentu dystalnego nerwu. Zachowana jest błona podstawna, ale upośledzony transport aksonalny. Zmiany spowodowane są niedotlenieniem w wyniku niedokrwienia⁽¹⁾. W bloku przewodzenia włókna ruchowe są zajęte w większym stopniu niż włókna czuciowe czy autonomiczne⁽¹⁶⁾. Mimo wyłączenia funkcji nerwu nie stwierdza się zmian w EMG, bo nie ma tu uszkodzenia aksonu⁽¹⁶⁾. Możliwe jest całkowite samoistne wyleczenie, następujące w zależności od przyczyny w ciągu od godziny do kilku miesięcy. Nasilenie bloku przewodzenia nie ma wpływu na proces zdrowienia⁽¹⁸⁾.
- **Axonotmesis** – przerwanie aksonu z zachowaną ciągłością osłonek nerwu. W miejscu urazu śródnerwie (*endoneurium*) i onerwie (*perineurium*) są zazwy-

czaj uszkodzone, choć bez naruszenia ich ciągłości, natomiast nanerwie (*epineurium*) pozostaje nienaruszone⁽¹⁶⁾. W obwodowej części aksonu dochodzi do zwyrodnienia Wallera. Przewodzenie w nerwie ustaje natychmiast w miejscu uszkodzenia, a następnie obserwuje się nieodwracalny brak pobudliwości najpierw na płytce nerwowo-mięśniowej, a potem wzdłuż całego dystalnego do miejsca przecięcia aksonu segmentu, który traci pobudliwość w ciągu od 3 do maksymalnie 9 dni^(5,16). W badaniach doświadczalnych wykazano, iż włókna czuciowe ulegają zwyrodnieniu szybciej niż włókna ruchowe o tej samej średnicy, a przewodzenie we włóknach szybko przewodzących spada bardziej gwałtownie⁽³⁴⁾. Klinicznie obserwuje się zaniki mięśniowe. W EMG obserwuje się czynne odnerwienie, przy czym dodatnie fale wolne widoczne są w zapisie spoczynkowym najwcześniej po 1-2 tygodniach, a fibrylacje – po 2-3 tygodniach od przerwania aksonu⁽¹⁶⁾. Możliwa jest samoistna regeneracja nerwu w tempie 1-3 mm/dobę, a zachowane osłonki stanowią rodzaj „biologicznej przewodnicy” dla regenerujących aksonów z końca proksymalnego⁽¹⁾. Odrost może trwać wiele miesięcy, a nawet lat, zależnie od poziomu uszkodzenia. W EMG objawy reinerwacji widoczne są najwcześniej po 3-6 tygodniach⁽¹⁶⁾. Rokowanie jest niepewne.

- **Neurotmesis** – uszkodzenie aksonu i wszystkich jego osłonek, czyli przerwanie anatomicznej ciągłości nerwu. W praktyce klinicznej różnicowanie z *axonotmesis* jest trudne. W EMG próbuje się określić, czy uszkodzenie aksonu jest częściowe czy całkowite⁽¹⁶⁾. Stwierdzenie choćby śladowej odpowiedzi przy drażnieniu nerwu w punkcie najbardziej dystalnym świadczy o zachowanej ciągłości aksonu i przemawia przeciw *neurotmesis*. Wyjątkiem od tej zasady są przypadki wyrwania korzeni czuciowych proksymalnie od zwoju rdzeniowego. W *neurotmesis*, by umożliwić reinerwację, konieczne jest chirurgiczne zespolenie nerwu stwarzające „przewodnicę” dla regenerującego aksonu^(1,5).

Porównanie klasyfikacji wg Sunderlanda⁽³³⁾ z klasyfikacją Seddona przedstawia się następująco:

- I stopień – odpowiada *neurapraxis*;
- II stopień – odpowiada *axonotmesis*;
- III stopień – to przerwanie aksonu i śródnerwia przy zachowanej ciągłości onerwia i nanerwia; makroskopowo nerw może wyglądać na niezmienny, a rokowanie zależy od stopnia śródpeczkowego zwłóknienia aksonu;
- IV stopień – przerwanie aksonu i wszystkich osłonek nerwu z wyjątkiem nanerwia; makroskopowo nerw jest zazwyczaj stwardniały i rozdęty;
- V stopień – odpowiada *neurotmesis*.

Początkowy okres choroby w zespołach cieśni odpowiada *neurapraxis* (I stopień) z zaburzeniami transportu aksonalnego i odcinkową demielinizacją. W zaawanso-

wanych zmianach na skutek długotrwałego ucisku dochodzi do *axonotmesis* i degeneracji Wallera w obwodowej części aksonu (II stopień).

W podsumowaniu należy zwrócić uwagę, iż mimo starannego poznania zmian mikroskopowych i ultrastrukturalnych występujących w uciśniętym nerwie nasze zrozumienie wpływu ucisku na procesy metaboliczne neuronów pozostaje niepełne.

PIŚMIENNICTWO:

1. Cho S.C., Pham C.J., Cho Y. i wsp.: Management of entrapment neuropathies of the upper extremities: part I. *Contemporary Neurosurgery* 2002; 24: 1-8.
2. Councilis G.J., Zager E.L.: Surgical management of lower extremity entrapment neuropathies: part II: clinical presentation and management. *Contemporary Neurosurgery* 2002; 24: 1-6.
3. Greenberg M.S.: Entrapment neuropathies. W: Greenberg M.S.: *Handbook of Neurosurgery*. Greenberg Graphics, Inc., Lakeland 1997.
4. Tindall S.C.: Chronic injuries of peripheral nerves by entrapment. W: Youmans J.R. (red.): *Neurological Surgery*. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1997.
5. Kimura J.: Anatomy and physiology of the peripheral nerve. W: Kimura J.: *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle, Principles and Practice*. Oxford University Press, New York 2001.
6. Upton R.M., McComas A.J.: The double crush in nerve entrapment syndromes. *Lancet* 1973; 2: 359-362.
7. Morgan G., Wilbourn A.J.: Cervical radiculopathy and coexisting distal entrapment neuropathies: double-crush syndromes? *Neurology* 1998; 50: 78-83.
8. Wilbourn A.J., Gilliatt R.W.: Double-crush syndrome: a critical analysis. *Neurology* 1997; 49: 21-29.
9. Gołąb B.: Anatomia czynnościowa obwodowego układu nerwowego. Wydawnictwo Czelej, Lublin 1998.
10. Ochoa J.L., Torebjork H.E.: Paraesthesiae from ectopic impulse generation in human sensory nerves. *Brain* 1980; 103: 835-853.
11. Kaku D.A., Malamut R.I., Frey D.J., Parry G.J.: Conduction block as an early sign of reversible injury in ischemic monomelic neuropathy. *Neurology* 1993; 43: 1126-1130.
12. Bogucki A.: Mechanizm uszkodzenia nerwów obwodowych w zespołach cięśni. W: Banach M., Bogucki A. (red.): *Zespoły z ucisku, diagnostyka i leczenie*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003.
13. Gilliatt R.W., Ochoa J., Rudge P., Neary D.: The cause of nerve damage in acute compression. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 1974; 99: 71-74.
14. Bolton C.F., McFarlane R.M.: Human pneumatic tourniquet paralysis. *Neurology* 1978; 28: 787-793.
15. Rudge P.: Tourniquet paralysis with prolonged conduction block. An electro-physiological study. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1974; 56B: 716-720.
16. Vennix M.J.: Anatomy and physiology of the peripheral nerve. W: Tan F.C. (red.): *EMG Secrets*. Hanley and Belfus, Philadelphia 2004.
17. Williams I.R., Jefferson D., Gilliatt R.W.: Acute nerve compression during limb ischaemia – an experimental study. *J. Neurol. Sci.* 1980; 46: 199-207.
18. Miller R.G.: Acute vs. chronic compressive neuropathy. *Muscle Nerve* 1984; 7: 427-430.
19. Hong C.Z., Yu J.: Electrophysiologic recovery of acute conduction block of rat tail nerve. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1989; 70: 205-209.
20. Jefferson D., Eames R.A.: Subclinical entrapment of the lateral femoral cutaneous nerve: an autopsy study. *Muscle Nerve* 1979; 2: 145-154.
21. Neary C., Eames R.A.: The pathology of ulnar nerve compression in man. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1975; 1: 69-88.
22. Neary D., Ochoa J., Gilliatt R.W.: Subclinical entrapment neuropathy in man. *J. Neurol. Sci.* 1975; 24: 284-298.
23. Thomas P.K., Fullerton P.M.: Nerve fiber size in carpal tunnel syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1963; 26: 520-527.
24. Krarup C., Loeb G.E.: Conduction studies in peripheral cat nerve using implanted electrodes: I. Methods and findings in controls. *Muscle Nerve* 1988; 11: 922-932.
25. Krarup C., Loeb G.E., Pezeshkpour G.H.: Conduction studies in peripheral cat nerve using implanted electrodes: II. The effects of prolonged constriction on regeneration of crushed nerve fibers. *Muscle Nerve* 1988; 11: 933-944.
26. Krarup C., Loeb G.E., Pezeshkpour G.H.: Conduction studies in peripheral cat nerve using implanted electrodes: III. The effects of prolonged constriction on the distal nerve segment. *Muscle Nerve* 1989; 12: 915-928.
27. Sunderland S.: The nerve lesion in the carpal tunnel syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1976; 39: 615-626.
28. Weisl H., Osborne G.V.: The pathological changes in rats' nerves subject to moderate compression. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1964; 46: 297-306.
29. Gilliatt R.W.: Acute compression block. W: Sumner A.J. (red.): *The Physiology of Peripheral Nerve Disease*. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1980.
30. Kimura J.: The carpal tunnel syndrome: localization of conduction abnormalities within the distal segment of the median nerve. *Brain* 1979; 102: 619-635.
31. Ochoa J., Marotte L.: The nature of the nerve lesion caused by chronic entrapment in the guinea-pig. *J. Neurol. Sci.* 1973; 19: 491-495.
32. Seddon H.J.: *Surgical Disorders of the Peripheral Nerves*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1975.
33. Sunderland S.: *Nerves and Nerve Injuries*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1978.
34. Milner T.E., Stein R.B.: The effects of axotomy on the conduction of action potentials in peripheral sensory and motor nerve fibres. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1981; 44: 485-496.