

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**DIRECȚII DE CERCETARE ÎN REGENERAREA
NERVOASĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. EMERIT. DR. IOAN LASCĂR

Student-doctorand:

VANCEA CRISTIAN -VLADIMIR

CUPRINS

Lucrări științifice publicate.....	4
Abrevieri și simboluri.....	5
Introducere.....	8
I PARTEA GENERALĂ.....	11
1. Leziunile nervoase.....	12
1.1 Definiție și etiologie.....	13
1.2 Clasificarea leziunilor nervoase.....	13
1.3 Fiziopatologia leziunilor nervilor periferici.....	17
2. Managementul terapeutic al leziunilor nervilor periferici.....	22
2.1 Repararea directă a nervului.....	22
2.2 Autogrefe nervoase.....	23
2.3 Transferuri nervoase.....	25
2.4 Anastomoza termino-laterală.....	26
2.5 Transplantul de allo-grefe nervoase.....	27
2.6 Conducători de regenerare nervoasă.....	28
2.6.1 Conducători nervoși autologi.....	31
2.6.2 Conducători nervoși sintetici.....	31
2.6.2.1 Polimeri naturali.....	31
2.6.2.2 Polimeri sintetici.....	32
2.6.2.3 Materiale compozite.....	32
2.6.2.4 Materiale ceramice și alte materiale.....	32
3. Direcții de cercetare în regenerarea nervoasă.....	33
3.1 Imprimare tridimensională (3D) și tuburi personalizate.....	33
3.2 Nanotehnologie și tuburi pe bază de nanofibre.....	34
3.3 Strategii terapeutice bazate pe factori de creștere și rolul terapiei genice în regenerarea nervilor periferici.....	35
3.4 Rolul celulelor stem în regenerarea nervilor periferici.....	39
3.5. Intervenții Farmacologice și cu Compuși Bioactivi pentru Repararea Nervilor Periferici.....	43
3.5.1. Tacrolimus.....	44
3.5.2. Blocanți ai canalelor de calciu.....	44
3.5.3. Statine.....	45

3.5.4. Acidul Lipoic.....	45
3.5.5. Vitamina B.....	45
3.5.6. Eritropoietina.....	46
3.5.7. Melatonina.....	46
3.5.8. Acid hialuronic.....	47
3.5.9. Curcumină.....	47
3.6. Rolul stimulării electrice în regenerarea nervoasă.....	48
II PARTEA SPECIALĂ.....	50
4. Scopul și obiectivele studiului.....	51
5. Materiale și metode.....	53
6. Studiul clinic I: Caracteristicile leziunilor de nervi periferici la nivelul membrului superior - studiu retrospectiv pe 9 ani.....	55
6.1 Introducere.....	55
6.2 Material și metodă.....	55
6.3 Rezultate.....	56
6.4 Discuții.....	63
6.5 Concluzii.....	66
7. Studiul clinic II: Strategii terapeutice în leziunile nervoase: date actuale și perspective de viitor - studiu retrospectiv pe 3 ani.....	67
7.1 Introducere.....	67
7.2 Material și metodă.....	68
7.3 Rezultate.....	68
7.4 Discuții.....	73
7.5 Concluzii.....	79
8. Studiul clinic III: Rezultatele funcționale în urma transferurilor nervoase pentru reanimarea umărului și cotului în leziunile plexului brahial - studiu retrospectiv de 10 ani.....	80
8.1 Introducere.....	80
8.2 Material și metodă.....	84
8.3 Rezultate.....	90
8.4 Discuții.....	95
8.5 Concluzii.....	98
9. Studiul experimental 1: Metode comparative ale regenerării nervoase în leziunile nervului sciatic de șobolan.....	99

9.1 Introducere.....	99
9.2 Material și metodă.....	99
9.2.1 Anestezia și pregătirea preoperatorie.....	101
9.2.2 Intervenția chirurgicală inițială.....	102
9.2.3 Urmărirea postoperatorie.....	108
9.2.4 Teste de evaluare a regenerării nervoase.....	109
9.2.4.1 Testul de mers și calculul indexului funcțional sciatic.....	110
9.2.4.2 Testul bazinului de înot.....	111
9.2.4.3 Circumferința coapsei.....	112
9.2.5 Sacrificarea animalelor de laborator și a 2-a intervenție chirurgicală....	112
9.2.6 Examinarea histopatologică.....	113
9.2.7 Analiză statistică.....	114
9.3 Rezultate.....	114
9.3.1 Evaluare clinică.....	115
9.3.2 Evaluare histopatologică.....	120
9.4 Discuții.....	125
9.5 Concluzii.....	127
10. Studiu experimental 2: Studiu experimental preliminar.....	129
10.1 Introducere.....	129
10.2 Metodologie.....	129
10.3 Rezultate.....	132
10.4 Discuții.....	136
10.5 Concluzii.....	137
11. Discuții finale.....	138
11.1 Algoritm clinic pentru selectarea metodelor reconstructive în cazul secționărilor nervilor periferici.....	140
11.2 Strategii de reparare a nervilor în aplicații clinice.....	146
12. Concluzii și contribuții personale.....	151
10.1 Concluzii.....	151
10.2 Contribuții personale.....	154
Bibliografie.....	158
Anexe.....	207

Introducere

Microchirurgia reprezintă cea mai complexă și dificilă ramură din cadrul specialității de Chirurgie Plastică, Estetică și Microchirurgie Reconstructivă. Pentru a putea excela în aceasta ramură fascinantă este necesară o dezvoltare sistematică a abilităților chirurgicale, pornind de la tehnicile chirurgicale de bază, ulterior perfecționând tehnicile chirurgicale de finețe și abia apoi pregătirea și rafinarea tehnicilor microchirurgicale. Pentru dezvoltare și perfecționare în acest domeniu este necesar un efort susținut și continuu, cu ore întregi de exercițiu, răbdare și calm. O bună stăpânire a abilităților microchirurgicale deschide noi orizonturi legate de ceea ce putem realiza în materie de tehnici chirurgicale și ne oferă baza pentru efectuarea unor intervenții chirurgicale extrem de complexe, astfel încât să putem oferi pacienților noștri cele mai bune soluții pentru problemele lor.

Principalele domenii de interes în cadrul acestei ramuri chirurgicale sunt reprezentate de microchirurgia vasculară și de microchirurgia nervilor periferici. Dacă, în cazul microchirurgie vasculare, un chirurg cu experiență poate oferi niște rezultate predictibile, în cazul leziunilor nervilor periferici, rezultatele în ceea ce privește recuperarea funcțională sunt mai puțin previzibile și dependente de o multitudine de factori.

Leziunile nervilor periferici sunt frecvent întâlnite și reprezintă o problemă în microchirurgie datorită complicațiilor asociate cu repararea nervoasă (aparitia nevroamelor, deficite senzoriale și motorii) și problemelor socioeconomice pe care le implică [1-2].

Coaptarea directă a capetelor nervoase utilizând suturi microchirurgicale epineurale rămâne abordarea chirurgicală standard pentru leziunile severe de tip axonotmesis și neurotmesis [3]. Când există un decalaj între capetele nervoase care creează o tensiune excesivă pentru o coaptare epineurală directă, sunt necesare soluții pentru a conecta cele două bonturi nervoase restante și a oferi suport pentru regenerarea axonală. Autogrefele umane sunt preferate, deoarece dovezile arată că autogrefarea este superioară tuburilor nervoase pentru defecte lungi (mai mari de 3 cm), leziuni proximale și nervi principali [3-4].

Utilizarea autogrefelor este grevată de o serie de dezavantaje printre care disponibilitate limitată, necesitatea unui alt situs chirurgical și morbiditatea zonei donatoare. Datorită acestor dezavantaje, sunt necesare soluții alternative pentru rezolvarea leziunilor nervoase cu defect. Astfel, majoritatea studiilor s-au concentrat pe dezvoltarea de conductori de ghidaj nervos folosite pentru a oferi suport pentru creșterea axonală și pe adăugarea de terapii regenerative pentru îmbunătățirea rezultatelor funcționale [5].

Am ales această temă tocmai datorită complexității leziunilor nervoase și problematicii pe care acestea le ridică în ceea ce privește recuperarea funcțională și implicațiilor pe care acestea le au în viața de zi cu zi a pacienților și datorită pasiunii mele către această ramură a microchirurgiei.

Leziunile nervilor periferici

Leziunile nervilor periferici reprezintă o patologie semnificativă care afectează comunicarea dintre sistemul nervos central și restul corpului, interferând cu funcțiile senzitive, motorii și autonome. Aceste leziuni pot fi cauzate de traumatisme directe, compresii prelungite, ischemii, procese inflamatorii sau boli sistemice precum diabetul zaharat [6,7]. Clasificarea acestor leziuni este esențială pentru evaluarea severității, stabilirea tratamentului și anticiparea prognosticului. Clasificările propuse de Seddon și Sunderland sunt cel mai des utilizate, oferind o scalare a gradului de afectare, de la blocaje temporare (neurapraxie) la secționări complete ale nervului (neurotmesis) [6,8].

Din punct de vedere fiziopatologic, orice leziune declanșează un proces complex de degenerare și regenerare. În special, degenerescenta Walleriană – un fenomen prin care porțiunea distală a axonului lezat se degradează – joacă un rol central. Celulele Schwann, elemente esențiale ale nervului periferic, se dediferențiază, fagocitează resturile celulare și formează benzi Büngner – structuri care ghidează axonii în regenerare spre țintele lor [9,10]. Totodată, macrofagele, lamininele, integrinele și factorii neurotrofici, cum ar fi NGF și GDNF, contribuie la menținerea unui microclimat pro-regenerativ [11,12].

Managementul terapeutic

Strategia terapeutică este determinată de tipul și gravitatea leziunii. În cazurile în care capetele nervoase sunt apropiate și bine vascularizate, repararea directă prin sutură termino-terminală este metoda preferată [13]. În leziuni mai extinse, este necesară recurgerea la autogrefe nervoase, care sunt considerate standardul de aur, dar vin cu dezavantaje precum morbiditatea zonei donatoare și disponibilitate limitată [14].

Pentru defecte mai mari, grefele vascularizate pot oferi o soluție superioară, în special în zone slab perfuzate sau în caz de leziuni complexe [15]. În situații în care nici repararea directă, nici grefarea nu sunt fezabile, se pot aplica transferuri nervoase, care implică utilizarea unui nerv sănătos pentru a reinerva o zonă afectată, cu sacrificarea parțială a funcției nervului donator. O altă tehnică, coaptarea termino-laterală, a fost reintrodusă recent, dar rămâne controversată în privința eficienței motorii [16].

În cazuri selecționate, mai ales în lipsa țesutului donator, pot fi utilizate allo-grefe nervoase, provenite de la donatori umani, care necesită o formă redusă de imunosupresie temporară [16]. Noile cercetări subliniază faptul că nervii au o imunogenicitate scăzută, ceea ce permite înlocuirea graduală a celulelor donatoare de către cele ale gazdei [17].

O altă direcție importantă în tratamentul leziunilor nervoase este utilizarea conductorilor de ghidaj nervos, tuburi fabricate din materiale biologice sau sintetice, care servesc drept suport pentru regenerarea axonală. Acestea sunt utile în defecte de până la 3 cm și pot fi realizate din colagen, acid poliglicolic, policaprolactonă, chitosan sau materiale hibride [18].

Direcții de cercetare în regenerarea nervoasă

Progresele din ingineria tisulară și biotehnologie au adus contribuții majore în regenerarea nervilor. Imprimarea 3D permite fabricarea de tuburi nervoase personalizate, adaptate anatomiei pacientului, cu geometrii complexe și structuri multilayer [19].

Nanotehnologia, prin utilizarea de grafen și nanotuburi de carbon, oferă suport structural și conductivitate electrică necesare regenerării axonale, însă provocările legate de biocompatibilitate persistă [20]. În plus, cercetarea se axează pe factori de creștere (NGF, BDNF, GDNF), livrați local prin biomateriale, hidrogeluri sau vectori genetici, inclusiv CRISPRa, pentru stimularea regenerării [21,22].

Celulele stem mezenchimale, în special cele derivate din țesut adipos, s-au dovedit extrem de promițătoare prin capacitatea de a se diferenția în celule Schwann-like, de a secreta factori neurotrofici și de a modula inflamația. Exozomii acestor celule amplifică efectele regenerative, fiind utilizați în combinație cu biomateriale pentru eliberare controlată [14,23].

Intervențiile farmacologice, precum tacrolimus, melatonina, vitamina B12, acidul lipoic, eritropoietina sau curcumina, au demonstrat efecte pozitive asupra regenerării nervoase în studiile preclinice, prin reducerea stresului oxidativ, a inflamației și prin stimularea axonogenezei și mielinizării [24,25].

Nu în ultimul rând, stimularea electrică reprezintă o terapie adjuvantă importantă, influențând pozitiv expresia genelor implicate în regenerare, promovând secreția de factori neurotrofici și reorganizarea axonală [26].

Scopul și obiectivele studiului

Deși s-au înregistrat progrese importante în domeniul microchirurgiei și a chirurgiei nervilor periferici, atât din punct de vedere al infrastructurii, cât și din punct de vedere al tehnicilor chirurgicale, rezultatele funcționale nu sunt încă satisfăcătoare. Din acest motiv, cercetarea în domeniul nervilor periferici este de actualitate și este necesară pentru a îmbunătăți rezultatele funcționale.

Lucrarea de față a debutat printr-un studiu atent al literaturii de specialitate pentru a stabili stadiul actual al cunoașterii și a crea niște ipoteze de lucru pertinente pentru îmbunătățirea practicii clinice. Ulterior, am decis continuarea cercetării pe două direcții. O parte clinică, reprezentată de efectuarea unor studii clinice retrospective de tip observațional prin care ne putem forma o privire de ansamblu asupra datelor epidemiologice a pacienților ce prezintă leziuni nervoase periferice la nivelul membrului superior și putem formula o serie de observații ce ne pot ghida către o prevenție mai eficientă a leziunilor nervoase și un tratament optim pentru obținerea unor rezultate funcționale satisfăcătoare.

A doua direcție abordată în această lucrare a fost reprezentată de o serie de studii experimentale pe model animal centrate pe două direcții. Pe de o parte, am analizat eficiența conductorului de aortă în a ghida regenerarea axonală după crearea unui defect nervos, comparativ cu standardul de aur reprezentat de autogrefă și evaluarea rezultatelor obținute

după adăugarea de terapii regenerative adjuvante, în cazul de față, grăsime prelucrată de tip nanofat. Pe de altă parte, am pus bazele unui studiu preliminar pentru testarea unui conduct de collagen, realizat în colaborare cu Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Textile și Pielărie, un conduct care să fie sustenabil din punct de vedere economic la nivelul sistemului nostru de sănătate.

Obiectivele studiilor clinice au fost reprezentate de analiza distribuției leziunilor nervoase în populație, înțelegerea mecanismelor de producere a leziunilor nervoase în populația noastră în scopul unei prevenții mai eficiente pentru a reduce numărul acestora, evaluarea rezultatelor chirurgicale ale transferurilor nervoase la pacienții cu leziuni ale plexului brahial, compararea rezultatelor între leziunile totale ale plexului brahial și leziunile plexului brahial superior, între populațiile obstetricale și cele adulte cu leziuni ale plexului brahial, precum și compararea rezultatelor noastre cu cele existente în literatură.

De la primul studiu experimental mi-am propus compararea pe model animal a conductului de aortă umplut cu fibre musculare striate cu autogrefa, care reprezintă standardul de aur la momentul actual în ceea ce privește repararea defectelor nervoase și îmbunătățirea rezultatului prin adăugare de terapii regenerative. De la al doilea studiu experimental mi-am propus testarea unui protocol terapeutic ce implică un conduct de collagen creat în țara noastră, cu costuri reduse. Necesitatea unor astfel de studii este reprezentată de faptul că autogrefele, deși prezintă rezultate satisfăcătoare, există loc de îmbunătățire. În plus, utilizarea autogrefelor este limitată din punct de vedere al disponibilității de nervi donatori, al necesității unui alt situs chirurgical pentru recoltarea nervului donator și al creării unor deficite senzitive la nivelul regiunii donatoare.

Materiale și metode

În cadrul studiilor doctorale mi-am propus următoarele direcții de studiu detaliate în figura 1.

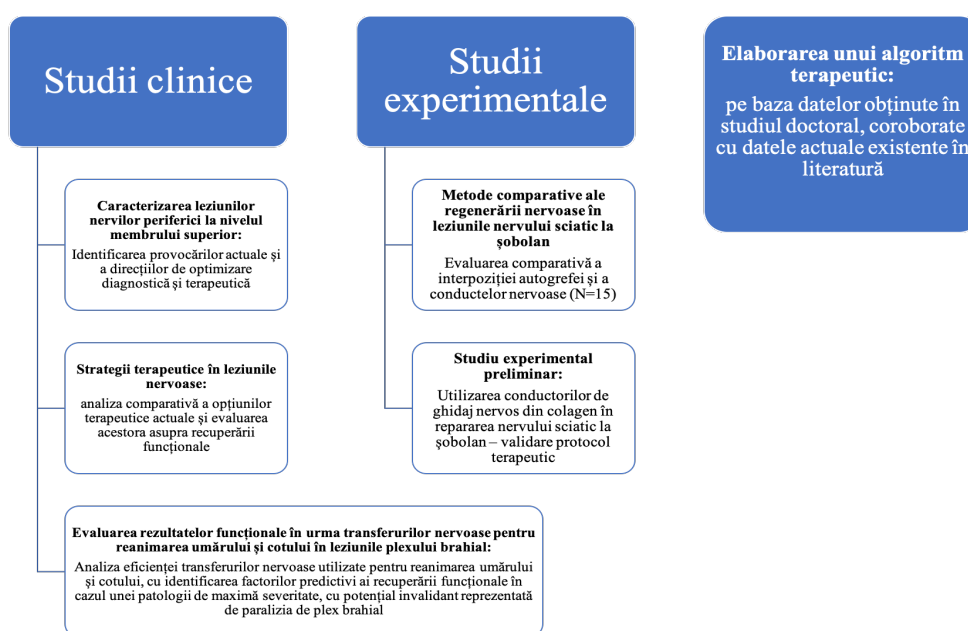


Figura 1 Direcții de studiu în cadrul proiectului doctoral

Am elaborat 3 studii clinice retrospective, ce analizează distribuția și principiile terapeutice în leziunile nervoase periferice ale membrului superior, și două studii experimentale pe animale de laborator. Atât studiile clinice, cât și studiile experimentale s-au desfășurat preponderent în cadrul Spitalului Clinic de Urgență București, cu excepția analizei leziunilor de plex brahial, ce a fost realizat multicentric. Detaliile celor 3 studii clinice sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1 Studii clinice realizate

Titlul	Perioada analizată	Tipul studiului
Caracterizarea leziunilor de nervi periferici la nivelul membrului superior	Ianuarie 2015- Decembrie 2023 (9 ani)	Studiu retrospectiv
Strategii terapeutice în leziunile nervoase: date actuale și perspective de viitor	Ianuarie 2017- Decembrie 2019 (3 ani)	Studiu retrospectiv
Rezultatele funcționale în urma transferurilor nervoase pentru reanimarea umărului și cotului în leziunile plexului brahial	Ianuarie 2015 - Decembrie 2024 (10 ani)	Studiu retrospectiv

Primul studiu experimental s-a realizat pe 15 șobolani rasa Wistar și a constat în crearea unui defect nervos de 0,5 cm la nivelul nervului sciatic drept și repararea acestuia prin diferite tehnici chirurgicale. Cei 15 șobolani au fost distribuiți în 3 loturi, câte 5 șobolani pe fiecare lot după cum urmează:

- lot 1 - autogrefă nervoasă (lot martor)
- lot 2 - interpoziția unui conduct nervos creat din aortă și umplut cu fragment de mușchi striat
- lot 3 - interpoziția unui conduct nervos creat din aortă și umplut cu fragment de mușchi striat și grăsime prelucrată.

Al doilea studiu experimental s-a realizat pe 10 șobolani Wistar și a constat în crearea unui defect nervos de 0,5 cm la nivelul nervului sciatic drept și repararea acestuia prin interpoziția unui conduct nervos de collagen umplut cu fragment de mușchi striat în vederea validării unui protocol terapeutic ce presupune utilizarea unui conduct creat în țara noastră, avantajos economic.

Materialul și metoda fiecărui studiu în parte vor fi detaliate amănunțit în capitolele ce urmează.

Studiul clinic I: Caracterizarea leziunilor de nervi periferici la nivelul membrului superior

Am realizat un studiu epidemiologic retrospectiv, desfășurat pe un lot de 611 de pacienți internați în cadrul clinicii de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic de Urgență București cu leziuni traumatice ale nervilor periferici în perioada 1 ianuarie 2015 – 31 decembrie 2023. Criteriile de includere în studiu au fost următoarele: pacienți internați pentru leziuni traumatice ale nervilor periferici la nivelul membrului superior. Criteriile de excludere au fost reprezentate de leziuni nervoase de alta natura, cum ar fi patologia tumorală sau leziunile prin compresie și leziunile nervoase localizate la nivelul nervilor colaterali digitali proprii.

În cadrul studiului au fost colectate următoarele date: vârsta pacienților, sexul, mecanismul de producere a traumatismului, nervul afectat, localizarea anatomică a leziunii nervoase, alte structuri lezate asociate, durata spitalizării, tehnica operatorie folosită, perioada calendaristică în care s-a petrecut traumatismul.

S-a analizat incidența cazurilor de leziuni traumatice ale nervilor periferici în raport cu numărul total de internări în cadrul celui mai mare centru de traumă din țară, Spitalului Clinic de Urgență București, distribuția pacienților în funcție de sex și pe grupe de vârstă, distribuția leziunilor nervoase în funcție de localizarea anatomică, s-a analizat procentul leziunilor fiecărui nerv în parte raportat la numărul total de leziuni nervoase, s-au analizat leziunile nervoase multiple și prezența altor structuri lezate asociate. Au fost colectate date privind mecanismul de producere al leziunilor și s-au realizat corelații între mecanismul de producere și sexul pacienților, s-a analizat perioada calendaristică în care s-au produs evenimentele traumatice și s-au realizat corelații între perioada și mecanismul de producere al leziunilor.

Studiul nostru a inclus un total de 611 pacienți internați în secția de chirurgie plastică a Spitalului Clinic de Urgență București cu leziuni nervoase ale nervilor periferici la nivelul membrului superior, totalizând un număr de 776 de nervi lezați. Incidența globală a leziunilor nervilor periferici în populația studiată fiind de 0,24%, raportat la numărul total de internări în cadrul spitalului. Incidența pe ani a variat între 0,16% pe an și 0,34% pe an. Luând în calcul doar internările pe secția de chirurgie plastică, se poate observa o incidență globală de 3,08%, cu valori cuprinse între 2,1% și 5,45%.

În ceea ce privește distribuția în funcție de sex, se observă o preponderență covârșitoare masculină. 523 de pacienți din totalul de 611 au fost de sex masculin (85,6%) și 88 de sex feminin.

Pacienții incluși în studiu au avut vârste cuprinse între 3 și 87 de ani, cu o medie de $43,28 \pm 15,63$ ani. Cei mai mulți dintre pacienți s-au încadrat în grupele de vârstă 40-49 de ani (137 de pacienți - 22,42%) și 30-39 de ani (134 de pacienți - 21,93%), urmate de grupele 20-29 de ani și 50-59 de ani.

În ceea ce privește localizarea leziunii nervoase la nivelul membrului superior, s-a constatat o predominanță a leziunilor la nivelul antebrățului (69,72%), urmat de nivelul pumnului și a mâinii (45,17%).

Din totalul de 776 de leziuni nervoase ale membrului superior, 325 au fost reprezentate de leziuni ale nervului median (53,19%), urmate de leziuni ale nervului ulnar (223 de leziuni nervoase - 36,5%), nervului radial (118 leziuni - 19,31%), nervilor digitali comuni (102 leziuni - 16,69%) și nervului musculocutan (8 leziuni - 1,31%).

În populația studiată se observă predominanța leziunii nervului median la nivelul articulației radio-carpene (50,57% din leziunile de la acest nivel), la nivelul antebrățului (50,2% din leziunile de la acest nivel) și la nivelul cotului (50% din leziunile de la acest nivel). La nivelul brațului, majoritatea leziunilor au fost reprezentate de leziuni ale nervului radial (40% din leziunile de la acest nivel). În ceea ce privește leziunile de la nivelul mâinii, toate leziunile au fost reprezentate de leziuni ale nervilor digitali comuni.

Prima cauză de injurie nervoasă a fost reprezentată de traumatismele prin flex și alte instrumente electrice, cum ar fi drijbe sau criculare (38,46% din cazuri), urmată de tăierile prin sticlă (32,9% din cazuri), plăgi tăiate cu cuțitul, sechele post-traumatice, striviri, avulsii, contact cu instrumente de mână electrice și agresiuni animale.

În ceea ce privește distribuția cazurilor de leziuni nervoase în funcție de perioada calendaristică se poate observa faptul ca există o creștere a numărului de cazuri în perioadele mai calde ale anului. În lunile de vară se concentrează 31,1% din cazurile de leziuni nervoase, 25,37% în lunile de primăvară și toamnă și în lunile de iarnă 18,17% din cazuri. Există o oarecare asemănare între distribuția în funcție de perioada calendaristică și distribuția traumatismelor prin unelte electrice de mână, cu mențiunea că, în cazul traumatismelor prin flex, distribuția este un pic mai uniformă în lunile de toamnă, vară și primăvară (28,94%, 27,23%, respectiv 26,38%), cel mai mic număr de cazuri fiind tot iarna (17,45%).

Din totalul leziunilor nervoase, 75,12% au beneficiat de neurorafie directă, 16,42% de neuroliză, 2,93% de autogrefă, 4,39% neurotizare, 0,98% transpoziție și 0,16 reconstrucții cu conduct nervos. În ceea ce privește alegerea momentului operator, majoritatea pacienților din studiu au beneficiat de reparare primară (507 pacienți - 83,8%), în timp ce 16,2% (98 de pacienți), au beneficiat de reparare secundară.

Studiul clinic II: Strategii terapeutice în leziunile nervoase: date actuale și perspective de viitor

Am realizat o analiză retrospectivă a cazurilor internate în Clinica de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Clinic de Urgență București, selectând doar pacienții care au suferit leziuni nervoase la nivelul membrului superior. Analiza s-a concentrat pe o perioadă de 3 ani, între 1 ianuarie 2017 și 31 decembrie 2019.

La momentul internării, toți pacienții și-au dat consimțământul pentru ca datele lor

medicale să fie utilizate în scopuri de cercetare viitoare. Variabilele colectate au fost: data internării, vârsta, sexul, nervii implicați, leziunile acute asociate și prezența comorbidităților. Toate datele au fost colectate și prelucrate folosind Microsoft Excel, versiunea 16.66.1. Singura variabilă cantitativă a fost vârsta pacienților, pentru care am calculat media, mediana și deviația standard.

Am identificat 734 de pacienți care au suferit leziuni nervoase la nivelul membrului superior, dintre care 156 au fost internați în 2017 (21,25%), 263 în 2018 (35,83%) și 315 în 2019 (42,91%). Dintre cei 734 de pacienți incluși în studiu, 600 (81,74%) au fost de sex masculin și doar 134 (18,26%) de sex feminin. Vârsta medie a fost de 45,81 ($\pm 15,23$) ani, iar mediana a fost de 46 de ani. Cel mai tânăr pacient a fost un băiat de 16 ani, iar cel mai în vârstă o femeie de 94 de ani.

Cei mai frecvent afectați nervi ai membrului superior au fost nervii digitali, cu un total de 785 de nervi (80,59%), urmați de nervul median (83 nervi; 8,52%), nervul ulnar (73 nervi; 7,49%), nervul radial (31 nervi; 3,18%) și, în cele din urmă, nervul musculo-cutan (2nervi; 0,21%), însumând un total de 974 de nervi lezați la nivelul membrului superior.

Unii pacienți au prezentat leziuni ale mai multor nervi, în diferite combinații, toate prezentându-se în context de urgență. Cea mai frecventă a fost leziunea ambilor nervi colaterali digitali, întâlnită în 27,24% din cazuri.

De asemenea, au fost întâlnite leziuni asociate ale nervilor mari în cazurile noastre. Asocierea între nervul median și cel ulnar a fost observată la 23 de pacienți (3,13%) care s-au prezentat cu traumatisme ce au afectat ambii nervi. Au existat 6 pacienți (0,81%) cu leziuni asociate ale nervului median și ale nervului radial. Toți cei trei nervi principali ai antebrățului (median, ulnar și radial) au fost afectați în 5 cazuri (0,68%). Am identificat, de asemenea, un pacient (0,13%) cu leziuni ale nervilor musculocutan și radial. Mai mult, un pacient (0,13%) s-a prezentat cu o leziune a membrului inferior, pe lângă cea a membrului superior, având astfel lezați nervul radial și nervul peronier comun de pe aceeași parte (ipsilateral).

Din totalul celor 734 de pacienți incluși în studiu, marea majoritate a beneficiat de reparare standard a nervului, ceea ce asigură rezultate optime. Cu toate acestea, pentru unii pacienți nu a fost posibilă neurorafia directă din cauza dimensiunii defectului nervos. Am identificat 42 de astfel de cazuri, majoritatea implicând nervii digitali (24 pacienți; 57,14% dintre defecte), urmați de nervul ulnar (7 pacienți; 16,66%), nervul median (5 pacienți; 11,90%), nervul radial (3 pacienți; 7,14%), ambele nervi median și ulnar (2 pacienți; 4,76%) și, în cele din urmă, nervul interosos posterior (1 pacient; 2,38%). Acești nervi au fost lezați la nivele diferite, astfel încât procedurile reconstructive au variat în consecință, după cum se poate vedea în tabelul 7.2.

Tabelul 2 Proceduri reconstructive pentru defecte nervoase la diferite nivele

Nerv lezat	Nivelul leziunii	Nr. pacienți	Procedură reconstructivă	Nr. proceduri
Digital	Deget	19	Grefon nervos din piese de rezervă	6
			Conductor muscular-în-venă	2
			Lambouri heterodigitale senzitive	5
			Transfer nervos de la partea contralaterală nefuncțională	6
	Palmă	5	Grefon de nerv cutanat antebrahial lateral	1
			Grefon nervos din piese de rezervă	3
			Conductor muscular-în-venă	1
Median	Antebraț	4	Grefon de nerv sural	4
	Braț	1	Grefon de nerv sural	1
Ulnar	Antebraț	3	Grefon de nerv sural	3
	Antebraț proximal	4	Transpoziție anterioară a nervului ulnar	4
Median + Ulnar	Antebraț	2	Grefon de nerv sural	2
Radial	Braț	3	Grefon de nerv sural	3
Interosos posterior	Antebraț	1	Grefon de nerv cutanat antebrahial lateral	1

Leziunile nervilor periferici determină, în multe cazuri, deficite funcționale severe, afectând persoane tinere, active. Repararea primară a nervilor, utilizând tehnici microchirurgicale, este încercată ca primă intenție terapeutică. Atunci când un nerv nu poate fi reparat prin neurorafie directă, există diverse opțiuni pentru acoperirea defectului nervos, fiecare cu indicațiile și avantajele sale: grefarea nervoasă autologă – încă standardul de aur, grefele nervoase vascularizate, conductoarele nervoase, allogrefele și transferurile nervoase. Toate aceste opțiuni au fost întâlnite și în grupul nostru de studiu, unde un număr mare de pacienți tineri, activi profesional, preponderent de sex masculin, s-au prezentat cu afectări funcționale semnificative, cauzate de leziuni nervoase ale extremității superioare — mai ales atunci când leziunile sunt situate proximal.

Soluții alternative sunt în prezent explorate pentru acoperirea defectelor nervoase, în vederea obținerii unei recuperări funcționale mai bune, folosind resurse accesibile.

Conductoarele nervoase dezvoltate recent, realizate din materiale combinate prin tehnologii moderne, prezintă proprietăți mecanice bune și funcții biologice adecvate,

susținând procesul de regenerare nervoasă. Tehnologiile textile reprezintă un domeniu promițător, permițând fabricarea de conductoare nervoase cu proprietăți biologice optime, într-un mod rapid și rentabil.

Studiul clinic III: Rezultatele funcționale în urma transferurilor nervoase pentru reanimarea umărului și cotului în leziunile plexului brahial

Am realizat un studiu retrospectiv al cazurilor internate pe parcursul a 10 ani, din ianuarie 2015 până în decembrie 2024, în departamentele de chirurgie plastică ale Spitalului Zetta din București, Spitalului Clinic de Urgență București și Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii M.S. Curie. Studiul s-a axat pe pacienți cu leziuni ale plexului brahial, dintre care i-am selectat doar pe cei care au beneficiat de tratament chirurgical implicând transferuri nervoase. Pacienții care nu aveau fișe medicale complete și cei care au fost supuși altor tipuri de intervenții chirurgicale pentru leziuni ale plexului brahial au fost excluși din studiu.

La momentul consultației inițiale, s-a realizat o anamneză detaliată. A fost efectuat un examen clinic general și local amănunțit, cu accent pe identificarea leziunilor specifice și a deficitelor funcționale. Pacientul a fost informat cu privire la opțiunile de tratament disponibile, precum și despre beneficiile și riscurile fiecărei abordări. Pe baza acestei evaluări, s-a elaborat un plan chirurgical personalizat. La internarea în spital, toți pacienții au consimțit ca datele lor medicale să fie utilizate în scopuri de cercetare ulterioară.

Variabilele colectate și incluse în studiu au fost: numele pacientului, vârsta, sexul, localizarea leziunii, mecanismul de producere a leziunii, timpul scurs de la accident până la intervenția chirurgicală, perioada de urmărire, tipul de transfer nervos efectuat și rezultatul recuperării motorii.

Pornind de la principiul conform căruia flexia cotului și funcția umărului sunt cele mai importante și trebuie reanimate primele, pacienții noștri au beneficiat de unul sau mai multe dintre următoarele transferuri nervoase:

- Transferul nervului spinal accesoriu la nervul suprascapular pentru funcția umărului
- Transferul unui fascicul al nervului radial corespunzător mușchiului triceps la nervul axilar pentru funcția umărului
- Transferul ramurilor din nervii ulnar și median la nervul musculocutan pentru flexia cotului
- Transferul nervilor intercostali la nervul musculocutan (Figura 8.4) pentru flexia cotului
- Transferul rădăcinii C7 contralaterală la nervul musculocutan pentru flexia cotului
- Transferul nervului spinal accesoriu la nervul musculocutan pentru flexia cotului

Am inclus în studiu un total de 37 de pacienți care au suferit leziuni ale plexului brahial și au fost supuși intervențiilor chirurgicale de tip transfer nervos între 2015 și 2024. Majoritatea pacienților noștri au fost bărbați (34 din 37). Cele 3 paciente de sex feminin din

studiu au fost copii cu leziuni obstetricale. Distribuția vârstei a fost între 1 și 77 de ani, cu o vârstă medie de 26,8 ani. Am avut 9 pacienți pediatrici și 28 de adulți.

În ceea ce privește mecanismul leziunii, am observat că majoritatea pacienților adulți au suferit traumatisme prin accidente rutiere (27 din 28), peste 50% din totalul populației fiind implicați în accidente de motocicletă (54%). Din populația pediatrică, 8 din 9 copii au avut leziuni obstetricale, iar unul a suferit o leziune cauzată de polineuropatie secundară unei infecții virale.

În ceea ce privește nivelul leziunii, dintr-un total de 37 de pacienți, 18 au suferit o leziune completă a plexului brahial, iar 19 o leziune parțială (18 la nivelul rădăcinilor C5–C6 și 1 la nivelul C5–C6–C7). Din totalul populației, 24 de pacienți au avut leziunea la nivelul membrului superior stâng (64,86%) și 13 la membrul superior drept.

Dintre cei 37 de pacienți, 34 au fost supuși transferului nervos pentru reanimarea umărului. Toți au beneficiat de transferul nervului spinal accesoriu către nervul suprascapular. În plus, 4 dintre ei au beneficiat și de transferul fasciculului medial al nervului radial (înervând tricepsul) către nervul axilar. Conform scalei Medical Research Council, 85,3% dintre pacienți au obținut o recuperare a funcției umărului de grad M3 sau mai bun după intervenția de transfer nervos. Mai exact, 47,06% au atins gradul M3, în timp ce 38,24% au atins gradul M4. Doar un procent mic a demonstrat o recuperare mai slabă, cu 11,76% gradul M2 și 2,94% gradul M1. În cazurile în care s-a utilizat o procedură combinată (transfer nervos spinal accesoriu + triceps medial la nerv axilar), toți pacienții au obținut rezultate de grad M3 sau M4.

În funcție de vârstă, toți copiii care au beneficiat de proceduri pentru funcția umărului au obținut rezultate de M3 sau mai bune comparativ cu 81,48% din populația adultă, iar 71,43% dintre copii au obținut gradul M4, comparativ cu 29,63% dintre adulți (Figura 8.9). Rezultatele au arătat că 88,23% dintre pacienții cu leziuni complete au obținut grad M3 sau mai bun comparativ cu 82,36% din cei cu leziuni parțiale, dar 41,18% dintre aceștia din urmă au atins gradul M4 sau mai bun, comparativ cu 35,29% dintre cei cu leziuni complete.

Procedurile de restaurare a flexiei cotului au fost efectuate la 32 din cei 37 de pacienți. Un total de 29 au fost supuși transferurilor nervoase, iar 3 pacienți (toți pediatrici) au beneficiat de grefarea rădăcinii C5 către trunchiul superior (2 cu grefă de nerv sural și 1 cu tub nervos) și de grefarea rădăcinii C6 către trunchiul mijlociu cu grefă de nerv sural. Cele 29 de transferuri nervoase s-au distribuit astfel: 13 transferuri nervi intercostali la musculocutan, 11 transferuri fascicule ulnar/median la musculocutan, 2 transferuri C7 contralateral la musculocutan cu grefă vascularizată de nerv ulnar, 2 transferuri spinal accesoriu la musculocutan cu grefă de nerv sural și 1 transfer de fascicule C7 către C5 distal și C8 către C6 distal la un pacient pediatric. 84,38% dintre pacienți au obținut un rezultat de M3 sau mai bun conform scalei Medical Research Council.

În funcție de tehnica utilizată, gradele M3 sau M4 s-au observat la: 76,92% dintre pacienții cu transfer intercostali la musculocutan, 90,91% cu transfer fascicule ulnar/median

la musculocutan, 100% cu transfer C7 contralateral la musculocutan, 50% cu transfer spinal accesoriu la musculocutan, 100% cu transfer C7 către C5 și C8 către C6 (pacient pediatric) și 100% în grupul cu grefare C5 și C6.

În ceea ce privește vârsta, toți copiii au obținut rezultate M3 sau mai bune, comparativ cu 78,26% în rândul adulților. 77,78% dintre copii au atins gradul M4, comparativ cu 43,48% dintre adulți.

Comparativ între leziunile parțiale și cele complete ale plexului brahial, pacienții cu leziuni parțiale au avut rezultate mai bune (93,33% vs. 76,47% cu recuperare M3 sau M4).

În cohorta noastră de 37 de pacienți, intervalul dintre accident și intervenție a fost între 2 și 24 luni, cu o medie de 8,03 luni. Perioada medie de urmărire a fost de 3,32 ani, cuprinsă între 1 și 9 ani.

Studiul experimental: Metode comparative ale regenerării nervoase în leziunile nervului sciatic la șobolan

Studiul de față și-a propus să analizeze comparativ rezultatele funcționale după crearea unui defect nervos la șobolan și repararea acestuia prin trei tehnici diferite și anume autogrefa, ca standard de aur în tratamentul defectelor nervoase, utilizată ca lot control, interpoziția unui conduct nervos creat din aortă, umplut cu fragment de mușchi striat și interpoziția unui conduct nervos creat din aortă, umplut cu fragment de mușchi striat la care se adăugă grăsime prelucrată pentru îmbunătățirea rezultatelor.

Desfășurarea studiului experimental s-a realizat cu respectând protocoalele și normele în vigoare privind etica cercetării experimentale pe animale de laborator. După elaborarea teoretică a proiectului de cercetare, acesta a fost trimis către avizare și s-a obținut aprobarea de la Comisia de Etică.

Studiul experimental s-a desfășurat la nivelul biobazei din cadrul Spitalului Clinic de Urgență București, aceasta având aviz de funcționare din partea Direcției Sanitar - Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor.

Modelul experimental a fost realizat pe 15 șobolani albi rasa Wistar achiziționați de la biobaza Fundeni. S-a optat pentru utilizarea șobolanilor datorită asemănării nervului sciatic cu cel uman, atât din punct de vedere histologic, cât și din punct de vedere al regenerării nervoase. Fiecare animal a fost cazat în cușcă separată (Figura 9.1) și a beneficiat de hrană și apă la discreție, talașul fiind schimbat zilnic, sau ori de câte ori a fost nevoie. Fiecare șobolan a beneficiat de o fișă proprie pe care s-au notat informații legate de greutatea și circumferința ambelor coapse înainte de prima intervenție chirurgicală și la finalul studiului, înainte de a 2-a intervenție chirurgicală, protocoalele operatorii ale ambelor intervenții chirurgicale, timpii operatori pentru cele 2 intervenții, rezultatele după calcularea indicelui funcțional sciatic (SFI) la 3 și 6 săptămâni.

Intervențiile chirurgicale s-au desfășurat sub anestezie generală pentru care s-a utilizat Sevoflurane pentru inducție și un mix de 100mg/kgc Ketamina + 10 mg/kgc Xilazina (diluție Ketamina: 1ml Ketamina + 9 ml ser fiziologic, diluție Xilazina: 0,5 ml Xilazina +

9,5 ml ser fiziologic) administrata injectabil intraperitoneal. Doza necesară a fost calculată raportat la greutatea animalului de laborator, după cântărirea acestuia.

Cei 15 șobolani au fost distribuiți în 3 loturi, câte 5 șobolani pe fiecare lot după cum urmează: lot 1 - autogrefă nervoasă, lot 2 - interpoziția unui conduct nervos creat din aortă și umplut cu fragment de mușchi striat și lot 3- interpoziția unui conduct nervos creat din aortă, umplut cu fragment de mușchi striat și adăugare de grăsime prelucrată.

Sub anestezie generală, după îndepărtarea pilozității cu ajutorul mașinii de ras, cu animalul de laborator așezat în decubit ventral, se practică la nivelul membrului inferior drept o incizie de la nivelul articulației genunchiului până la nivelul tuberozității ischiatice, disecție cu evidențierea mușchilor biceps femural și gluteus maximus. Printr-o incizie la nivelul mușchiului biceps femural, urmată de disecția acestuia, se identifică nervul sciatic. Nervul sciatic este apoi secționat cu crearea unui defect nervos cu dimensiune de 0,5 cm. După crearea defectului nervos, repararea s-a realizat diferit în funcție de lotul de studiu: în lotul 1 fragmentul secționat a fost rotit și re poziționat la nivelul defectului ca și grefon nervos și suturat la ambele capete prin sutura epi-perineurală cu fir Prolene 9.0, în lotul 2 repararea s-a realizat cu ajutorul grefonului din aortă; acesta a fost secționat astfel încât să fie mai mare decât defectul nervos cu 2-3 milimetri, conductul nervos este apoi umplut cu un fragment de mușchi striat recoltat de la nivelul bicepsului femural și suturat la ambele capete ale defectului nervos cu fir Prolene 9.0, în lotul 3, suplimentar față de lotul anterior, s-a adăgat grăsime prelucrată de tip nano fat. Grefoanele de aortă și grăsimea au fost recoltate de la un șobolan din lotul control, după terminarea perioadei de urmărire și după ce acesta a fost sacrificat în vederea recoltării fragmentului nervos pentru analiza histopatologică După sutura nervoasă se practică lavaj, hemostază, sutura planurilor musculare cu Vicry 4.0 și sutura tegumentară cu Prolene 4.0. Ulterior se practică toaletă locală cu Betadină și se aplica topice antimicrobiene la nivelul tranșei de sutură.

Niciun șobolan nu a decedat nici imediat postoperator, nici ulterior. Din punct de vedere al complicațiilor postoperatorii s-au înregistrat doar 2 dehiscente parțiale de plagă și mici leziuni de automutilare în special la nivel plantar care s-au vindecat spontan. Șobolanii au fost monitorizați zilnic pe o perioadă de 6 săptămâni timp în care aceștia au beneficiat de tot confortul, cu apă și hrană la discreție, schimbarea talașului ori de câte ori a fost necesar, cu un ciclicitate lumină/întuneric de 12 ore, temperatură și umiditate constante.

Pe parcursul celor 6 săptămâni s-au realizat o serie de teste pentru a evalua regenerarea nervoasă. Înainte de fiecare intervenție chirurgicală (săptămâna 0 și săptămâna 6) au fost măsurate greutatea și circumferința ambelor coapse. Testul amprenteii la mers a fost realizat la 3 și 6 săptămâni și s-a calculat indexul funcțional sciatic. La 6 săptămâni se efectuează un test al înotului în care șobolanul este plasat într-un vas cu apă pentru un minut timp în care este filmat în slow-motion pentru a stabili numărul de bătăi pe minut pe care șobolanul îl efectuează cu ambele membre inferioare pentru a se menține la suprafață. La finalul perioadei de urmărire, șobolanii sunt sacrificați și se recoltează fragmentul de nerv

împreună cu 0,5 cm proximal și distal de anastomoze pentru a se efectua analiza histopatologică.

Intervenția chirurgicală s-a realizat în toate cazurile la nivelul membrului inferior drept. În ceea ce privește evoluția greutății în primul lot se observă o greutate medie de 409,6 grame preoperator, 528,4 grame la 6 săptămâni cu o diferență de 118,8 grame. În lotul 2 se observă o greutate medie de 453,4 grame înaintea primei intervenții chirurgicale, 501,6 grame la 6 săptămâni și diferență de 48,2 grame. În lotul al 3-lea media greutăților inițiale a fost de 435,2 grame, medial la 6 săptămâni de 515,6 grame și diferență de 80,4 grame.

Din punct de vedere al timpilor operatori, media acestora pe cele 3 loturi a fost după cum urmează: lotul 1 - 57,2 minute $\pm$ 5,11, lotul 2 - 50,4 minute $\pm$ 3,84, lotul 3 - 51,2 minute $\pm$ 3,49.

În ceea ce privește circumferința coapse drepte, între momentul preoperator și după 6 săptămâni, se constată o scădere medie a circumferinței coapsei operate cu 4,4 mm $\pm$ 1,516 în lotul reprezentat de autogrefă, 4,2 mm $\pm$ 1,483 în lotul cu conduct de aortă și mușchi și cu 4 mm $\pm$ 2,549 în lotul cu conduct de aortă, fragment de mușchi striat și grăsime prelucrată. Media, mediana și dispersia sunt destul de apropiate între cele 3 loturi. Testul Shapiro-Wilk arată o distribuție normală a datelor ($p > 0,05$), în timp ce testul Anova arată că nu există diferențe semnificative statistice între cele 3 loturi în ceea ce privește diferența în circumferință.

În ceea ce privește testul de înot se observă o diferență medie a numărului de mișcări pe minut între membrul operat și cel neoperat de 3,6 $\pm$ 1,14 mișcări pe minut, mediana 4 mișcări pe minut în lotul cu autogrefă, 5 $\pm$ 1,2247 mișcări pe minut, mediana 5 mișcări pe minut în lotul cu conduct de aortă și mușchi și 3,2 $\pm$ 0,836 mișcări pe minut, mediana 3 mișcări pe minut în lotul cu aortă, mușchi și grăsime prelucrată. Se poate observa o mobilitate ușor mai bună în cazul lotului reprezentat de conduct din aortă umplut de mușchi și grăsime prelucrată, urmat de lotul cu autogrefă și conductul de aortă umplut cu mușchi. Și în acest caz, testul Shapiro-Wilk arată o distribuție normală a datelor ($p > 0,05$), în timp ce testul Anova arată că există o tendință spre diferență grupuri, însă loturile sunt prea mici pentru o concluzie clară ($p=0,0518$).

La 3 și la 6 săptămâni fiecare șobolan a fost testat prin teste de mers cu înregistrarea amprentei plantare și s-a determinat indexul funcțional sciatic. Valorile acestui index sunt cuprinse între 0 și -100, 0 reprezentând funcție normală și -100 deficit complet al funcției. S-a putut observa o îmbunătățire a funcției membrului inferior operat în toate cele 3 loturi. Valoarea indexului la 3 săptămâni a fost după cum urmează: în lotul 1 SFI a fost - 67,446 $\pm$ 1,1113, ceea ce traduce un deficit de 67,46 % din funcție, în lotul 2 SFI fost - 67,662 $\pm$ 5,9840, ceea ce traduce un deficit de 67,66 % din funcție, în timp ce în lotul 3 SFI fost - 55,886 $\pm$ 5,3878, ceea ce traduce un deficit de 67,66 % din funcție. La 6 săptămâni deficitul a scăzut la 46,10% în lotul 1, 51,48% în lotul 2 și 44,59% în lotul 3. Se observă că cea mai bună funcție au obținut-o șobolanii din lotul reprezentat de conductul de aortă

umplut cu mușchi și grăsime prelucrată, urmat îndeaproape de lotul cu autogrefă, în timp ce lotul reprezentat de conductul de aortă umplut cu mușchi a prezentat cel mai slab rezultat. Testul Shapiro-Wilk arată o distribuție normală a datelor. Am aplicat testul Anova ce ne arată că exista diferențe semnificative statistic între cel puțin două dintre cele trei grupuri ($p=0,0059$) și apoi a fost aplicat testul Tukey HSD ce arată o diferență semnificativă statistic între lotul cu autogrefă și cel cu aortă umplută cu mușchi ($p=0,0282$) și între lotul cu aortă umplută cu mușchi și grăsime prelucrată și cel cu aortă umplută cu mușchi ($p=0,0063$), în timp ce între lotul cu autogrefă și cel cu aortă umplută cu mușchi și grăsime prelucrată nu se observă diferențe semnificative statistic ($p=0,689$). Acest fapt dovedește o regenerare mai bună în cazul grupurilor cu autogrefă și aortă, mușchi și grăsime față de lotul cu aortă și mușchi.

La momentul recoltării nervului sciatic s-a constatat prezența de aderențe formate între nerv și masa musculară din jur la toți cei 15 șobolani, după disecție s-a observat aspectul sub microscopul optic al nervului sciatic la cele 3 loturi de studiu. Nu s-a observat formarea de nevroame sau rupturi la nivelul anastomozelor la nici unul dintre subiecți.

Nu s-au observat diferențe din punct de vedere al diametrului nervilor în cele 3 loturi studiate.

La examinarea lamelor s-a observat o regenerare nervoasă marcată în toate cele trei loturi, cu țesut nervos bine reprezentat. Între lotul 1, autogrefă, și lotul 3, conduct de aortă umplut cu fragment de mușchi striat și grăsime prelucrată, nu se observă diferențe importante, ambele loturi având o regenerare bună, cu țesut nervos organizat, bine reprezentat, cu mulți axoni mielinizați vizibili în special pe secțiunile transversale, cu multiple capilare sanguine și numeroase celule Schwann. Și în lotul 2, conduct de aortă umplut cu fragment de mușchi striat, se observa o bună regenerare nervoasă, cu o cantitate importantă de țesut nervos bine reprezentat, însă se observă o prezență mai importantă a țesutului conjunctiv ce se interpune cu fibrele nervoase.

Studiu experimental preliminar

Asemenea studiului anterior, s-au respectat protocoalele și normele în vigoare privind etica cercetării experimentale pe animale de laborator. Lotul a fost alcătuit din 10 exemplare adulte. Intervențiile s-au realizat sub anestezie generală, conform protocolului instituțional prezentat în cadrul studiului precedent. Pregătirea preoperatorie s-a realizat în aceeași manieră ca în studiu anterior. La fiecare subiect s-a practicat o incizie la nivelul coapsei posterioare, s-a expus nervul sciatic, s-a rezecat un segment de nerv sciatic și s-a indus un defect nervos de 0,5 cm. Defectul astfel creat a fost reparat prin interpoziția unui grefon compozit, constând dintr-un conduct de collagen preumplut cu fibre musculare striate autologe.

Tehnica operatorie utilizată pentru inducerea defectului nervos și interpoziția grefonului compozit este detaliată în cele ce urmează:

După anestezie și pregătirea preoperatorie, cu animalul de laborator așezat în decubit ventral, se practică la nivelul membrului inferior drept o incizie de la nivelul articulației genunchiului până la nivelul tuberozității ischiatice, disecție cu evidențierea mușchilor biceps femural și gluteus maximus. Printr-o incizie la nivelul mușchiului biceps femural, urmată de disecția acestuia, se identifică nervul sciatic. Nervul sciatic este apoi secționat cu crearea unui defect nervos cu dimensiunea de 0,5 cm. Conductul de collagen este secționat cu 2-3 milimetri mai lung decât defectul pentru realiza sutura fără tensiune și este umplut cu fibre musculare striate recoltate din masa mușchiului biceps femural. După crearea defectului, acesta va fi reparat prin interpoziția conductului de collagen. Conductul nervos a fost apoi suturat la ambele capete ale defectului nervos cu fir Prolene 9.0. După sutura nervoasă se practică lavaj, hemostază, refacerea planurilor musculare cu Vicry 4.0 și sutura tegumentară cu Prolene 4.0. Ulterior se practică toaletă locală cu Betadină și se aplica topice antimicrobiene la nivelul tranșei de sutură.

Urmărirea postoperatorie s-a realizat în aceleași condiții ca la primul studiu. Pentru evaluarea funcțională în cadrul lotului studiat, s-a evaluat indicele funcțional sciatic (Sciatic Functional Index – SFI) la toți cei 10 șobolani la 6 săptămâni postoperator. La același moment, un exemplar a fost eutanasiat și trimis către un laborator de specialitate pentru efectuarea unei analize histopatologice detaliate, cu scopul stabilirii unui cadru de referință pentru interpretarea viitoarelor analize ale lotului restant.

Ceilalți 9 șobolani au fost monitorizați pe termen lung. Reevaluarea funcțională prin SFI a fost realizată la 8 luni. La finalul perioadei de observație, întregul lot rămas a fost sacrificat, iar țesuturile prelevate au fost supuse analizelor histopatologice.

Greutatea medie preoperator a fost de 423,5 grame cu o abatere standard de 37,807 g. În ceea ce privește timpul operator, media a fost de 50,4 minute $\pm$ 6,275. Valoarea medie a indexului funcțional sciatic la 6 săptămâni a fost de $-56,959 \pm 11,8$ ceea ce traduce un deficit funcțional de 56,959 %, iar la 8 luni media indexului funcțional sciatic a fost $-48,656 \pm 8,15$, ceea ce traduce un deficit funcțional de 48,656%.

La șobolanul sacrificat la 6 săptămâni s-a observat, din punct de vedere al examenului macroscopic, o micșorare importantă a calibrului la nivelul conductului de collagen în special la nivel central.

Din punct de vedere al aspectului microscopic, în imaginile următoare se pot observa prezenta unor materiale cristalizate, resturi de collagen și infiltrat inflamator important. Totuși se poate observa prezența de țesut nervos, cu axoni înconjurați de teci de mielină și celule Schwann.

În ceea ce privește aspectul microscopic la 8 luni, se poate observa ca regenerarea nervoasă este una optimă, cu țesut nervos bine reprezentat, fără semne inflamatorii ceea ce denotă o tolerabilitate bună la materialul străin din care este realizat conductul. Se poate observa o creștere nervoasă organizată, cu axoni surprinși atât în secțiune longitudinală, cât și în secțiune transversală.

Concluzii și contribuții personale

Teza de doctorat include un studiu amplu, structurat pe două componente majore: una clinică, variată, și una experimentală, menită să investigheze complexitatea leziunilor de nervi periferici dintr-o perspectivă multidimensională. Ne-am concentrat în mod special pe leziunile nervoase care afectează membrul superior, având în vedere frecvența ridicată a acestora, impactul funcțional major pe care îl generează, precum și consecințele semnificative asupra calității vieții pacienților, în special a celor tineri. De asemenea, am urmărit potențialul de recuperare funcțională și posibilitatea reintegrării socioprofesionale, aspecte esențiale în managementul acestor afecțiuni.

Activitatea desfășurată în cadrul Spitalului Clinic de Urgență București ne-a oferit acces la o cazuistică foarte bogată, care a constituit baza studiului clinic retrospectiv derulat pe o perioadă de nouă ani. Acest cadru ne-a permis realizarea unei caracterizări detaliate a leziunilor nervoase periferice, survenite în principal în context post-traumatic. Am pus un accent deosebit pe leziunile majore localizate la nivelul brațului și antebrăului, având în vedere impactul funcțional semnificativ al acestora. În urma analizei, am reușit să conturăm complexitatea acestor leziuni și să identificăm principalele direcții în care se impune continuarea cercetării, atât din perspectivă clinică, cât și experimentală.

De asemenea, am realizat o analiză amănunțită în cadrul celui de-al doilea studiu clinic retrospectiv, concentrându-ne atât asupra distribuției leziunilor și a caracteristicilor lotului de pacienți, cât și asupra strategiilor terapeutice aplicate în clinica noastră. Am evaluat toate schemele terapeutice utilizate, ținând cont de particularitățile fiecărui caz, în funcție de natura și complexitatea leziunii. Această abordare ne-a permis să evidențiem tendințele terapeutice actuale și să identificăm aspectele care necesită optimizare în practica clinică curentă.

Cel de-al treilea studiu clinic s-a concentrat asupra leziunilor de plex brahial, cea mai severă formă de traumatism al nervilor periferici la nivelul membrului superior. Aceste leziuni determină paralizii grave, asociate cu un grad înalt de handicap și cu un potențial redus de recuperare funcțională. În prezent, abordarea terapeutică se axează pe transferuri nervoase, cu scopul de a restaura funcțiile esențiale ale membrului afectat. Intervențiile vizează în mod prioritar reconstrucția funcțională a umărului și a cotului, componente esențiale pentru recăștigarea unui minim de autonomie motorie.

Atât literatura de specialitate, cât și studiile realizate în cadrul clinicii noastre evidențiază o incidență ridicată a leziunilor nervoase care generează deficite funcționale majore. Un aspect remarcabil, observat constant, este lipsa predictibilității în ceea ce privește recuperarea funcțională, chiar și în condițiile unei intervenții chirurgicale corect efectuate. Chiar și atunci când se aplică tehnici microchirurgicale avansate, cu disecție realizată sub lupe operatorii și sutură nervoasă sub microscop, de către echipe cu înaltă experiență, rezultatele funcționale rămân adesea imprevizibile.

Această variabilitate poate fi atribuită atât factorilor intrinseci pacientului - precum vârsta, tipul leziunii, comorbiditățile asociate - cât și factorilor extrinseci, precum gradul de acces al pacientului la îngrijiri postoperatorii, aderența la programul de urmărire prescris și implicarea sa într-un program de recuperare medicală susținut. Recuperarea în astfel de cazuri necesită luni întregi de fiziokinetoterapie, inclusiv electrostimulare, fiind esențială o colaborare strânsă între chirurgul plastician, medicul de recuperare și kinetoterapeut.

Planul terapeutic este adaptat în funcție de deficitul restant și progresele pacientului, fiind completat de proceduri de imobilizare în poziții funcționale, reeducare motorie precoce și terapie ocupațională, toate personalizate în funcție de nevoile individuale ale fiecărui pacient.

Cercetarea actuală la nivel internațional se concentrează pe identificarea unor soluții terapeutice moderne care să îmbunătățească rezultatele chirurgicale în reconstrucția nervilor periferici. Un domeniu emergent este cel al bioingineriei, care urmărește dezvoltarea unor produse capabile să stimuleze regenerarea nervoasă, precum și a unor conducte nervoase artificiale utilizabile în reconstrucția defectelor nervoase. Deși astfel de dispozitive sunt deja omologate și utilizate cu succes în centre internaționale, costul ridicat de achiziție rămâne o barieră majoră pentru implementarea lor curentă în instituțiile medicale din România.

Având în vedere această limitare, am considerat oportună inițierea unor parteneriate de cercetare cu instituții tehnice românești în vederea dezvoltării de conducte nervoase cu biocompatibilitate bună, accesibile și eficiente, în special pentru defectele nervoase de dimensiuni mici, cum sunt cele ale nervilor digitali — patologie frecvent întâlnită în practica noastră. În acest context, am colaborat cu Institutul de Pielărie și, în prezent, derulăm un parteneriat multidisciplinar internațional cu Universitatea Politehnica din București și alte universități tehnice din străinătate.

Într-o abordare de tip cercetare translațională, am urmărit dezvoltarea unei platforme experimentale care să permită testarea diverselor soluții pentru substituirea defectelor nervoase. De asemenea, am propus un model experimental preliminar, cu potențialul de a deveni un standard chirurgical în evaluarea și dezvoltarea conductelor nervoase accesibile la nivel național.

Nu în ultimul rând, consider o contribuție semnificativă realizarea unei analize exhaustive a literaturii de specialitate, în care am evaluat toate strategiile actuale de tratament al leziunilor nervilor periferici, precum și noile tehnici de stimulare a regenerării nervoase. Această analiză amănunțită ne-a permis formularea unui set de concluzii integrate cu datele obținute din studiile clinice și experimentale proprii, conducând la elaborarea unui algoritm terapeutic extins. Acest algoritm are potențialul de a ghida chirurgul plastician în luarea deciziilor terapeutice în tratamentul leziunilor de nervi periferici, adaptând strategia la tipul, localizarea și severitatea leziunii.

Am identificat, de asemenea, tehnici moderne omologate la nivel internațional și am analizat posibilitatea introducerii acestora în practica medicală din România, în funcție de

fezabilitatea tehnică și infrastructurală existentă. Cu toate acestea, anumite categorii de leziuni continuă să ridice provocări terapeutice majore, precum: leziunile proximale extinse, distrugerile tisulare masive, leziunile de strivire, afectarea multiplă a nervilor periferici (inclusiv leziunile de plex brahial) și defectele secundare exciziilor tumorale complexe. Pentru aceste situații, opțiunile terapeutice standardizate rămân limitate și necesită cercetări suplimentare.

O direcție inovatoare pe care dorim să o dezvoltăm în cadrul unor parteneriate instituționale cu universități tehnice din România este integrarea inteligenței artificiale în domeniul chirurgiei nervilor periferici. Aceasta ar putea contribui atât la predicția recuperării funcționale postoperatorii, cât și la individualizarea și monitorizarea programului de reabilitare, optimizând astfel parcursul terapeutic al pacienților.

În acest context, am dezvoltat un parteneriat solid cu echipa din cadrul Departamentului de Recuperare Medicală al spitalului, formată din medic specializat în medicină fizică și de reabilitare, precum și fiziokinetoterapeuți cu experiență vastă în gestionarea leziunilor nervoase periferice. Această colaborare a permis implementarea unor protocoale standardizate de reabilitare, axate pe obținerea unei recuperări funcționale cât mai rapide și facilitarea reintegrării socio-profesionale a pacienților.

Pacienții sunt integrați în echipa de recuperare încă din perioada de spitalizare, existând o comunicare constantă între echipa chirurgicală și echipa de reabilitare. La finalul fiecărui ciclu de tratament recuperator, pacientul este reevaluat de medicul chirurg plastician, iar direcțiile ulterioare ale programului de recuperare sunt stabilite în mod interdisciplinar.

În plus, pacienții beneficiază de evaluări neurologice periodice, investigații electromiografice repetate și imagistică de specialitate pentru monitorizarea progresului regenerării nervoase. În colaborare cu medicii specializați în imagistică, realizăm evaluări ecografice ale nervilor periferici, în special cu ecografie de părți moi. Acest segment se află încă într-o etapă preliminară de dezvoltare, fără rezultate complet standardizate, dar cu un potențial semnificativ pentru monitorizarea obiectivă a regenerării nervoase.

Am considerat esențială menținerea unei comunicări continue cu pacientul, atât prin intermediul vizitelor medicale periodice, cât și prin mijloace moderne de comunicare online. În special în cazul pacienților proveniți din alte județe, am încurajat raportarea constantă a progresului funcțional prin trimiterea de fotografii și înregistrări video ale membrului afectat. De asemenea, am încurajat pacienții să adreseze întrebări legate de evoluția postoperatorie și de desfășurarea programului de recuperare. Această comunicare activă a avut ca scop creșterea aderenței la tratamentul prescris și îmbunătățirea rezultatelor funcționale printr-o monitorizare continuă și personalizată a parcursului terapeutic.

În concluzie, această teză de doctorat reflectă o abordare complexă și integrată a leziunilor nervilor periferici, îmbinând cercetarea clinică riguroasă cu inovația experimentală și colaborările interdisciplinare. Rezultatele obținute evidențiază atât

dificultățile majore asociate tratamentului acestor leziuni, cât și direcțiile promițătoare pentru îmbunătățirea prognosticului funcțional. Prin dezvoltarea unor parteneriate naționale și internaționale, implementarea tehnologiilor moderne și integrarea inteligenței artificiale, se conturează perspective reale pentru personalizarea terapilor și îmbunătățirea calității actului medical.

Bibliografie

1. Kouyoumdjian JA. Peripheral nerve injuries: a retrospective survey of 456 cases. *Muscle Nerve*. 2006 Dec;34(6):785-8. doi: 10.1002/mus.20624. PMID: 16881066.
2. Padovano WM, Dengler J, Patterson MM, Yee A, Snyder-Warwick AK, Wood MD, Moore AM, Mackinnon SE. Incidence of Nerve Injury After Extremity Trauma in the United States. *Hand (N Y)*. 2022 Jul;17(4):615-623. doi: 10.1177/1558944720963895. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33084377; PMCID: PMC9274890.
3. Grinsell D, Keating CP. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. *Biomed Res Int*. 2014;2014:698256. doi: 10.1155/2014/698256. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25276813; PMCID: PMC4167952.
4. Pfister BJ, Gordon T, Loverde JR, Kochar AS, Mackinnon SE, Cullen DK. Biomedical engineering strategies for peripheral nerve repair: surgical applications, state of the art, and future challenges. *Crit Rev Biomed Eng*. 2011;39(2):81-124. doi: 10.1615/critrevbiomedeng.v39.i2.20. PMID: 21488817.
5. Walocko FM, Khouri RK Jr, Urbanchek MG, Levi B, Cederna PS. The potential roles for adipose tissue in peripheral nerve regeneration. *Microsurgery*. 2016 Jan;36(1):81-8. doi: 10.1002/micr.22480. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26773850; PMCID: PMC5089369.
6. Menorca RM, Fussell TS, Elfar JC. Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clin*. 2013 Aug;29(3):317-30. doi: 10.1016/j.hcl.2013.04.002. PMID: 23895713; PMCID: PMC4408553.
7. Matos Cruz AJ, De Jesus O. Neurotmesis. [Updated 2023 Aug 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559108/> accessed 14.02.205
8. Hussain G, Wang J, Rasul A, Anwar H, Qasim M, Zafar S, Aziz N, Razzaq A, Hussain R, de Aguilar JG, Sun T. Current Status of Therapeutic Approaches against Peripheral Nerve Injuries: A Detailed Story from Injury to Recovery. *Int J Biol Sci*. 2020 Jan 1;16(1):116-134. doi: 10.7150/ijbs.35653. PMID: 31892850; PMCID: PMC6930373.
9. Wang Y, Ma M, Tang Q, Zhu L, Koleini M, Zou D. The effects of different tensile parameters for the neurodynamic mobilization technique on tricipital muscle wet weight and MuRf-1 expression in rabbits with sciatic nerve injury. *J Neuroeng Rehabil*. 2015 Apr 15;12:38. doi: 10.1186/s12984-015-0034-4. PMID: 25889989; PMCID: PMC4403708.
10. Ribeiro-Resende VT, Koenig B, Nichterwitz S, Oberhoffner S, Schlosshauer B. Strategies for inducing the formation of bands of Büngner in peripheral nerve regeneration.

Biomaterials. 2009 Oct;30(29):5251-9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.07.007. Epub 2009 Jul 26. PMID: 19632717.

11. Masaki T, Matsumura K. Biological role of dystroglycan in Schwann cell function and its implications in peripheral nervous system diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:740403. doi: 10.1155/2010/740403. Epub 2010 Jun 15. PMID: 20625412; PMCID: PMC2896880.

12. Al-Qudah MA, Al-Dwairi A. Mechanisms and regulation of neurotrophin synthesis and secretion. *Neurosciences (Riyadh)*. 2016 Oct;21(4):306-313. doi: 10.17712/nsj.2016.4.20160080. PMID: 27744458; PMCID: PMC5224427.

13. Griffin MF, Malahias M, Hindocha S, Khan WS. Peripheral nerve injury: principles for repair and regeneration. *Open Orthop J*. 2014 Jun 27;8:199-203. doi: 10.2174/1874325001408010199. PMID: 25067975; PMCID: PMC4110386.

14. Lopes B, Sousa P, Alvites R, Branquinho M, Sousa AC, Mendonça C, Atayde LM, Luís AL, Varejão ASP, Maurício AC. Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 14;23(2):918. doi: 10.3390/ijms23020918. PMID: 35055104; PMCID: PMC8779751.

15. D'Arpa S, Claes KEY, Stillaert F, Colebunders B, Monstrey S, Blondeel P. Vascularized nerve "grafts": just a graft or a worthwhile procedure?. *Plast Aesthet Res*. 2015;2:183-94. <http://dx.doi.org/10.4103/2347-9264.160882>

16. 14. Ray WZ, Mackinnon SE. Management of nerve gaps: autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. *Exp Neurol*. 2010 May;223(1):77-85. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.031. Epub 2009 Apr 5. PMID: 19348799; PMCID: PMC2849924.

17. Fox IK, Mackinnon SE. Experience with nerve allograft transplantation. *Semin Plast Surg*. 2007 Nov;21(4):242-9. doi: 10.1055/s-2007-991194. PMID: 20567677; PMCID: PMC2884844.

18. Zimmermann KS, Aman M, Harhaus L, Boecker AH. Improving outcomes in traumatic peripheral nerve injuries to the upper extremity. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2024 Oct;34(7):3687-3697. doi: 10.1007/s00590-023-03751-3. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37864051.

19. Liu K, Yan L, Li R, Song Z, Ding J, Liu B, Chen X. 3D Printed Personalized Nerve Guide Conduits for Precision Repair of Peripheral Nerve Defects. *Adv Sci (Weinh)*. 2022 Apr;9(12):e2103875. doi: 10.1002/advs.202103875. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35182046; PMCID: PMC9036027.

20. Convertino D, Trincavelli ML, Giacomelli C, Marchetti L, Coletti C. Graphene-based nanomaterials for peripheral nerve regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023 Dec 18;11:1306184. doi: 10.3389/fbioe.2023.1306184. PMID: 38164403; PMCID: PMC10757979.

21. Hoyng SA, Gnani S, de Winter F, Eggers R, Ozawa T, Zaldumbide A, Hoebe RC, Malesy MJ, Verhaagen J. Developing a potentially immunologically inert tetracycline-regulatable viral vector for gene therapy in the peripheral nerve. *Gene Ther.* 2014 Jun;21(6):549-57. doi: 10.1038/gt.2014.22. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24694534.
22. Li T, Yang Y, Qi H, et al. CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2023;8:36. doi: 10.1038/s41392-023-01309-7.
23. Dogny C, André-Lévigne D, Kalbermatten DF, Madduri S. Therapeutic Potential and Challenges of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Peripheral Nerve Regeneration: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024 Jun 12;25(12):6489. doi: 10.3390/ijms25126489. PMID: 38928194; PMCID: PMC11203969.
24. Abushukur Y, Knackstedt R. The Impact of Supplements on Recovery After Peripheral Nerve Injury: A Review of the Literature. *Cureus.* 2022 May 19;14(5):e25135. doi: 10.7759/cureus.25135. PMID: 35733475; PMCID: PMC9205410.
25. Mekaj, Agon & Mekaj, Ymer. (2017). The Role of Pharmacological Agents in Nerve Regeneration after Peripheral Nerve Repair. 10.5772/intechopen.68378.
26. Ni L, Yao Z, Zhao Y, Zhang T, Wang J, Li S, Chen Z. Electrical stimulation therapy for peripheral nerve injury. *Front Neurol.* 2023 Feb 24;14:1081458. doi: 10.3389/fneur.2023.1081458. PMID: 36908597; PMCID: PMC9998520.

Lucrări științifice publicate

1. Grosu-Bularda A, **Vancea CV**, Hodea FV, Cretu A, Bordeanu-Diaconescu EM, Dumitru CS, Ratoiu VA, Teodoreanu RN, Lascar I, Hariga CS. Optimizing Peripheral Nerve Regeneration: Surgical Techniques, Biomolecular and Regenerative Strategies-A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2025 Apr 20;26(8):3895. doi: 10.3390/ijms26083895. PMID: 40332790; PMCID: PMC12027958.
2. **Vancea, C.V.**, Grosu-Bularda, A., Cretu, A., Hodea, F.-V., Al-Falah, K., Stoian, A., Chiotoroiu, A.L., Mihai, C., Hariga, C.S., Lascăr, I., Teodoreanu, R.N., Therapeutic strategies for nerve injuries: current findings and future perspectives. Are textile technologies a potential solution?, In: *Industria Textila*, 2022, 73, 6, 704–712, <http://doi.org/10.35530/IT.073.06.2021115>
3. **Vancea, C.V.**, Hodea, F.V., Bordeanu-Diaconescu, E.M., Caciior, S., Dumitru, C.S., Ratoiu, V.A., Stoian, A., Lascar, I., Zamfirescu, D. (2025). *Functional outcomes following nerve transfers for shoulder and elbow reanimation in brachial plexus injuries: A 10-year retrospective study.* *Journal of Medicine and Life*, 18(4), 375–384. <https://doi.org/10.25122/jml-2025-0079>