

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Sladana Z. Anđelković

**POVREDE DIGITALNIH NERAVA ŠAKE:  
EPIDEMIOLOŠKA ANALIZA, HIRURŠKO  
LEČENJE I MOGUĆNOST SPONTANOG  
OPORAVKA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE

Sladana Z. Anđelković

**DIGITAL NERVE INJURIES OF THE  
HAND: EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS,  
SURGICAL TREATMENT AND POSSIBILITY  
OF SPONTANEOUS RECOVERY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

**MENTOR:**

Prof. dr Aleksandar Lešić, profesor Klinike za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju,  
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

**ČLANOVI KOMISIJE:**

1. Prof. dr Marko Bumbaširević, profesor Klinike za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju,  
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

2. Prof.dr Čedomir Vučetić, profesor Klinike za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju,  
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

3. Prof. dr Zlata Janjić, profesor Klinike, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu

*Zahvaljujem se svom mentoru Prof Dr Aleksandru Lešiću na iskrenoj podršci, pomoći, savetima i stručnom vođenju tokom izrade ove teze.*

*Zahvaljujem se Prof Dr Marku Bumbašireviću na nesebičnoj podršci u celokupnom mom radu. Bez njegove inicijative i pomoći ova teza ne bi ni nastala. Posebnu zahvalnost mu dugujem što je uvek imao veru u mene.*

*Zahvaljujem se svom prvom učitelju Prim Dr Čedi Vučkoviću, koji je uvek bio tu kada mi je bio potreban.*

*Rad posvećujem svojoj porodici*

## **POVREDE DIGITALNIH NERAVA ŠAKE: EPIDEMIOLOŠKA ANALIZA, HIRURŠKO LEČENJE I MOGUĆNOST SPONTANOG OPORAVKA**

### **Rezime**

Povrede nerava spadaju među najraznovrsnija stanja u hirurgiji, a ishod je frustrirajući kako za pacijenta, tako i za hirurga. Najčešće ove povrede pogađaju gornji ekstremitet i prouzrokuju značajne tegobe pacijentu, kako u radnim, tako i u svakodnevnim životnim aktivnostima.

Najučestalije su povrede digitalnih nerava, a najčešće se javljaju kod muškaraca u radno aktivnom dobu. Ove povrede mogu nastati usled jednostavnih posekotina ili mogu biti posledica teške traume šake. U slučajevima kada digitalni nervi ostanu neušiveni, aksonalni rast se rasipa i može nastati neurom koji će da ometa rehabilitaciju, funkcionalni oporavak šake, a uticaće i na hvat „štikaljke palac-kažiprst” i gnostičku funkciju celokupne šake. Senzibilitet je od esencijalne važnosti za normalno funkcionisanje ekstremiteta.

Povrede digitalnih nerava su često udružene sa povredama susednih struktura (npr. tetiva).

Testovi nervne sporovodljivosti su od male vrednosti kod svežih povreda šake, pa se tačna dijagnoza postavlja kombinacijom kliničkog pregleda i intraoperativnog nalaza. Ne postoji ni jedan univerzalni algoritam lečenja, a nažalost su rezultati nervne reparacije i danas ne bolji od „zadovoljavajući“, gde samo 50% pacijenta dostiže nivo opravka koji omogućava dobru funkciju. Postavljanjem korektne dijagnoze i započinjanjem odgovarajućeg lečenja, hirurg može da utiče na krajnji ishod.

Od ključne važnosti je poznavanje strukture perifernih nerava i neurobioloških događaja koji prate povredu nerva. Novi rast aksona je delikatni proces dirigovan signalnim transducerskim mehanizmima. Ključni elementi neruoregeneracije su veličina defekta, Valerova degeneracija, specifičnost aksonskog vođenja i vitalnost terminalnih organa.

Idealno, primarnu reparaciju nerva treba uraditi odmah, ili sa kratkim odlaganjem u dobro vaskularizovanom ležištu bez tenzije.

U brojnim radovima su ispitivani prediktorni faktori senzitivnog oporavka. Mnogo faktora može uticati na krajnji ishod. Godine su bitan faktor, a deca pokazuju znatno bolji oporavak. Ovo je verovatno uslovljeno velikim kapacitetom njihove centralne adaptacije.

Senzorno ponovno učenje, koje bazira na protokolima senzorne reedukacije, je stoga od ključne važnosti i neophodna klinička rutina za obnovu senzibiliteta. Princip uključuje vežbe, zatvorenih očiju, percepcije dodira i sposobnosti da se lokalizuje takav dodir i objasne njegove

karakteristike, kao što su različiti oblici i teksture. Pacijentova motivacija je važan faktor koji utiče na efektivnost ovog procesa. Hirurg treba da nadzire rehabilitaciju, uključujući fizikalnu i radnu terapiju, sa svrhom postizanja punog obima aktivnih i pasivnih pokreta.

Sadašnji radovi istražuju nervne faktore i hemijske kaskade koje učestvuju u procesu regeneracije. Što se više sazna o tim mehanizmima i regenerativnim procesima, može se pronaći bolji metod reparacije.

Cilj ove studije je da obezbedi demografske podatke i statistički verifikuje prognostičke faktore senzitivnog oporavka. Ova studija istražuje rezultate hirurškog lečenja povreda digitalnih nerava šake, kao i mogućnost spontanog oporavka bez nervne reparacije. Sto pedeset pacijenata sa svežom povredom digitalnog nerva je lečeno na našem odeljenju između 30.06.2013. i 30.06.2015. U seriji je bilo 130 muškaraca i 20 žena, starosti od 16 do 70 godina (prosek godina 34,87 godina). Svi pacijenti su imali unilateralnu povredu, 86 pacijenata je povredilo dominantnu šaku. Usku zonu povrede je zadobilo 86% pacijenata (staklo, nož, metal), dok je preostalih 14% pacijenata povredu zadobilo cirkularom i drugim mašinama. Pacijenti kod kojih je rađena replantacija i revaskularizacija nisu uključeni u studiju. Pacijenti sa udruženim povredama tetiva i /ili kostiju su uključeni u studiju. Pacijenti su operisani unutar 72h od povređivanja. Nerv je šiven neresorptivnim monofilamentim koncem debljine 9-0 ili 10-0 uz upotrebu optičkog uveličanja, epineurijalnim šavom. Postoperativno je šaka imobilisana dorzalnom udlagom. Ako je pacijent imao izolovanu povredu digitalnog nerva udlaga je nošena tri nedelje.

Konačna procena rezultata je vršena nakon minimum šest meseci od operacije. Zabeleženi su epidemiološki podaci kao što su pol, godine, zanimanje, dominantnost povređene ruke, mehanizam povrede, navika pušenja, koji prst je povređivan. Senzitivni oporavak je meren pomoću MCR skale koja opravak izražava u šest stepena od S0 do S4. Ona registruje prisustvo dubokog kutanog bola, prisustvo ili odsustvo hiperestezije, taktilnog senzibiliteta i statičke diskriminacije dve tačke u prostoru. Funkcionalni rezultat je određivan vrednošću DASH skora. Veća vrednost skora ukazuje na veću narušenost funkcije. Podaci su statistički analizirani. Našli smo da je većina pacijenata dostigla S3 nivo oporavka (24,7%). Samo 3,3% pacijenata nije imalo oporavak (S0). Prosečna vrednost DASH skora je iznosila 7,85. DASH skor je bolji kod pacijenata koji su imali izolovanu povredu digitalnog nerva (4), dok su oni sa tetivnom lezijom imali prosečni DASH skor 6,2 . Većina pacijenata sa povredom digitalnih nerava ima dobar ili

odličan rezultat (S3+ i S4 40,9%). Postoji značajna korelacija između godina pacijenta i stepena oporavka, gde mlađi postižu bolji rezultat. Bolji oporavak je registrovan i kod uske zone povrede, nepušača, izolovanih povreda nerva. U grupi neoperisanih pacijenata u pojedinim slučajevima je došlo do spontanog oporavka nervne funkcije. Oporavak S3+ i S4 se javio kod 25% pacijenata. Rezultati su lošiji nego u grupi operisanih. I ovde je bolji rezultat kod mlađih pacijenata, uske zone povrede, nepušača i izolovanih povreda. Reparacija i regeneracija su kompleksni biološki procesi koje tek počinjemo da razumemo. Trenutno su primarna end-to-end reparacija bez tenzije i autograft zlatni standard. Bazična istraživanja doprinose boljem razumevanju biologije nerva, regeneracije, upotrebe faktora rasta i genske terapije.

**Ključne reči:** povrede šake, digitalni nervi, nervna reparacija, regeneracija aksona, oporavak senzibiliteta.

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Ortopedska hirurgija sa traumatologijom

## **DIGITAL NERVE INJURIES OF THE HAND: EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS, SURGICAL TREATMENT AND POSSIBILITY OF SPONTANEOUS RECOVERY**

### **Abstract**

A nerve injury is one of the most different conditions that a surgery treats and the outcome causes frustration for the patient and the surgeon. Most peripheral nerve injuries affect the upper extremity function and induce severe suffering for the patients, not only in their professional life but also impairing their everyday activities.

The most common transection injury is a digital nerve injury, which mainly affect men in a productive age. Digital nerve injury can result from simple cuts or from severe hand trauma. In case a digital nerve is left unrepaired, the axonal growth will disperse and could lead to neuroma formation which then would interfere with rehabilitation, functional recovery, and involved in pinch and gnostic function. Sensibility is an essential factor, concerning a normal hand function. Transection injuries of peripheral nerves are often combined with injuries to adjacent structures (e.g. tendons). Nerve conduction testing has little value in the acute hand injury setting, and accurate diagnoses were made through a combination of the clinical examination and from the intraoperative evaluation. There is no single successful treatment algorithm and unfortunately, results of nerve repair to date have been no better than fair, with only 50% of patients regain satisfactory outcomes of useful function. By making a correct diagnosis and initiating appropriate treatment, the surgeon can influence the final results. It is crucial to understand the structure of a peripheral nerve and neurobiological events that occur after nerve injury.

Outgrowth of axons after injury is a delicate process orchestrated by signal transduction mechanisms. Key elements of neuroregeneration are gap distance, Wallerian degeneration, axon guidance specificity, and end-organ viability.

Ideally, primary nerve repair should be done immediately, or only slightly delayed in an environment with a well vascularised bed without tension.

Predictors of sensory recovery have been evaluated in several studies. Many factors can influence functional recovery after nerve injury. Age is important reflected by a much better capacity in children. This is probably due to their potential for central adaptation.

Sensory relearning, which is based on sensory reeducational protocols, is therefore of crucial importance and a necessary clinical routine to regain sensation. The principle includes exercising



the perception of touch and the ability to localize such touch and later touching and exploration of various items with different shapes and textures with and without vision. The patient's motivation is a factor that highly influences the effectiveness of such a relearning procedure. The surgeon should supervise the rehabilitation of the patient, including physiotherapy and occupational therapy, with the purpose of achieving full passive and active range of motion. Currently, a large amount of research is investigating the molecular science of nerve growth and chemical cascades that take place during regeneration. As these mechanisms are elucidated and more is known about the regenerative process, better methods of repair can be determined. The aim of this study was to provide an epidemiological data and statistically verify the prognostic factors for sensory recovery. This study investigates the outcomes following the surgical or non surgical treatment of traumatic digital nerve lesions of the hand, as the ability of spontaneous recovery without nerve repair.

150 consecutive patients with acutely digital nerve lacerations were treated in our Unit between June 30<sup>th</sup>2013 and June 30<sup>th</sup> 2015. The series consisted of 130 male patients and 20 female patients, aged between 16 and 70 years (mean, 34.87 years). All patients had unilateral injuries; 86 patients injured their dominant hands. Sharp-cut injuries accounted for 86 % (glass, knife, metal), while the remaining 14 % were caused by circular saws and other types of machinery. Patients with injuries those requiring revascularization or replantation were excluded from this study. Patients with associated flexor tendon and bone injuries were not excluded.

Patients were operated within 72 hours of their injuries. Injured digital nerves were isolated and then repaired with 9-0 or 10-0 monofilament nylon under loupe magnification, using an epineural suture. Hands were initially immobilized in dorsal splints. If a patient had an isolated digital nerve injury then splints were removed completely after three weeks.

Final assessment was performed after a minimum of six months. We record epidemiological data as factors as sex, age, etiology, occupational, dominance, smoke abuse and type of injured digits. Sensory recovery was measured using the Medical Research Council scale (MCR). This is a six level (S0-S4) evaluation assessing deep cutaneous pain, the presence or absence of hyperesthesia, tactile sensibility and static two-point discrimination. Functional outcomes were assessed using the validated Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) questionnaire. A higher score on the DASH reflects a greater disability. Data were statistically analyzed.

We found that most of the patients reached S3 (27, 3 %) and S3+ (24, 5 %). Only five patients reported poor sensibility (S0 3, 3%). Mean DASH scores in our series were 7, 85. DASH scores were better in the patients with an isolated digital nerve injury (4), while those suffering flexor tendon lacerations in whom DASH scores were a mean of 6,2.

Most patients with digital nerve repairs made good and excellent recoveries (S3+ and S4 40, 9%). There was a significant correlation between patient age and nerve recovery, with younger patients achieving better sensory recoveries. We observed better outcome for sharp injuries, nonsmokers, isolated nerve injury.

In a group of no operative treated patients in certain condition spontaneous recovery has occurred. Recovery in levels S3+ and S4 has reach 25% patients. Results are worse than in the group of operative treated patients. Also in this group the results were better in young, narrow zone of injury, nonsmokers and isolated nerve injury.

The ultimate repair and regeneration is a complex biologic process that we are just beginning to understand. Currently, primary tensionless end-to-end neurorraphy and nerve autografting continue to be the gold standards for nerve repair. Basic nerve research contributes to better understanding of nerve biology, regeneration and potential for use grow factors and gene therapy.

**Key words:** hand injury, digital nerve, nerve repair, axon regeneration, sensory recovery.

**Research area:** Medicine

**Special topics:** Orthopaedic surgery and traumatology

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. ISTORIJAT .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. EMBRIOLOŠKI RAZVOJ ŠAKE I GORNJEG EKSTREMITETA .....</b>	<b>5</b>
1.2.1. Razvoj ekstremiteta .....	6
1.2.2. Oblikovanje ekstremiteta .....	6
1.2.3. Embriološki razvoj nervnog tkiva .....	7
1.2.3.1. Razvoj neuralne cevi.....	9
1.2.3.2. Razvoj neuralnog grebena .....	10
1.2.3.3. Neuroglija .....	10
1.2.3.4. Nervno vlakno .....	11
<b>1.3. HISTOLOGIJA NERVNOG TKIVA .....</b>	<b>13</b>
1.3.1. Nervna ćelija (neuron ili ganglijska ćelija) .....	13
1.3.1.1. Perikarion (telon nervne ćelije) .....	16
1.3.1. 2. Karion (jedro) .....	19
1.3.1.3. Dendrit .....	20
1.3.1.4. Akson.....	21
1.3.2. Građa neuroglije .....	22
1.3.3. Nervno vlakno .....	23
1.3.4. Električna zbivanja .....	30
1.3.5. Mikroglija .....	30
<b>1.4. ANATOMIJA PERIFERNOG NERVNOG SISTEMA RUKE .....</b>	<b>31</b>
1.4.1. Neurijumski omotači .....	32
1.4.2. Klasifikacija nervnih vlakana .....	35
1.4.3. Fascikularna građa .....	36
1.4.4. Vaskularizacija nerva .....	38
1.4.5. Plexus brachialis .....	39
1.4.5.1. N.medianus .....	40
1.4.5.2. N.ulnaris .....	42

1.4.5.3. Digitalni nervi šake .....	43
1.4.6. Anatomske varijacije inervacije .....	45
<b>1.5. PATOFIZIOLOGIJA NERVNE LEZIJE .....</b>	<b>48</b>
1.5.1. Degenerativno-regenerativna svojstva neurona .....	48
1.5.2. Poređenje brzine regeneracije motornih i senzitivnih aksona u istom perifernom nervu ...	56
1.5.3. Faktori koji utiču na aksonalni rast .....	58
1.5.4.1. Farmakološka stimulacija regeneracije .....	60
1.5.4.2. Ključni regulatori u neuronalnom polaritetu .....	62
1.5.4.3. Mogući mehanizmi kretanja aksonalnih proteina .....	64
1.5.4.3.1. DOCK7 regulacija formiranih aksona .....	64
1.5.4.4. Praktična primena stem ćelija kod reparacije perifernih nerava .....	65
1.5.4.4.1. Izvor stem ćelija .....	66
1.5.4.4.2. Broj i metoda dobijanja stem ćelija .....	67
1.5.4.4.3. Stanje diferencijacije stem ćelija .....	67
1.5.4.4.4. Poboljšanje preživljavanja transplantiranih stem ćelija .....	68
1.5.4.4.5. Uticaj fenotipa finalnih stem ćelija .....	68
<b>1.6. STRUKTURA I BIOMEHANIKA PERIFERNIH NERAVA-ODGOVOR NERAVA NA FIZIČKE STRESOVE .....</b>	<b>70</b>
1.6.1. Struktura nerva .....	70
1.6.2. Biomehanička svojstva nerva .....	71
1.6.3. Reakcije nerva na fizičke sile .....	76
1.6.4. Imobilizacioni stresovi .....	76
1.6.5. Sile istezanja i elongacije .....	77
1.6.6. Sile kompresije .....	78
1.6.7. Ponavljene sile .....	79
<b>1.7. EPIDEMIOLOGIJA, MEHANIZMI I KLASIFIKACIJA POVREDA PERIFERNIH NERAVA .....</b>	<b>81</b>
1.7.1. Epidemiologija .....	81

1.7.2. Mehanizmi povreda .....	82
1.7.2.1. Laceracija (transsekcija) .....	83
1.7.2.2. Istezanje (trakcija) i kontuzija .....	83
1.7.2.3. Prostrelne povrede .....	83
1.7.2.4. Ishemija i kompresija .....	84
1.7.2.5. Električne, termičke i iradijacione povrede .....	84
1.7.2.6. Injekcione povrede .....	84
1.7.3. Klasifikacija povreda perifernih nerava .....	85
1.7.3.1. I stepen (neuropraksija) .....	86
1.7.3.2. II stepen (aksonotmeza) .....	87
1.7.3.3. III stepen .....	87
1.7.3.4. IV stepen .....	87
1.7.3.5. V stepen (neurotmeza) .....	87
1.7.3.6. VI stepen .....	88
<b>1.8. KLINIČKA DIJAGNOSTIKA POVREDE PERIFERNIH NERAVA .....</b>	<b>89</b>
1.8.1. Motorna funkcija .....	91
1.8.2. Senzorna funkcija .....	93
1.8.3. Vegetativna funkcija .....	99
1.8.3.1. Sutomotorna paraliza .....	99
1.8.3.2. Vazomotorni i nutritivni poremećaji .....	100
1.8.4. Vaskularni testovi .....	101
1.8.5. Kliničke kartice .....	101
<b>1.9. ELEKTRODIJAGNOSTIKA POVREDE PERIFERNIH NERAVA .....</b>	<b>104</b>
1.9.1. Klasična elektrodijagnostika .....	104
1.9.2. Hronaksimetrija .....	104
1.9.3. Elektromioneurografija .....	104
1.9.4. Refleksološka ispitivanja .....	105
1.9.5. Somatosenzorni evocirani potencijali .....	106

1.9.6. Vremenski raspored pojave promena i određivanje stepena povrede .....	106
1.9.7. Lokalizacija mesta nervne lezije .....	110
1.9.8. Elektrodijagnostička evaluacija prognoze .....	112
<b>1.10. INDIKACIJE I VREME OPERATIVNOG LEČENJA .....</b>	<b>114</b>
1.10.1. Indikacije za neoperativno lečenje .....	115
1.10.2. Kontraindikacije nervne suture .....	115
1.10.3. Vreme za operativno lečenje .....	115
1.10.4. Primarna neurorafija .....	116
1.10.5. Odložena primarna neurorafija .....	117
1.10.6. Rana sekundarna neurorafija .....	117
1.10.7. Indikacije za reoperaciju kod povrede perifernih nerava .....	118
<b>1.11. OPŠTI PRINCIPI OPERATIVNE TEHNIKE PERIFERNIH NERAVA .....</b>	<b>119</b>
1.11.1. Opšti hirurški postupak .....	120
1.11.2. Nesuturne tehnike nervne anastomoze .....	123
1.11.3. Izbor tipa nervne suture .....	124
1.11.4. Hirurški pristupi digitalnim nervima .....	125
1.11.5. Nervna transplantacija .....	126
1.11.5.1. Tehnike nervne transplantacije .....	129
1.11.6. Alternative nervnim graftovima .....	130
1.11.7. Nervni transfer .....	131
1.11.8. End- to-side reparacija .....	132
1.11.9. Rekonstrukcija ireparabilnih povreda perifernih nerava .....	132
<b>1.12. FAKTORI KOJI UTIČU NA REZULTATE REPARACIJE NERVA .....</b>	<b>134</b>
1.12.1. Faktori proksimalno od povrede .....	134
1.12.2. Faktori na nivou povrede .....	134
1.12.3. Faktori distalno od povrede .....	135
1.12.4. Drugi faktori koji utiču na reparaciju nerava .....	136

<b>1.13. REHABILITACIJA .....</b>	<b>139</b>
1.13.1. Reedeukacija senzibiliteta .....	140
1.13.2. Metod senzorne reedukacije .....	143
1.13.2.1. Rana faza senzorne reedukacije .....	143
1.13.2.2. Kasna faza senzorne reedukacije .....	144
1.13.3. Rezultati senzorne reedukacije .....	145
1.13.4. Gnostički prstenovi .....	146
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>147</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE .....</b>	<b>148</b>
3.1. Hirurški protokol .....	149
3.2. Metode procene rezultata .....	151
3.3. Praćenje oporavka senzibiliteta .....	152
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>154</b>
4.1 Epidemiološke karakteristike.....	154
4.2. Oporavak senzibiliteta.....	161
4.3 Uticaj pojedinih obeležja na rezultat oporavka senzibiliteta kod operisanih.....	164
4.3 Uticaj pojedinih obeležja na rezultat oporavka senzibiliteta kod neoperisanih.....	182
<b>5. DISKUSIJA .....</b>	<b>194</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>208</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>210</b>

## 1. UVOD

Uprkos ogromnoj količini novih eksperimentalnih laboratorijskih i kliničkih podataka, baziranih na naučnoj osnovi, u poslednjih 25 godina, povrede perifernih nerava i dalje predstavljaju veliki izazov i značajan hirurški rekonstruktivni problem. Ove povrede su česte, a uz to često praćene razočaravajućim rezultatima, što predstavlja stalni stimulans za nova istraživanja s ciljem boljeg upoznavanja biologije nerava i njene primene pri njihovoj reparaciji. Bazična znanja o perifernoj nervnoj biologiji, posebno o procesima degeneracije i regeneracije, su od kritičkog značaja pri lečenju pacijenata.<sup>[1]</sup> Ovo znanje, uz potpuno razumevanje kliničke anatomije, obezbeđuje lekaru potrebno oruđe za inicijalnu evaluaciju kod povrede perifernih nerava. Da bi se dobio odgovarajući plan lečenja, hirurg mora da razume operativne i neoperativne terapijske alternative za svaku povredu posebno. Plan rekonstrukcije treba da bude formulisan sa realnim očekivanjima, na bazi objavljenih kliničkih rezultata.

Naša znanja o mehanizmima regulacije posttraumatske nervne regeneracije se stalno povećavaju, ukazujući na ulogu neurotrofičnih i neurit-stimulišućih supstanci, ali ova nova znanja iz molekularne biologije za sada su imala malu kliničku primenu. Tehnike u kliničkoj aproksimizaciji krajeva povređenih nerva su dostigle optimalni tehnički nivo, te su potrebni novi koncepti da bi se dalje poboljšali rezultati nervne reparacije. Razvojem principa imunosupresije možda će se otvoriti nove perspektive upotrebe alograftova i različitih tipova tkivnog inženjeringa, kombinovanih sa bioartefičijalnim tubusima. Posttraumatska funkcionalna reorganizacija, koja se događa u moždanom korteksu, je ključ fenomena koji omogućava zašto su funkcionalni rezultati nervne reparacije često loši. Saznanja o faktorima koji utiču na plasticitet moždanog tkiva mogu obezbediti bolju kombinaciju biologije i tehnologije i razvoj genske terapije, što može dati nove mogućnosti našeg eventualnog uticaja na procese degeneracije i regeneracije.

Nakon povrede nervnog tkiva na periferiji, nastaje sled kompleksnih i precizno regulisanih događaja s ciljem uklanjanja oštećenog tkiva i započinjanja reparativnih procesa. Za razliku od ćelijske reparacije u drugim delovima organizma, odgovor perifernog nerva na povredu ne uključuje mitoze i celularnu proliferaciju. Možemo da vidimo, da ovaj odgovor nerva na povredu nije lokalizovan samo na mestu oštećenja, već zahvata ćelijska tela lokalizovana u kičmenoj moždini, kao i u ganglijama. Kritičnu ulogu igraju Švanove ćelije (Schwann) kao i makrofagi i inflamatorne ćelije, naravno uz važan uticaj neurotrofičnih faktora.



Periferni nervi mogu biti povređeni na različite načine, od jednostavne kompresije nerva, do kompletne transekcije ili laceracije, kao i trakcije, uključujući možda i najteže povrede ramenog živčanog spleta i avulzije kičmenih korenova. Etiološki faktori mogu biti različiti: laceracije, kraš povrede, ustreline, trakcije, opekotine, prelomi i luksacije, injekcione povrede, kompresije, tumori, metabolički i infektivni uzroci. Bez obzira na uzrok, ove povrede su često udružene sa oštećenjem okolnih tkiva i ograna, kao što je u šaci to slučaj sa arterijama i tetivama, što i te kako pogoršava prognozu i ishod lečenja, koji su ionako često frustrirajući i za pacijenta i za hirurga.

Većina povređenih nerava zahvata gornji ekstremitet i narušava značajno životnu i radnu sposobnost pacijenta. Laceracije perifernih nerava, kompletne ili inkompletne, najčešće zahvataju digitalne nerve, sa incidencom 6,2/100000/godišnje, a uglavnom se radi o mladim, radno aktivnim ljudima, što ima svoj socio-ekonomski značaj. <sup>[2]</sup> Prema nekim istraživanjima od svih povreda perifernih nerava gornjeg ekstremiteta, digitalni nervi su zahvaćeni u 37,3%, odnosno 31%. Izolovane povrede digitalnih nerava, na primer, javljaju se samo u 8,1% slučajeva, odnosno u 5,6%. <sup>[3,4,5]</sup> Detaljna anamneza traume i klinički pregled su od ključnog značaja pri postavljanju tačne dijagnoze i pravovremenog započinjanja odgovarajućeg lečenja.

Povrede perifernih nerava su česte, a nema lako dostupne formule za njihovo uspešno lečenje. Trenutni hirurški standard je epineurijalna reparacija sa najlonskim suturama, a u slučajevima gde je defekt nervne supstance takav da se ne može rekonstruisati bez nepoželjne tenzije, koriste se interfascikularni nervni kabl autograftovi. Nažalost, rezultati nervne reparacije do danas nisu bolji od „prilično dobri“ ili „prihvatljivi“. Potrebna su još mnoga istraživanja farmakoloških supstanci, modulatora imunog sistema, stimulišućih faktora i tubusa, uz njihovu kliničku primenu da bi se popravili rezultati lečenja povrede nerava.

## 1.1 ISTORIJA

Hipokrat (Hippocrates, 460-377 p.n.e.) nam je obezbedio prvu "referencu" naglašavajući značaj nerava, upozoravajući lekare da paze da ne povrede živce tokom repozicije luksiranog ramena. Galen (Claudius Galenus, 131-200 n.e.) razlikuje tetive od nerava i navodi da su drugi lekari uradili uspešnu reparaciju nerava, ali bez podataka da je i on to pokušao.<sup>[6,7,8]</sup> Smatra se da je prvi put u istoriji zabeležen pokušaj koaptacije nerva negde oko 600. godine. U VII veku, Pol Egina (Paul Aegineta, VII vek) prvi objavljuje upotrebu suture i aglutinacije s ciljem nervne reparacije. Drugi lekari koji su izveli rane pokušaje nervne reparacije su Razes i Avicena (Rhazes i Avicenna, IX vek), Ali Abu Ibn Sina iz Persije (Ali Abu Ibn Sina, X vek) i Ferara iz Italije (Ferrara, XVII vek).<sup>[6,8,9]</sup>

Uprkos ovim ranim zapisima o pokušajima lekara da klasifikuju i leče povrede nerava, postojalo je generalno privaćeno verovanje da se nervi ne regenerišu sve do XIX veka. Prvi je Krukšank (Cruikshank) dokazao kod psa da nerv može klinički da regeneriše. Hajgton (Haighton, 1795) radi uspešnu reparaciju kod bilateralne vagotomije u psa.<sup>[10]</sup> Tokom XIX veka, sa razvojem mikroskopa i unapređenjem tehnika bojenja preparata, mogle su da se urade detaljnija istraživanja nervnog tkiva. Nove tehnike su omogućile Valeru da opiše šta se događa nakon presecanja nerva (Augustus Waller). On je 1852. godine dokazao distalnu degeneraciju nervnih vlakana. Histološki je 1860. godine potvrdio regeneraciju perifernih nerava, pa na osnovu toga postavio i prve postulate za optimalno vreme zbrinjavanja povrede.<sup>[10]</sup> Prevost je 1826. godine eksperimentalno dokazao mogućnost regeneracije nerava i ustanovio da je to veoma spor proces. Floren (Flouren, 1828) je izveo eksperimentalnu suturu šijući tkivo oko nerva. Baudens 1836. godine plasira prvi šav na nerv kod čoveka i to kod povrede plexus brachialis sabljom. Mičel (Mitchell, 1872) učestvujući kao vojni lekar u američkom građanskom ratu, konstatuje da su povrede nerava udružene sa kauzalgijom u distribuciji zahvaćenog živca.<sup>[11]</sup> Kajal (Cajal, 1905) je pokazao da vlakna izrastaju iz neurona i da zavise od njih pri regeneraciji. Miler (Müller) identifikuje regenerišući akson kod išijadikusa zečeva. Neuter 1872. uvodi koncept primarne reparacije epineuralnom suturom presečenih krajeva. Ubrzo se pokazalo da reparacija nerva pod tenzijom narušava regeneraciju vlakana, pa se javila nova ideja premošćavanja defekta sa autolognim nervnim graftovima.<sup>[12]</sup> Šeren (Sherren, 1906) koristi ksenograft, a Mayo-Robson 1917. godine upotrebljava alograft za 2,5 cm dug defekt

n.medianusa. Prvobitno je kao kanal korišćena dekalcifikovana kost od strane Gluka (Gluck) 1880. i Vanlera (Vanlair) 1882. Korišćenje venskih i arterijskih graftova je u praksu uvedeno 1909. od strane Bungera (Bungner) i Vreda (Wrede).<sup>[13]</sup> Da bi se izbeglo uzimanje nerva sa druge lokalizacije kliničari su počeli da istražuju druge biološke i sintetičke materijale. Iako su ti prvi napori generalno pokazivali loše rezultate, prva funkcionalna efikasnost je dobijena 80-tih godina prošlog veka uvođenjem imunosupresije i razvojem silikonskih i poliglikolnih tubusa.<sup>[9, 14]</sup>

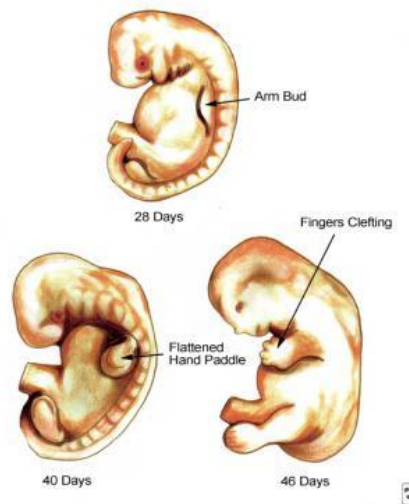
Tokom drugog svetskog rata je usvojena bazična teorija reparacije i regeneracije nerava. Odatle proističe i najveće iskustvo reparacije nerava bez uveličanja (Woodhall i Beebe iz SAD-a, Seddag iz Velike Britanije). Rezultati reparacije povreda kod 523 pacijenta sa lezijom nervus medianusa i 817 pacijenata sa lezijom nervus ulnaris su generalno loši. Funkcionalni i motorni oporavak za n.medianus je 41%, a za n.ulnaris 9%, a senzitivni 13% za n.medianus i 30% za n.ulnaris. Sanderlend (Sunderland) ubrzo nakon završetka drugog svetskog rata objavljuje topografsku organizaciju nerava, koja će rezultovati novom tehnikom reparacije fascikulusa.

Huter (Hueter) usavršava epineuralnu suturu, a Smit i Kurze (Smith i Theodor Kurze) 1964. godine uvode operativni mikroskop u hirurgiju perifernih nerava i omogućavaju rad na fascikulusima. Mikrohkirurške tenike su uvedene 50-tih godina. Tehniku kasnije modifikuju Michon 1964. godine, Bura 1967. godine, Millesi, Ganglberger i Berger 1968. godine, te je smanjena sekundarna reaktivna fibroza na suturnoj liniji. Millesi je uveo u upotrebu mikrohkirurške instrumente.<sup>[15]</sup>

Upotreba mikroskopa i uveličavajućih lupa, finog šavnog materijala i mikrohkirurških instrumenata omogućava da se neurorafija izvede mnogo preciznije i atraumatski. Još uvek postoje brojne povrede nerava koje je veoma teško lečiti. Trenutna istraživanja oporavka nerava na ćelijskom i genskom nivou mogu doneti nova značajna saznanja i unaprediti rezultate u ovoj hirurgiji.

## 1.2. EMBRIOLOŠKI RAZVOJ ŠAKE I GORNJEG EKSTREMITETA

Gornji ekstremitet se pojavljuje kao zadebljanje ili „pupoljak“ ruke na ventrolateralnom zidu embriona 26. dana (slika 1). Ovaj pupoljak se razvija iz Volfove (Wolff) brazde i leži nasuprot petog donjeg cervikalnog i drugog gornjeg torakalnog segmenta. U ovoj fazi, pupoljak ekstremiteta izgleda kao jezgro od mezenhima, prekriveno tankim slojem epitelijuma. Eksperimenti pokazuju da su čak i u ovom ranom stadijumu, ćelije već polarizovane sa nekim smislom i nose pozicione informacije. <sup>[16]</sup> Rano, tokom rasta ekstremiteta, razvija se zadebljanje na ventromedijalnoj ivici pupoljka. Ovaj entitet nosi naziv *apikalni ektodermalni greben* i on je vitalan za orijentaciju ekstremiteta, njegov rast i formiranje prstiju. Apikalni ektodermalni greben je tesno vezan za velike marginalne krvne sudove, marginalni sinus, koji se grana na bazi pupoljka ekstremiteta i spaja se sa glavnom venom. <sup>[17]</sup> Ove dve strukture su jedna funkcionalna jedinica odgovorna za rast ekstremiteta duž proksimalno-distalne osovine, dok marginalni krvni sudovi donose mesendžer proteine koji integrišu ove procese.



Slika 1- Razvoj gornjeg ekstremiteta. Izvor:

<http://emedicine.medscape.com/article/1287982-overview>

Začetak ekstremiteta nastavlja da raste iz ventralnog zida i 40. dana se razvija zaravnjena, veslu slična, ploča šake. Tokom pete nedelje, diferentovane mezenhimalne ćelije se kondenzuju

u proksimalno-distalnom smeru, formirajući blasteme, koje će se eventualno razviti u hrskavičavi model ili konačno u kosti gornjeg ekstremiteta. U to vreme urastaju nervi kao ogranci kičmene moždine.<sup>[17]</sup> Oko 41. dana mezenhim u ploči buduće šake se kondenzuje da bi označio digitalne redove, počinjući sa ivica ovih redova. Proces razvoja prstiju nastavlja kada apikalni ektodermalni greben počinje da se deli, formirajući udubljenja digitalnih redova oko 46.dana. Oko 50.dana pojavljuju se komisure, a 52.dana prsti su razdvojeni. Proces odvajanja prstiju obuhvata fragmentaciju apikalnog ektodermalnog grebena i posledičnu apoptozu, koja predstavlja programiranu ćelijsku smrt na mestu budućih interdigitalnih prostora (slika 2). Na rođenju ekstremiteti su kompletno formirani. Ono što eventualno ostaje je osifikacija epifiza i karpalnih kostiju, kao i kompletna mijelinizacija nerava.<sup>[18]</sup>

### **1.2.1. RAZVOJ EKSTREMITETA**

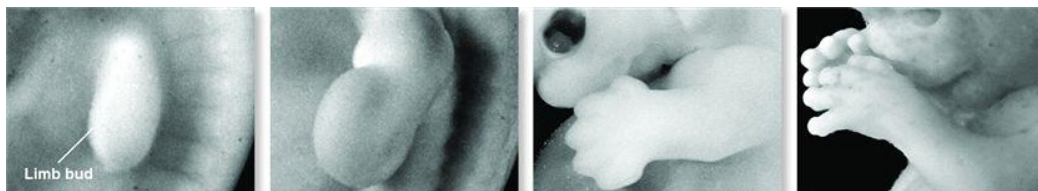
U razvojnom smislu, gornji ekstremitet kod ljudi se razvija u zigopod, stilopod i autipod, što odgovara nadlaktici, podlaktici i šaci. Tripartitna struktura je drevna, i pojavljivala se i kod nekih primitivnih formi, kao što su sakropterifialne ribe. Kako razvojni proces napreduje distalno duž ruke geni pokazuju ekspresiju u sukcesivnim preklapajućim poljima, gde svaki dominantni talas ekspresije jednog vodi ka sledećem kolineranom genu od HOXD9 do HOXD13. Ovaj proces se zove *razvojna kaskada*, termin koji objašnjava koncept gde samo nekoliko proteina mogu rezultovati posledičnim sledom veoma komplikovanih događaja.<sup>[19]</sup>

Prvi problem kod razvoja ekstremiteta kod ljudi nije rast, već lociranje tačke rasta na zidu tela. Malo se zna o tačnom mehanizmu pozicioniranja polja na kome će se pojaviti ekstremitet duž telesnog zida. Moguće da se prvi pomera mezoderm.<sup>[20]</sup> Eksperimenti u kojima je uklonjen mezoderm dovode do izostajanja formiranja ekstremiteta, a ako se on transplantira na drugo mesto dolazi do formiranja ektopičnog ekstremiteta. Ektoderm i mezoderm formiraju visoko regulisani primordijum, ako se razdele i postavi između njih barijera, nastaju dva ekstremiteta.<sup>[21]</sup>

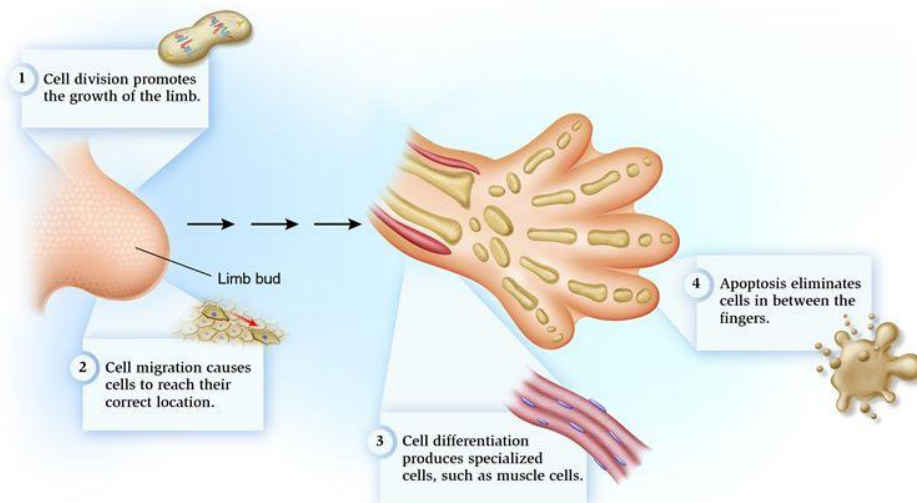
### **1.2.2.OBLIKOVANJE EKSTREMITETA**

„Vajanje“ šake je složen, slabo poznati proces. Rastući pupoljak ekstremiteta se spljoštava u ploču šake, pokrivenu sa apikalnim ektodermalnim grebenom. Broj prstiju koji će da se razvije je proporcionalan dužini apikalnog grebena. Ranije se verovalo da prekid ovog

grebena incira razdvajanje prstiju, ali danas se smatra, da je ovaj proces primarno funkcija interdigitalnog mezoderma unutar interdigitalnih zona nekroze. Genetički mehanizam programirane ćelijske smrti još nije identifikovan. Apoptoza se možda dešava celularnim mehanizmom oslobađanja lizozomalnih enzima. Ovo bi moglo da objasni zašto steroidi, koji stabilizuju membrane lizozoma, vode ka sindaktiliji (slika 2).



(a) Limb development in a human embryo



(b) Four cellular processes that promote limb formation

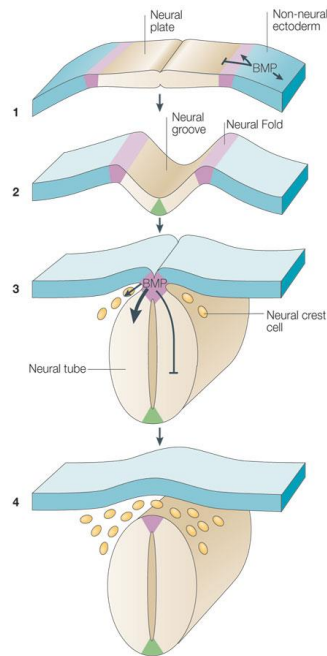
Slika 2- Embrionalni razvoj šake. Izvor: <http://biology-forums.com/index.php?action=gallery;sa=view;id=563>

### 1.2.3. EMBRIOLOŠKI RAZVOJ NERVNOG TKIVA

Nervno tkivo je parenhimatozno, celularno tkivo neuroepitelnog (neuroektodermalnog) porekla. Neuralna ploča se pojavljuje u trećoj nedelji intrauterinog razvoja. Ona nastaje od ektoderma pod induktivnim dejstvom horde i mezoderma. Ovaj ektoderm nosi naziv neuroektoderm i od njega će se razviti nervno tkivo. Njeni rubovi se izdižu, gradeći neuralne nabore što neuralnoj ploči daje kruškast izgled i to tako da je širi kraj kranijalno, a uži kaudalno.

[22]

Oko 21. dana intrauterinog razvoja, ivice neuralnih nabora se spajaju u visini već formiranih okcipito-cervikalnih somita. To je neuralna cev preko koje prerasta ektoderm (slika 3).

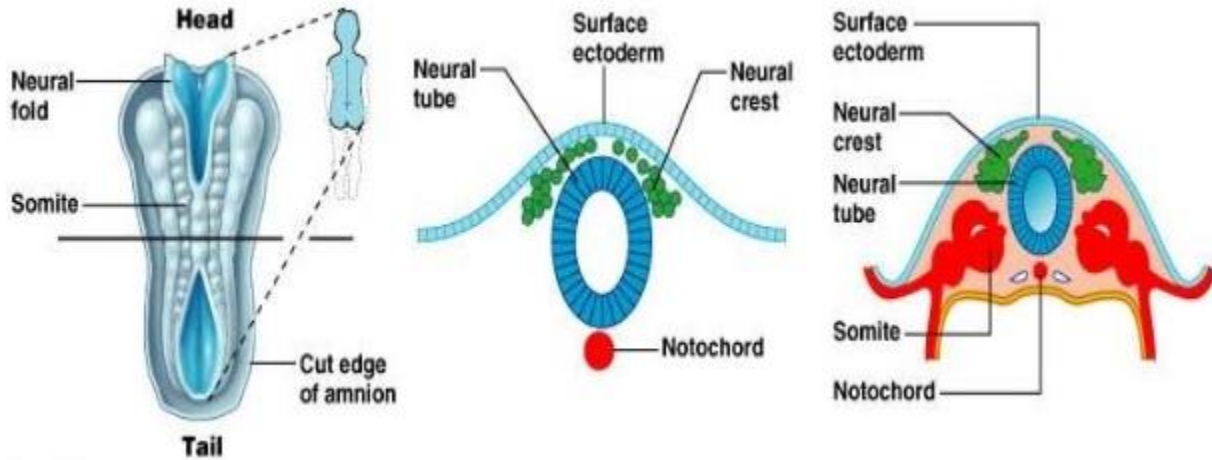


Copyright © 2005 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Neuroscience

Slika 3- Presek klicine ploče (1- neuralna ploča; 2- neuralni žleb; 3- neuralni oluk; 4-neuralna cev;) Izvor: [http://www.nature.com/nrn/journal/v6/n12/fig\\_tab/nrn1805\\_F2.html](http://www.nature.com/nrn/journal/v6/n12/fig_tab/nrn1805_F2.html)

Jedan deo neuroektodermalnih ćelija grupisanih u neuralnom grebenu se odvaja i gradi ploču smeštenu između neuralne cevi i površnog ektoderma. To je neuralni greben (crista ganglionaris). Kasnije se ova ploča podeli u dve celularne trake koje se pružaju sa obe strane neuralne cevi. Između ovih tvorevina urasta mezoderm.

Zatvaranje neuralne cevi se nastavlja od sredine, put kranijalno i kaudalno, a cev je kompletno zatvorena 26. dana kada je potpuno izdvojen i neuralni greben (slika 4). Od neuralne cevi će nastati centralni nervni sistem (CNS).



Slika 4- Zatvaranje neuralne cevi. Izvor: <http://www.slideshare.net/syedshahzaib1/development-of-embryo>

### 1.2.3.1. RAZVOJ NEURALNE CEVI

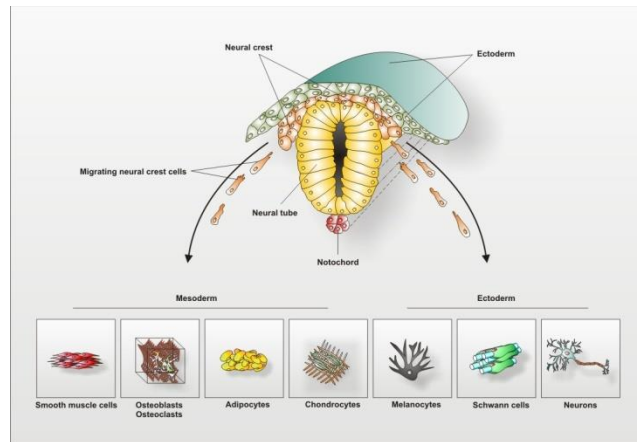
U početku je zid neuralne cevi sastavljen od jednog sloja neuroepitelnih ćelija. Kasnije počinje njihova znatna mitotička aktivnost i to na bočnim stranama cevi dok je na dorzalnoj i ventralnoj svedena na minimum. Bočni zidovi neuralne cevi postaju deblji. Istovremeno počinje i diferencijacija, migracija i raslojavanje ćelija zida neuralne cevi. Ćelije neposredno uz šupljinu cevi su cilindrične. Ređaju se u jedan sloj koji se zove endimni sloj. Preko ovog sloja nastaje stratum intermedium ili mantl sloj. Tu se zapažaju dva tipa ćelija: krupnije, neuroblasti, koje će dati neurone i sitnije, glioblasti, koje će dati gliju. Spoljašnji sloj zida neuralne cevi naziva se stratum marginale i sastavljen je od isprepletanih vlakana ćelija drugih slojeva.<sup>[22]</sup>

Daljim razvojem, endimni sloj će dati endimu koja će prekriti sve šupljine CNS-a i horoidne pleksuse. Ependima će dati pituicite (neurohipofiza) i pinealocite (epifiza). Mantl sloj će se razviti u sivu masu CNS-a. Neuroblasti se grupišu u nukleuse, lamine ili kolumne sive mase. Stratum marginale će dati belu masu CNS-a. U njega će urasti aksoni neurona sive mase mozga i spinalnih ganglija gradeći snopove nervnih vlakana.



### 1.2.3.2. RAZVOJ NEURALNOG GREBENA

Neuralni greben je u početku postavljen u vidu ploče između neuralne cevi i spoljašnjeg ektoderma. Kasnije se podeli na dve celularne trake. Uporedo sa rastom neuralne cevi u dužinu, rastu i neuralni grebeni. Duž njih se pojavljuju perlasta zadebljanja koja odgovaraju somitima. Delovi neuralnog grebena koji spajaju ova zadebljanja iščezavaju. Ova zadebljanja su počeci spinalnih i cerebralnih ganglija (slika 5).



Slika 5 - Prikaz razvoja neuralne cevi i neuralnog grebena. Izvor: <http://web.biologie.uni-bielefeld.de/cellbiology/index.php/research/neural-crest-derived-stem-cells>

Senzitivni neuroni (ganglijske ćelije) spinalnih ganglija diferenciraju se kasnije od neurona bazalnih lamina (motorni neuroni kičmene moždine).<sup>[22]</sup>

### 1.2.3.3. NEUROGLIJA

Predstavlja najbrojniji ćelijski sastav nervnog sistema. Deli se na centralnu i perifernu neurogliju. Centralna neuroglija vodi poreklo iz neuralne cevi, a periferna pretežno iz neuralnog grebena. Izuzetak su ćelije mikroglije koje nastaju od mezoderma koje migriraju u nervno tkivo.

Neuroglijske ćelije se razvijaju uporedo sa razvojem neurona i iz iste ćelijske osnove. Neke neuroektodermalne ćelije se diferentuju u neurone, druge u neurogliju. Centralna neuroglija (ependimne ćelije, astrociti, oligodendrociti) počinju razvoj kao spongioblasti. Periferna neuroglija, koja najvećim delom nastaje iz ćelija neuralnog grebena, u početku se prezentuje kao sincicijum između neuroblasta. Potom se diferencira u dve grupe: ćelije satelite

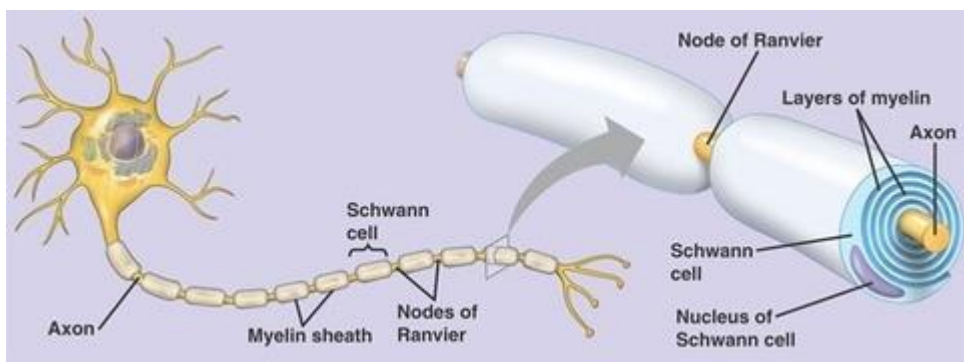
(kapsularne), koje omotavaju ganglijske ćelije i Švanove ćelije, koje migriraju ka periferiji i prate rast aksona. Ima autora koji tvrde da Švanove ćelije nastaju iz neuralne cevi.

#### 1.2.3.4. NERVNO VLAKNO

Nervno vlakno je složena nervna struktura koja se sastoji iz aksona ma kog neurona ili perifernog produžetka perifernog senzitivnog neurona i njihovih omotača. Delimo ih na centralna i periferna, a i jedna i druga mogu biti amijelinska (siva) i mijelinska (bela) nervna vlakna.

U početku razvoja sva vlakna su amijelinska. U CNS-u nervna vlakna postaju mijelinska zahvaljujući oligodendrogljijskim ćelijama. Ove ćelije obavijaju aksone, obrću se oko njih i pri tome gube citoplazmu, a ređaju se slojevi sastavljeni od ćelijske opne. Tako se oko svakog aksona formira lipoproteinski mijelinski omotač. Na mestu dodira dve susedne oligodendrogljijske ćelije nema mijelinskog omotača i taj deo se zove nodi Ranvieri (Ranvierova suženja).

U perifernom nervnom sistemu rast i pružanje aksona u organ prati razmnožavanje Švanovih ćelija. Ove ćelije se ređaju duž rastućeg aksona i obavijaju ga. U slučaju amijelinskih nervnih vlakana neurilema ćelije obično obgrljuje više aksona. U slučaju mijelinskog vlakna neurilema obgrli samo jedan akson i obrće se oko njega formirajući slojeve od ćelijske opne na isti način kao oligodendrogljijska ćelija u CNS-u. I ovde na mestu dodira dve neurilema ćelije javljaju se Ranvierova suženja (slika 6).



Slika 6- Prikaz odnosa oligodendrogljijske ćelije i mijelinskih nervnih vlakana u CNS (1- telo oligodendrogljijske ćelije; 2- produžeci oligodendrogljijske ćelije; 3- mijelinski omotač; 4- akson) Izvor: [https://www.quora.com/How-do-nerve-impulses-travel-along-a-myelinated-axon?\\_escaped\\_fragment\\_=n=12](https://www.quora.com/How-do-nerve-impulses-travel-along-a-myelinated-axon?_escaped_fragment_=n=12)

Amijelinska nervna vlakna sporo sprovode nervne impulse i brzo se zamaraju. Mijelinska nervna vlakna brzo sprovode nadražaje i sporije se zamore. Mijelinski omotač počinje da se formira tek kada debljina nervnog vlakna pređe 1,5 mikrometar.

Mijelinizacija počinje u trećem ili četvrtom mesecu intrauterinog života, a potpuno je završena u pubertetu. Prvo počinje mijelinizacija kranijalnih nerava mezencefalona i medule oblongate. Produžeci senzitivnih neurona mijelinizuju pre motornih. Tako u petom ili šestom mesecu počinje proces mijelinizacije senzornih neurona V kranijalnog nerva (n.trigeminus) i kohlearnog dela VIII kranijalnog nerva (n.vestibulocochlearis). Neposredno pre rođenja počinje mijelinizacija nervnih vlakana optičkog nerva i završava se krajem druge nedelje po rođenju. Poslednja vlakna koja dobijaju mijelinski omotač su projekcionalni, komisuralni i asocijativni aksoni cerebralnih hemisfera.

CNS obuhvata mozak i kičmenu moždinu. Od kranijalnog kraja neuralne cevi nastaje mozak, a od kaudalnog kraja kičmena moždina. Kičmena moždina (medulla spinalis) nastaje od većeg kaudalnog dela neuralne cevi. U početku je jednake debljine, a potom u četvrtom mesecu intrauterinog života zadebljava na dva mesta: na nivou budućeg brahijalnog i lumbosakralnog pleksusa.

U svakoj zoni nervnog sistema, neruoni se diferenciraju pre glijalnih ćelija. Između neurona, veći idu prema njihovim ultimativnim domenima i diferenciraju se pre manjih, koji će biti lokalni vezujući neuroni.

Od svih nastavaka prvo nastaju aksoni. Oni nastaju od konusa rasta. Za razliku od zrelih aksona, konus rasta sadrži znatan broj organela. One su sposobne za pinocitozu i, kao i pokretni nastavci ostalih ćelija, sadrže mrežu mikrofilamenata. Akson nastavlja svoj rast dok ne dostigne target tkivo, bilo drugi neuron, mišić, žlezdu ili nešto drugo. Od tog momenta, citološki izgled aksona zadobija svoju konačnu formu. Razvoj dendrita obično sledi razvoj aksona. Konačno, kompletiraju se sinaptičke spojnice, a glijalne ćelije okružuju zrele neurone.

### 1.3. HISTOLOGIJA NERVNOG TKIVA

Nervno tkivo je složenije građe od većine tkiva čovečijeg organizma. Teoriju o neuronu su postavili početkom XX veka Kajal (Cajal) i Harison (Harrison). Nervno tkivo je sagrađeno od ćelija, a funkcionalnu jedinicu čini neuron. Funkcija nervnog sistema je da generiše i propagira električne impulse između ćelija. Ćelije koje su odgovorne za izvođenje ove funkcije su neuroni. Da bi izveli ovu funkciju, svi neuroni imaju bazičnu arhitekturu koja se sastoji od tela ćelije i obično velikog broja produžetaka. Ovakva konfiguracija rezultuje relativno velikom površinom, dostupnom za sinaptičke kontakte, kao i za propagaciju impulsa na veoma velike distance.

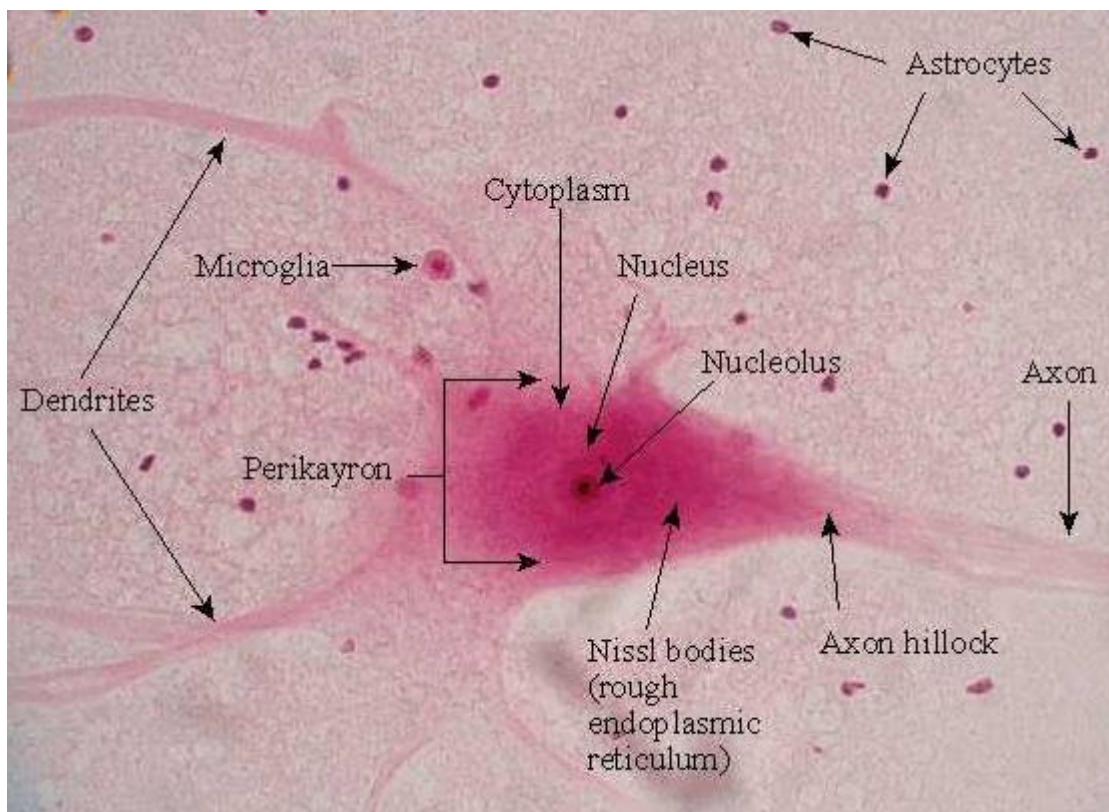
Verovatno najveća razlika između arhitekture centralnog nervnog sistema i ostalih tkiva u organizmu počiva na činjenici da svaki neuron zauzima jedinstveno mesto u kvazielektričnoj mreži CNS-a. Poreklo specifičnog rasporeda svakog neurona proizilazi iz visoko organizovanog razvoja centralnog nervnog sistema. [23]

Za ispitivanje nervnog tkiva koristi se najčešće nekoliko histoloških tehnika: Luxol Fast Blue G (MBSN) za bojenje mijelinskih omotača i eritrocita, plavi Eosin za kolagena i elastična vlakna, Neutral Red za nukleinske kiseline i sulfatisane mukopolisaharide, Light Green Yellowish za vezivne elemente nemijelinizovanih nerava, Marsland-Glees-Eriksonovo (MGE) srebrno bojenje za neurofilamente i aksoplazmu.

Nervno tkivo je podeljeno u tri grupe ćelija: nervne, glija ćelije i mikrogliju.

#### 1.3.1. NERVNA ĆELIJA (NEURON ILI GANGLIJSKA ĆELIJA)

Nervna ćelija je najkrupniji element nervnog tkiva, a dužina joj može preći i 1m. Smatra se da ih ima oko 25 milijardi u organizmu. Svaka poseduje telo i perikarion i jedan ili više produžetaka. Prema broju produžetaka dele se na *unipolarne*, *bipolarne* i *multipolarne ćelije*. Produžeci se prema svom izgledu dele na dendrite i aksone (neurite). Svaki neuron ne mora posedovati dendrite, pa se oni mogu podeliti i na dendritske i adendritske neurone. Svaki neuron poseduje akson i to samo po jedan. Prema dužini aksona neuroni se dele na dugooksonalne (Golgi I), srednjeaksonalne i kratkoaksonalne (Golgi II) neurone. [24] Zreli neuron može da se podeli na tri komponente. Prva je telo ćelije ili soma, koja sadrži nukleus i perikarion (slika 7).

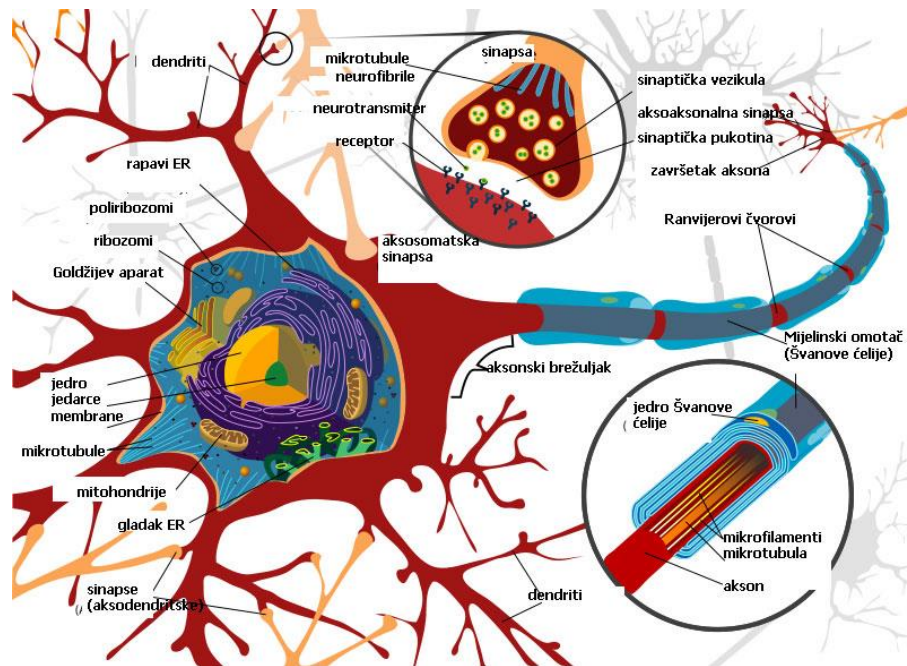


Slika 7- Histološki preparat nervne ćelije. Izvor:

[http://www.apsubiology.org/anatomy/2010/2010\\_Exam\\_Reviews/Exam\\_3\\_Review/CH\\_11\\_Histology\\_of\\_the\\_Neuron.htm](http://www.apsubiology.org/anatomy/2010/2010_Exam_Reviews/Exam_3_Review/CH_11_Histology_of_the_Neuron.htm)

Perikarion sadrži sve što se inače vidi u epitelijalnim ćelijama. Ovo uključuje sintetsku mašineriju ćelije, posebno granulirani endoplazmatski retikulum koji se grupiše u velike akumulacije poznate kao Nislova (Nissl) supstanca, slobodne ribozome i Goldži aparat. Pored toga, tu su lizozomi, uključujući slobodna tela (lipofuscin), mitohondrije, neurofilamenti i mikrotubuli, kao i razne druge inkluzije koji se nalaze u perikarijalnoj citoplazmi (slika 8).

Druge dve velike komponente neruona su dendriti i aksoni, koji su zapravo ćelijski nastavci. Dendriti, posebno u svojim proksimalnim delovima, su veoma slični perikarionu. Brojnost sinaptičkih elemenata u dendritima jasno pokazuje da je njihova glavna uloga da budu receptori sinaptičke transmisije. Aksoni imaju relativno malo organela pored neurofilamenata i mikrotubula, glatki endoplazmatski retikulum i mitohondrije. Njihova veličina i oblik jasno reflektuju njihovu funkciju kao propagatora impulsa. <sup>[25]</sup>



Slika 8- Građa

neurona. Izvor: [https://sr.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D1%83%D1%80%D0%BE%D0%BD#/media/File:Nervna\\_celija.jpg](https://sr.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D1%83%D1%80%D0%BE%D0%BD#/media/File:Nervna_celija.jpg)

Citologija neurona jasno upućuje na funkciju njihovih pojedinih delova. Tela ćelija su trofički centri ćelije i snabdevaju dendrite i aksone za njihove metaboličke i funkcionalne potrebe. Ovo omogućava da njihova struktura potpuno odgovara njihovoj visoko specijalizovanoj funkciji.

Zavisno od njihove funkcije, konačni oblik i veličina neurona se veoma razlikuje od regiona do regiona, pa se može naći nekoliko tipova neurona čak i u istom regionu. Jedan metod klasifikacije se bazira na veličini neurona i prema dužini i formi njihovih aksona. Prema ovoj šemi, Goldži tip I ili makroneuron je veliki i obično ima mijelinizovani akson koji se prostire na veliku daljinu u druge delove nervnog sistema, pre svog terminalnog grananja. Dobar primer Goldži I tipa neurona su Purkinjijeve ćelije i velike ćelije prednjih rogova. Manji mikroneuroni ili Goldži tip II su značajno manje ćelije, a njihovi nemijelinizovani aksoni se obično granaju lokalno. Ovi neuroni su lokalni vezujući neuroni.<sup>[26]</sup> Tipični primer za ovaj tip neurona su granulirane ćelije cerebeluma.

Oblik neurona može da varira od piramidalnog, kao što su Betzove ćelije motornog korteksa, do sferičnog, kao što su ganglionarne ćelije dorzalnih korenova. Ostali neuroni, kao što su Purkinjijeve ćelije, imaju svoj posebni oblik. Veličina neurona takođe veoma varira. Velike ćelije prednjih rogova cervikalne i lumbalne kičmene moždine, Betzove ćelije i ganglijske ćelije dorzalnih korenova, mogu da dostignu veličinu i 100  $\mu\text{m}$  u dijametru. Male granularne ćelije cerebeluma, su široke samo 5 do 6  $\mu\text{m}$ .<sup>[27]</sup>

Kod tipičnog neurona, postoji jedan askon i brojni dendriti, koji polaze sa suprotnih strana ćelijskog tela ili sa različitih delova. Ovo teško može da se generalizuje, jer tačna distribucija ćelijskih nastavaka veoma varira između tipova neurona.

Kao što se može očekivati, iz relativnih volumena some i aksona, poslednji imaju mnogo puta veću površinu nego telo. Još značajnija je površina dendrita jer su oni predominantno mesto sinaptičkih kontakata. Za razliku od aksona, dendriti se karakterišu velikim razgranjavanjem.

#### **1.3.1.1. PERIKARION (TELO NERVNE ĆELIJE)**

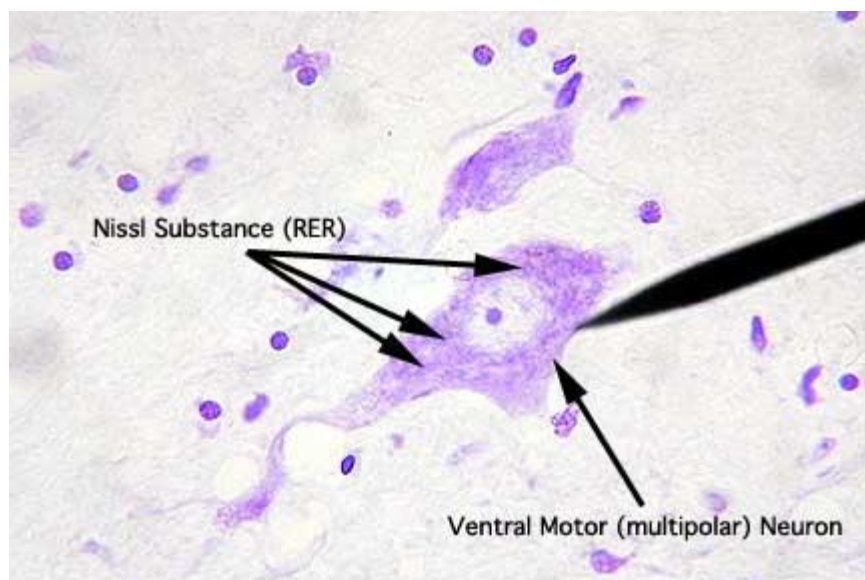
To je prošireni deo neuroplazme u kome je smešteno jedro. Oblik tela je najčešće poligonalan, a zatim ovalan ili okrugao. Tela neurona su sive boje i njihovo grupisanje daje sivu masu.<sup>[24]</sup>Ova siva masa u CNS-u može biti u vidu slojeva (kora mozga) ili okruglih manjih formacija (moždana jedra). U PNS-u tela neurona čine osnovne strukturne elemente ganglija (spinalne ganglije, simpatička stabla ili ganglijski spletovi oko raznih organa).

Telo nervne ćelije se sastoji iz neuroplazme i jedra. Neuroplazma se sastoji iz matriksa i organela.

Organele nervnih ćelija su:

a) *Nisslova supstanca* je najbolje izražena u telu, slabije u dendritima, a odsutna u aksonu. Boji se baznim bojama: methilen-blau, toluidin-blau i kresylviolette. Najjače je izražena u motornim neuronima. Javlja se u vidu krupnih romboidnih parčadi koja su međusobno razdvojena uskim pojasevima, pa ima izgled ispruganosti (tigroidna supstanca). Količina Nislove supstance se zamorom ili oštećenjem proporcionalno smanjuje.<sup>[25]</sup>Ispitivanja elektronskim mikroskopom su pokazala da je Nislova supstanca vrsta specijalizovanog granuliranog retikuluma, a da bazofilnost duguje brojnim ribozomima(slika 9).





Slika 9- Deo ćelije prednjeg roga kičmene moždine. Izvor:

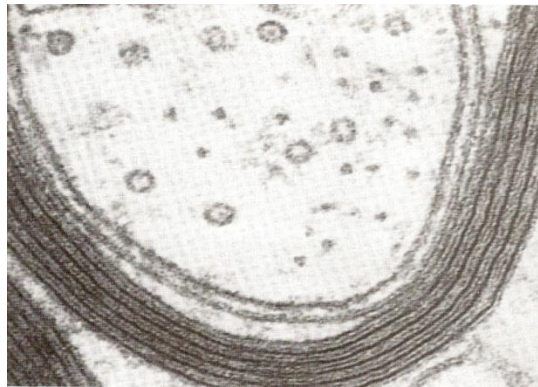
<http://faculty.une.edu/com/abell/histo/Histolab4c.htm>

Smatra se da je Nislova supstanca organela u kojoj se sintetišu proteini koji odlaze iz neurona, dok se proteini koji se koriste unutar same nervne ćelije sintetišu u ribozomima. Gubitak Nislove supstance, sa značajnim promenama u obrascu bojenja neurona, je poznata kao hromatoliza. Hromatoliza može da se nađe kod različitih oboljenja, ali je najviše istraživana nakon eksperimentalne aksotomije. Ovde dolazi do dobro poznate Valerove degeneracije. Što je povreda bliža telu ćelije, to se hromatoliza viđa ranije. Hromatolizu prati povećanje sinteze RNK i proteina. Zapravo, hromatolitička reakcija, nakon aksotomije, dovodi do pomeranja sinteze proteina od onih za „izvoz“ iz neurona, ka onima koji su potrebni za internu upotrebu u neuronu. Iako je hromatolitički proces odgovor ćelije na povredu, takođe postoji mogućnost da je i reakcija na gubitak kontakta sa target organima. Neuroni se vraćaju u stanje koje odgovara razvojnom periodu. <sup>[27]</sup> Nađeno je da aksotomija tokom razvojne faze, kao što je period u kome je sinteza proteina posvećena dendritskom rastu i sinaptogenezi, rezultuje vrlo malim promenama u smislu hromatolize ili uopšte ne dovodi do nje. Zanimljivo je da je hromatoliza ponekad udružena sa „satelitozom“, odnosno sa okruživanjem neurona glijalnim ćelijama. Hromatoliza se viđa i kod drugih stanja, a ne samo kod povrede nerva (bolesti motornog neurona, Pickova bolest, pelagra).



b) *Goldžijeva formacija* je najizraženija upravo u neuronima. Najbolje se zapaža posle impregnacije solima teških metala (osmijum, srebro, uran). Lokalizovan je samo u neposrednoj blizini jedra u vidu široke mreže. Izgled mreže zavisi od funkcionalnog stanja ćelije. Mreža se kod oštećenja neurona raspada u veći broj fragmenata. Nakupine glatkih membranoznih cisterni i vreća formiraju Goldžijev aparat i nalazi se u perikarionu oko jedara. Ovo je važna ćelijska organela i uključena je u transport i procese plazma membrane, lizozoma i sekreciju proteina. U neuronu je takođe uključen u aksoplazmatski transport makromolekula. Studije na tkivima pacijenata koji boluju od amiotrofične lateralne skleroze pokazuju fragmentaciju Goldži aparata motornih neurona kičmene moždine.

c) *Neurofibrili* su prisutni u svim produžecima neurona. Imaju izgled niti koje u perikarionu grade mrežu između Nislove supstance, a u produžecima teku paralelno. Najbolje se vide posle impregnacije solima srebra. Na elektronskom mikroskopu se zapažaju i mnogo tanje niti od 6-10 milimikrona koja se zovu neurofilamenti. <sup>[25]</sup>Pridaju im se brojne uloge: u sprovođenju impulsa, u ishrani, mehaničko-potporna uloga i uloga u formiranju sinaptičkih vezikula. Termin „neurofibrili“ je korišćen da bi se opisale najmanje tri različite strukture nađene u normalnom neuronu. <sup>[28]</sup>Ovo su mikrotubli, neurofilamenti i mikrofilamenti (slika 10). Između ova tri, izgleda da su samo neurofilamenti jedinstveni za sve neurone.



Slika 10- Deo mijelinizovanog aksona u edematoznoj beloј masi kod pacova. Vidljiv je poprečni presek mikrotubula i neurofilamenata (uveličanje x 260000). Izvor: Davis RL, Robertson DM.

Text book of neuropathology. 3ed, Baltimore: Williams&Wilkins. 1997.

Mikrotubuli, ponekad nazvani i neurotubuli, su duge negranajuće strukture i ne razlikuju se od mikrotubula koji se viđaju u drugim organima. Veličine su oko 25 nm. Mikrotubule imaju važnu ulogu u intraneuronalnom transportu i održavanju oblika ćelije.

Neurofilamenti su uži od mikrotubula i imaju samo 10 nm u dijametru. Njihova funkcija nije sasvim jasna. Veruje se da su deo citoskeleta i da imaju udela u intracelularnom transportu. Intraneuralni mikrofilamenti su oko 5 nm u dijametru. <sup>[29]</sup>

Odnos između raznih fibrilarnih elemenata, kao i sa plazma membranom i drugim organelama, je još uvek predmet brojnih istraživanja. Postepeno se razvija koncept citoskeleta i odgovornosti za oblik ćelije, kretanje organela i materijala unutar ćelije, kao i pozicije subcelularnih komponenti.

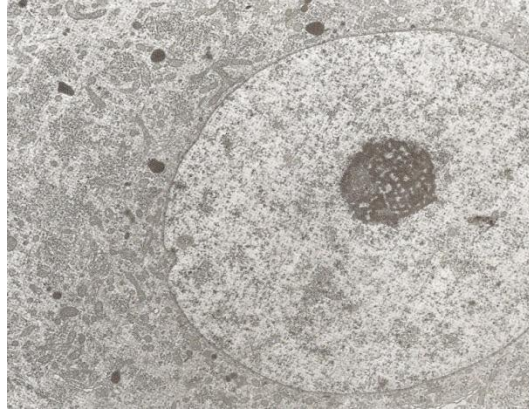
d) *Mitohondrije* su prisutne u svim produžecima. Javljaju se u vidu zrna ili štapića. Imaju dve membrane, spoljašnju, koja im daje oblik i unutrašnju, koja gradi grebene. Nema ih u dendritima. Mitohondrije su pokretne strukture. Otečene mitohondrije se viđaju kao posledica ishemije, a brojne promene u njihovom obliku, broju i poziciji su nađene kod različitih patoloških stanja.

e) *Lizozomi* su okruglog oblika, zrnaste građe, obavijeni membranom.

g) *Goldži-Endoplazmatični Retikulum-Lisosom kompleks* se nalazi u blizini jedra.

### 1.3.1.2. KARYON (JEDRO)

Neuron uglavnom ima jedno jedro, smešteno uvek u telu nervne ćelije i obično centralno. Ređe se susreću dva jedra i to u neuronima vegetativnog nervnog sistema. Okruglog je ili ovalnog oblika i vrši rotacione pokrete suprotno kazaljci na satu. Krupnije je od jedra glije i jedra drugih ćelija. Ima vezikulozan izgled jer mu je hromatin sitnozrnast i slabo izražen, a jedarna opna dobro izražena. U jedru se nalazi jedno ili dva krupna jedarca ekscentrično postavljena (slika 11). Većina velikih nukleusa sadrži jedan izraženi nukleolus, koji je uobičajeni marker za razlikovanje neurona od susednih astrocita.



Slika 11- Perikarion neurona u Gaserovom (Gasser) ganglionu zdrave životinje. Izvor: Davis RL, Robertson DM. Text book of neuropathology. 3ed, Baltimore: Williams&Wilkins. 1997.

Jedro je sa izraženim jedarcetom smešteno desno. Citoplazma sadrži grupe granularanog endoplazmatičnog retikuluma, Goldžijevog aparata i povremeno gusta telašca. Između njih mogu da se vide mikrotubuli, filamenti i mitohondrije (uveličanje x 9000)

Različita patološka stanja mogu da utiču na neuronska jedra. Često ovo rezultuje pojavom eozinofilnih intranuklearnih inkluzija.

Ponekad, kada veliki neuroni sadrže dva nukleusa, treba razmotriti određena stanja, kao što su tuberozna skleroza ili ganglioglioma. Ovo može predstavljati presek kroz dva lobusa jednog deformisanog ili lokularnog neukleusa.

### **1.3.1.3. DENDRIT**

To je direktni produžetak tela neurona. Glavno stablo se račva više puta na sve tanje ogranke. Svi ogranaci su prekriveni izraštajima sličnim bodljama (spinae) ili pupoljcima (gemmula). Na bodljama postoje i sekundarni izraštaji. Ovakva ekstremna arborizacija dendrita rezultuje dobijanjem ogromne površine nervne ćelije koja je u vezi sa sinaptičkim kontaktom. Sinapse mogu da se formiraju na nastavcima, ali i na spinama, odnosno bodljama dendrita. Stoga oblik i rasprostranjenost dendritskog stabla umnogome definiše ulogu neurona u organizaciji nervnog sistema.

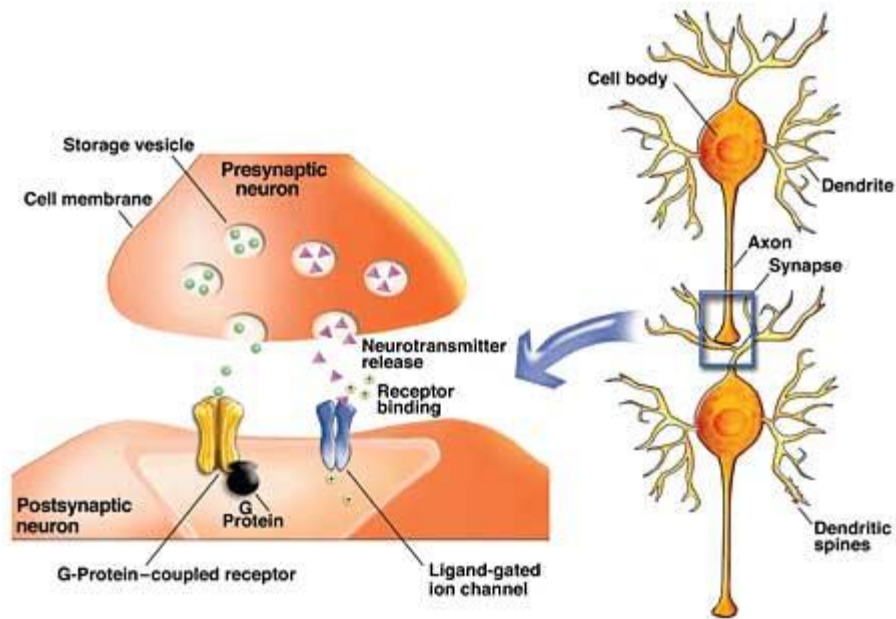
Dendriti su najvećim delom smešteni u sivoj masi. U matriksu dendrita nalaze se Nisslova supstanca, neurofilamenti, mitohondrije i cevaste formacije koje se zovu neurotubuli i daleko su brojniji u dendritu nego u aksonu. Osnovno funkcionalno svojstvo dendrita je da prima

impulse i da ih sprovodi ka telu neurona. Jedini izuzetak po spoljašnjem izgledu i unutrašnjoj morfologiji su dendritski produžeci senzitivnih nervnih vlakana, čija je građa sličnija aksonu, a samo krajnji završeci različiti.

Unutar većih dendritskih nastavaka, citoplazma je u osnovi ista kao i u telu neurona. Međutim, kako se dendrit grana, situacija se menja. Goldžij aparata obično nema ispod nivoa prvog grananja. Sadržaj obično čine mikrotubuli, neurofilamenti, mitohondrije i ponekad delovi glatkog endoplazmatskog retikuluma. Dendriti se formiraju relativno kasno pri razvoju neurona. Obično prethodi nastanak aksona i moguće je da akson već ostvari kontakt pre nego što dendriti započnu svoju diferencijaciju. Međutim, dendriti čine preko 90% postsinaptičke površine neurona. Smanjenje grananja dendrita se može videti sa procesom starenja i u nekih oblika Alchajmerove bolesti (Alzheimer).

#### **1.3.1.4. AKSON (NEURIT, NERVNO VLAKNO)**

Akson je direktan neuroplazmatski produžetak koji se odvaja sa vrha kupastog proširenja, nazvanog Dejtersova (Deiters) kupa. Dužina aksona može biti od nekoliko mikrona do preko jednog metra. Akson daje na određenim rastojanjima bočne ogranke i kolaterale koje se odvajaju pod pravim uglom. Glavno stablo i sve kolaterale se na krajevima račvaju u telodendrije. One na svojim završecima imaju zadebljanja različitog oblika zavisno od strukture na koju naležu (dendrit ili perikarion nekog drugog neurona, mišićno vlakno, sekretorna ćelija žlezde). Plazmalne membrane završnih zadebljanja i plazmalne membrane struktura, sa kojima su u kontaktu, su zadebljale i formiraju sinapse (slika 12).



Slika 12- Hemijska sinapsa. Izvor: <http://www.prostemcell.org/component/k2/item/21-notiuni-generale-ale-sistemului-nervos>

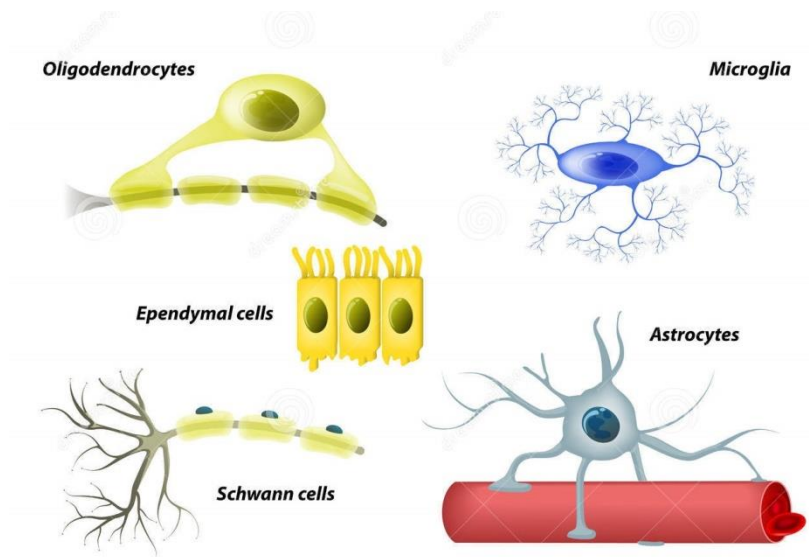
### 1.3.2 GRADA NEUROGLIJE

Neuroglija je najbrojniji ćelijski sastavni element nervnog tkiva. Ima ih oko 100 milijardi. Popunjava sve međuprostore između tela neurona i njihovih produžetaka. Gradi granične opne prema drugim tkivima i cerebrospinalnoj tečnosti. Popunjava prostor oko ganglijskih ćelija, prati i obavija aksonske produžetke centralnih i perifernih neurona. Na osnovu razmeštaja, karakteristika i funkcije, deli se na centralnu i perifernu neurogliju. Centralna je smeštena u CNS-u i javlja se u tri vida: endimne ćelije, astrociti i oligodendrociti. Periferna neuroglija obavija telo neurona i produžetke i tako prateći svako nervno vlakno i njegove ogranke ulazi u sastav svih organa i tkiva. Neuroglija ima potpunu, trofičku i zaštitnu ulogu.

Glijalne ćelije ne stvaraju međusobno sinapse hemijskog tipa, već formiraju neksuse tj. električne sinapse. Neksusi su tvorevine koje čine vrlo uski i kratki međućelijski kanali (gap junctions) izgrađeni od proteina koneksina. Neksusi omogućavaju razmenu mikromolekula (neorganski joni, hranljive materije, produkti metabolizma) kao i direktno širenje električnog razdraženja između ovako elektrotonički kuplovanih ćelija. Neksusi mogu biti uni i bidirekcionni, te glijalne ćelije stvaraju elektrotoničke i metaboličke glijalne sincicijume. Oni omogućavaju

unicelularno i multicelularno pufersanje hranljivih materija, produkata metabolizma, jona i neurotransmitera. Plazmalema glijalnih ćelija sadrži glasnike receptore, jonske kanale ili pumpe sa jonoizmenjivačkim molekulima ili transporterima koji omogućavaju povezivanje aktivnosti neurona i glijalnih ćelija (slika 13).

Nervne ćelije takođe mogu biti elektrotonički kuplovane radi sinhronizacije električne aktivnosti (npr. inspiratorni centar produžene moždine), ali njih ipak karakterišu neurosinapse čiji su glasnici transmitteri i kotransmitteri, te se zovu i „hemijske sinapse“.



Slika 13- Tipovi glijalnih ćelija. Izvor: <http://www.dreamstime.com/stock-photo-supporting-cells-neuroglia-glia-cells-types-classification-microglia-astrocytes-oligodendrocytes-schwann-ependymal-image47597814>

### 1.3.3. NERVNO VLAKNO

Nervno vlakno je složena struktura pod kojom se podrazumeva akson (neurit), ma kog neurona ili periferni produžetak perifernog senzitivnog neurona zajedno sa glijalnom ovojnicom. Susreće se i u beloj i u sivoj masi. Dele se na periferna i centralna nervna vlakna, a i jedna i druga na amijelinska i mijelinska.

#### 1. Periferna nervna vlakna ulaze u sastav perifernog nervnog sistema (PNS).

*a) siva ili amijelinska periferna nervna vlakna* su tanka i sporije sprovode impulse. Većim delom ulaze u sastav vegetativnog nervnog sistema, a manjim delom u sastav perifernih živaca. Sastoje se od aksona i Švanove ovojnice ili neurileme. Rast svakog perifernog aksona je uslovljen istovremenom deobom i razmnožavanjem Švanovih ćelija duž njega. Ove ćelije prekrivaju aksone svojom citoplazmom i izdužuju se gradeći oluke ili žljebove u koje tonu aksoni. Na osnovu odnosa aksona prema Švanovim ćelijama postoje tri vrste perifernih amijelinskih vlakana: jedan niz Švanovih ćelija gradi jedan oluk u kojem je smešteno više osovinskih cilindara (fila olfactoria), niz Švanovih ćelija gradi više bočnih oluka u kojima je smešten po jedan osovinski cilindar (međuganglijske spojnice vegetativnog nervnog sistema), jedan niz Švanovih ćelija gradi samo jedan oluk u kome je smešten samo jedan cilindar (somatska amijelinska vlakna PNS-a) (slika 14).<sup>[30]</sup>

*b) bela ili mijelinska periferna nervna vlakna* su deblja i brže sprovode impulse. Grade periferne nerve, a ulaze i u sastav vegetativnog nervnog sistema.

## **2. Centralna nervna vlakna ulaze u sastav sive i bele mase CNS-a.**

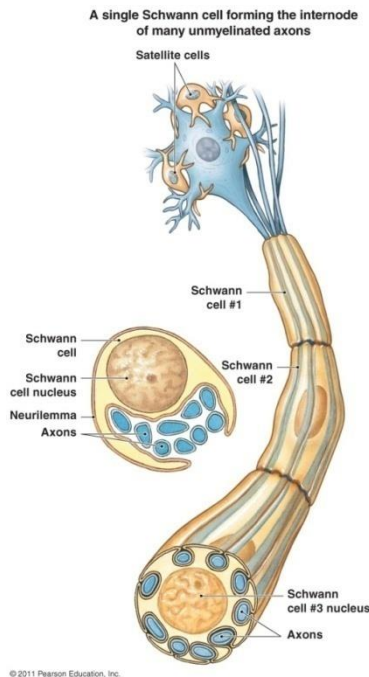
*a) siva ili amijelinska nervna vlakna* su tanja od mijelinskih, a najčešće se sreću u sivoj moždanoj masi između produžetaka glija ćelija.

*b) bela ili mijelinska nervna vlakna* grade belu masu CNS-a, ali se pojedinačno susreću i u sivoj masi. To su deblja vlakna i sastoje se od osovinskog cilindra (aksona), Manterove (Manther) i mijelinske ovojnice, ali bez Švanove ovojnice. Njihova mijelinska ovojnica je takođe segmentirana, ali je zbog nedostatka Švanove ovojnice akson u predelu Ranvierovog suženja ogoljen. Centralna mijelinska nervna vlakna mijeliniziraju oligodendrociti.

Mijelinska vlakna su deblja (1,25-25 mm) i brža (150 m/s), a amijelinska su tanja (0,1-1,5 mm) i sporija (do 15 m/s).<sup>[31, 32]</sup> Mijelinizovana somatomotorna vlakna imaju visoku aktivnost enzima holin-acetil transferaze, a proprioceptivna senzorna debela vlakna karboanhidraze. Neuronij mijelinizovanih A-vlakana su znatno bogatiji neurofilamentima od nemijelinizovanih C-vlakana. Mijelin je proteolipidni materijal i sastoji se od sloja lipida koji se naizmenično smenjuje sa dvoslojnim proteinskim slojem.

Interakcije između neurona (aksona) i Švanovih ćelija zavise od međusobnog fizičkog kontakta neuro-glijalnih elemenata i od izlučenih difuzibilnih faktora. Švanove ćelije utiču na aksonski kalibar, organizaciju neurofilamenata i aksonski transport. Aksoni regulišu organizaciju mikrotubula u citoplazmi mijelinizirajućih Švanovih ćelija. U nervnim vlaknima je Van

Minerotkrio prisustvo nukleusne nemitohondrijalne RNK. <sup>[33]</sup> Uloga Švanovih ćelija je nutritivna, zaštitna i potporna.



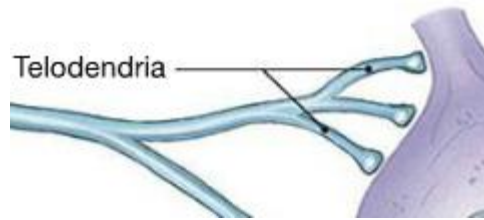
Slika 14–Odnos aksona i Švanovih ćelija. Izvor:

[https://www.google.rs/search?q=Nissl+substance&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUK EwiutaS99J\\_MAhWJQpoKHdHBCVsQ\\_AUIBygB&biw=1366&bih=657#tbm=isch&q=schwann+cells&imgrc=BUXAVv313GXlgM%3A](https://www.google.rs/search?q=Nissl+substance&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUK EwiutaS99J_MAhWJQpoKHdHBCVsQ_AUIBygB&biw=1366&bih=657#tbm=isch&q=schwann+cells&imgrc=BUXAVv313GXlgM%3A)

### Završeci nervnih vlakana

Gotovo sva nervna vlakna se na svom slobodnom kraju granaju na završne grančice, telodendrije, na čijim krajevima postoje presinaptička zadebljanja (slika 15). Tipične sinapse kičmenjaka su „hemijske“ po svojoj prirodi i svoje impulse prenose hemijskim transmiterima. Ove sinapse su opisane između aksona i drugih aksona, između dva dendrita, između dendrita i tela ćelija, pa čak i između samih ćelijskih tela. Takozvane „električne“ sinapse se uglavnom viđaju kod nekičmenjaka i nižih kičmenjaka, kao i u nekim regionima nervnog sistema sisara. One su u stvari kontak između neurona i neneuralnih target ćelija, obično mišića ili žlezde.



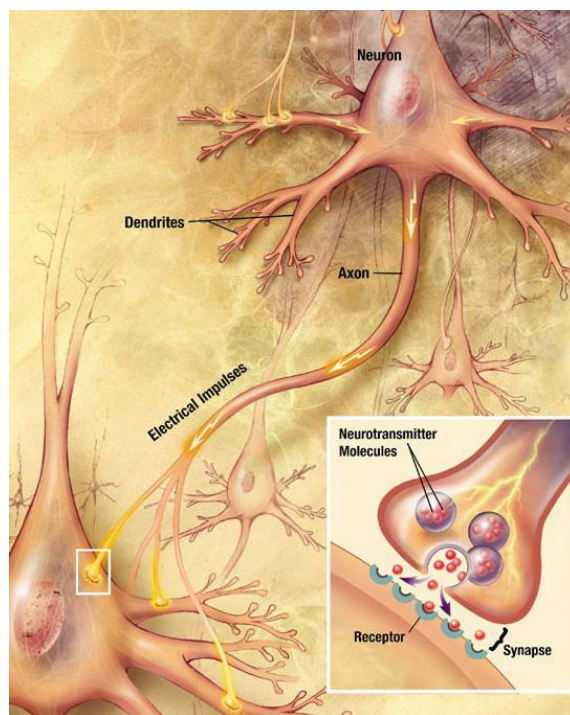


Slika 15- Telodendrija.

Izvor: <https://quizlet.com/27864699/exam-2-chapter-12-diagrams-labeling-flash-cards/>

Prema fiziolozima, akcioni potencijal se propagira preko membrane u oba pravca, ali na sinapsi putuje samo u jednom pravcu. Morfološki, sinapsa može da se podeli u tri različita elementa: presinaptičko proširenje sa sinaptičkim vezikulama, mitohondrijama i gustim submembranoznim materijalom; sinaptički greben između dve ćelije koji je ispunjen sa električno nabijenim susptancama; i postsinaptičkim krajem koji ima dobro izražene submembranozne strukture. <sup>[34]</sup>

U presinaptičkom zadebljanju nalaze se brojne mitohondrije i sinaptičke vezikule koje sadrže transmiter. Mitohondrije su odgovorne za sintezu ATP-a koji je potreban za stvaranje transmitera. On se izlučuje u sinaptičku pukotinu i daje ekscitaciju ili inhibiciju, zavisno na kakve receptore nailazi. Transmiter se mora jako brzo sintetisati jer je količina magacionirana u vezikulama dovoljna za samo nekoliko sekundi ili minuta. Oslobođeni transmiter odmah izaziva promene propusnih svojstava sinaptičkih membrana. Širenje akcionog potencijala verovatno izazove prodor jona kalcijuma u vezikule. Vezikule se stapaju i pucaju prazneći svoj sadržaj u sinaptičku pukotinu. Posle toga se odvajaju od membrane i mogu ponovo da posluže za skladištenje transmitera. U svakoj vezikuli ima oko 3000 molekula acetil-holina, a u sinaptičkom čvoriću dovoljno vezikula da se može preneti nekoliko hiljada impulsa (slika 16).



Slika 16– Neuron i sinapsa.

Izvor:[https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical\\_synapse#/media/File:Chemical\\_synapse\\_schema\\_cropped](https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_synapse#/media/File:Chemical_synapse_schema_cropped).

Na membrani postsinaptičkog neurona nalaze se receptori proteinske prirode koji povećavaju propusnost za većinu jona (ekscitacijski), odnosno jone hlora (inhibicijski). Ekscitacijski receptor je za acetil-holin, inhibicijski za glicin, dok noradrenalin može izazivati i jedno i drugo u različitim sinapsama. Prenosne supstance se razlikuju i u trajanju izazvanog nadražaja. Neke dovode do porasta frekvencije izbijanja neurona, dok druge menjaju osetljivost neurona za druge supstance (modulatori). Svaki neuron otpušta samo jednu vrstu transmitera. Na primer, supstantia nigra sintetizuje dopamin. Postoji oko 30 vrsta transmitera:

- a) *acetil-holin* je ekscitator, osim što vrši inhibiciju srčanog mišića putem n.vagusa. Stvara se u području strijatuma i prednjim rogovima kičmene moždine.
- b) *noradrenalin* luče neuroni retikularne formacije moždanog stabla i hipotalamusa. On je uglavnom inhibitor.
- c) *adrenalin* luči manji broj neurona.
- d) *dopamin* luče neuroni supstantie nigre i obično je inhibitor.

- e) *glicin* se luči u sinapsama kičmene moždine i uvek je inhibitor.
- f) *gama-amino buterna kiselina (GABA)* se luči u kičmenoj moždini, malom mozgu, bazalnim ganglijama i uvek izaziva inhibiciju.
- g) *glutaminska kiselina* se luči u nekim senzornim putevima i uvek dovodi do ekscitacije.
- h) *supstancu P* luče vlakna za bol u kičmenoj moždini i uzrokuje ekscitaciju.
- i) *enkefalini i endorfini* se stvaraju u kičmenoj moždini, moždanom stablu, talamusu i hipotalamusu. Deluju kao ekscitatori jer nadražuju sistem koji inhibira prenos bola.
- j) *serotonin* se stvara u moždanom stablu. Inhibira spinalne puteve za bol, utiče na san i raspoloženje.

U neurotransmitere spadaju još i *peptidi, amino kiseline, histamin, prostaglandini, cAMP* itd.

Završeci nervnih vlakana mogu da se podele na tri osnovne vrste:

**A) Završeci aksono-nervnih vlakana** - to su završeci koji nastaju grananjem nervnih vlakana čiji su osovinski cilindri aksoni u CNS-u i PNS-u. Neurosinapse mogu biti aksonodendritske, aksosomatske i aksoaksonalne.

U PNS-u završeci aksona mogu biti:

- 1) u ganglijama PNS-a kao preganglijska nervna vlakna
- 2) na mišićnim elementima kao vegetativna i somatska motorna vlakna, i to vegetativna na glatkim mišićima i srcu, a somatska od motornih neurona prednjih rogova kičmene moždine i motornih jedara kranijalnih nerava do poprečno-prugastih mišića. Jedan motorni neuron zajedno sa svim njime inervisanim mišićima čini jednu motornu jedinicu i taj spoj se zove motorna ploča. Ona može biti alfa (zvezdasta) ili gama (grozdasta). Broj vlakana koji je uključen u jednoj motornoj jedinici se naziva inervacioni odnos. Nakon ishemije akson ostaje izvesno vreme sposoban za sprovođenje, što ukazuje da ishemija prvo zahvata sinaptičku pukotinu.
- 3) na žlezdanim ćelijama egzokrinih i endokrinih žlezda
- 4) na zidovima kapilara u vidu složene mreže amijelinskih vlakana u korpuskularnim nervnim završecima senzitivnih nervnih vlakana (Timofejeva mreža)

**B) Završeci senzitivno (dendritno)-nervnih vlakana** - to su završeci ganglijskih ćelija spinalnih ganglija i kranijalnih senzitivnih nerava koja se pri izlasku iz ganglija usnopljavaju i grade stabla periferinih senzitivnih ili mešoviti živaca. Slobodni senzitivni nervni završeci se

sreću u svim epitelnim i vezivnim tkivima, kao pojedinačna vlakna ili kao, na primer, taktilni Merkelov (Merkel) disk i Ejmerov (Eimer) organ u koži.

Postoje i korpuskularni senzitivni nervni završeci koji su smešteni u vezivnim tkivima:

1) Vagner Majnsnerovo (Wagner-Meissner) telašce (corpusculum tactus) je ovoidna formacija u papilama kože i sluzokože, naročito na dlanovima, tabanima i bazi nokta. Posebno su brojna na jagodicama prstiju. Imaju tanak fibrozni omotač od kolagenih vlakana. Od omotača polaze pregrade koje dele telašce u više delova u kojima su spljoštene ćelije. U telašce ulazi 1-5 mijelinskih senzitivnih vlakana. Pri ulasku gube mijelinski omotač, a pri tome se granaju.

2) Goldži Mazonijevo (Golgi-Mazzoni) telašce se susreće u supkutanom vezivu prstiju. Unutra se razgranjava senzitivno vlakno.

3) Ruffinijevo (Ruffini) telašce je duguljastog oblika i smešteno na granici između kože i podkože prstiju. Ima slabo izražen vezivni omotač i unutra bulbus u kome je gusto razgranato više mijelinskih vlakana.

4) Vater Pačinijevo (Vater-Pacini) telašce (corpusculum lamellosum) je ovalnog oblika, vidljivo i golim okom. Nalazi se ispod kože, sluzokože i u većini dubokih organa, naročito na tabanima, dlanovima i prstima. Obično se javlja po jedno, ređe dva ili tri, na završnim račvama jednog senzitivnog nervnog vlakna. Mreža završnih vlakana se zove Timofeev aparat.

5) Neurotetivno vreteno ili Goldžijev tetivni organ, se susreće u blizini pripoja tetiva. Nervna vlakna bivaju stimulisana tenzijom nastalom usled kontrakcije mišića.

Brzo adaptirajući receptori su Majnsnerov (Meissner) i Pačinijanov (Pacini) korpuskul, a sporo adaptirajući receptori su slobodni nervni završeci, Merkelov ćelijsko-neuralni korpuskul i Ruffinijev završni organ.

**C) Mešoviti završeci nervnih vlakana** - to je neuromišićno vreteno (fusus neuromuscularis) koje je vrsta inkapsuliranog telašca samo u skeletnim mišićima. U njegov sastav ulaze dendrito-senzitivna vlakna (aferentna), aksono-motorna (eferentna) i snopić poprečno-prugastih mišićnih vlakana. Vretena su brojnija u mišićima koji vrše precizniju ulogu.

Svako intrafuzalno poprečno-prugasto mišićno vlakno poseduje po jedan primarni senzitivni nervni završetak (obavija srednji nekontraktilni segment), po jedan sekundarni senzitivni nervni završetak (vlakno se račva u više grančica u blizini nekontraktilnog dela) i najmanje po dva gama motorna nervna završetka (neuromišićna sinapsa en grappe).

### 1.3.4. ELEKTRIČNA ZBIVANJA

Potencijal membrane u mirovanju u perifernim nervima je  $-90$  mV, a u telu neurona  $-70$  mV. Koncentracija jona  $\text{Na}^+$  je veoma velika u vanćelijskoj tečnosti, a mala unutar neurona jer postoji jaka Na pumpa. Koncentracija jona  $\text{K}^+$  je velika unutar neurona, a mala u okolini. Pumpa za  $\text{K}^+$  je slaba jer ovi joni lako prolaze membranu. Za jone  $\text{Cl}^-$  nema pumpe jer je membrana veoma propusna za  $\text{Cl}^-$ , a niska koncentracija u neuronu je posledica velike negativnosti koja odbija ove jone. Glavni uzrok membranskog potencijala od  $-70$  mV je K-Na pumpa koja za svaka tri izbačena jona  $\text{Na}^+$  ubaci dva jona  $\text{K}^+$ .

Izlučeni neurotransmiter povećava preko receptora propusnost za sve jone. To uglavnom omogući jonima  $\text{Na}^+$  da pojure u unutrašnjost membrane. Tada potencijal poraste na  $-59$  mV. To je ekscitacijski postsinaptički potencijal. Kada on počne, putuje duž aksona ka periferiji. Inhibicijske sinapse povećavaju permeabilnost samo za jone  $\text{K}^+$  i  $\text{Cl}^-$ . Javlja se inhibicijski postsinaptički potencijal od  $-75$  mV. Ovi potencijali traju oko 15 milisekundi.

Informacije su sadržane u obrascima serija milivoltnih električnih impulsa ( $1-100$  mV) koji nastaju na elektrostatički nabijenoj i vrlo razdražljivoj ćelijskoj membranoneurona (neurolema). Pri tome promenljive karakteristike impulsa predstavljaju informacione signale, a serije električnih impulsa njihove nosače. Električni impulsi su prostiruće promene membranskog potencijala izazvane određenim katjonima (joni  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ ) ili anjonima (joni  $\text{Cl}^-$ ), a mogu da budu gradiiranog ili digitalnog tipa. Prvi su dekrementni i karakteristični za dendrite i neurosomu, dok su drugi propagirajući i karakteristični za akson ili dendro-akson.<sup>[34]</sup>

### 1.3.5. MIKROGLIJA (MACROPHAGUS GLIALIS)

Mikroglia je treći element nervnog tkiva, a ujedno je i njegov najbrojniji deo. Vodi poreklo od mezoderma i naseljava samo CNS. Javlja se pred kraj intrauterinog i u početku ekstrauterinog života baš kada se u CNS-u javljaju kapilari. Vode poreklo od mezenhimalnih ćelija adventicije krvnih sudova. Prvobitno su okrugle ćelije i imaju ameoidna svojstva. Imaju nežan razgranat izgled i tamna mala jedra. Citoplazma je jako zrnasta. Račvaju se u brojne nežne ogranke prekrivene bodljama. U patološkim stanjima mogu postati ameoidni makrofagi u kojima se mogu zapaziti fagocitirani eritrociti i leukociti.

## 1.4. ANATOMIJA PERIFERNIH NERVA

Nervi su specifične periferne formacije specijalizovane za sprovođenje neurosignala koji ulaze ili izlaze iz CNS-a. Nervi se sastoje od jednog ili više snopova (fasciculusa) perifernih, mijelinizovanih ili nemijelinizovanih nervnih vlakana okruženih Švanovim ćelijama i vezivno-cirkulatornim elementima. Izrazi fascikul, fascikulus ili funikulus se koriste kao sinonimi.

Nervna vlakna mogu biti: somatosenzorna, viscerosenzorna, somatomotorna i eferentna, vegetativna vlakna (preganglionska, interganglionska i postganglionska). Somatosenzorna i viscerosenzorna su mijelinizovana ili nemijelinizovana. Somatomotorna i preganglionska su mijelinizovana, dok su interganglionska i postganglionska vlakna nemijelinizovana.

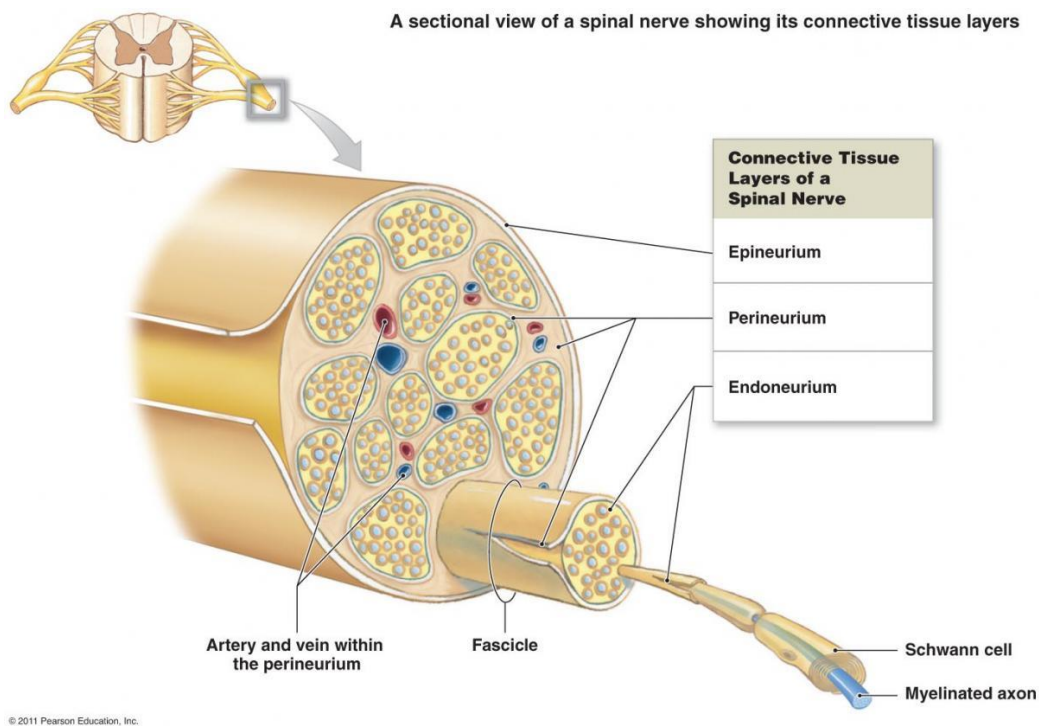
Prema funkciji, nervi se dele na motorne, senzorne i mešovite. Anatomski mogu da budu kranijalni (moždani) i spinalni (moždinski, periferni).

Periferni nervi, a naročito njihova nervna stabla, ukazuju na visok stepen biomehaničke otpornosti. Tako u određenim regionima koji zahtevaju veliku elastičnost nervnih stabala postoji vrlo visok nivo interfascikularne razmene, odnosno umreženosti fascikulusa. Nervi ekstremiteta imaju 1 do 70 fascikulusa. Fascikulusi variraju po veličini, od malih (mikro), srednjih (mezo), do velikih (makro) snopova. Po longitudinalnoj formi mijelinizovana vlakna mogu da budu talasasta (undulentna) ili prava. Talasasta raspolažu rezervom dužine neophodnom da nerv podnese fiziološko istezanje (na primer, u predelu lakta i kolena). Veličina fascikulusa je obrnuto srazmerna broju fascikulusa (kod jednog, istog perifernog nerva).

Neuroni koji daju periferna nerva vlakna teže preživljavaju aksotomiju, ali preživeli regenerišu svoja vlakna.<sup>[35]</sup> Suprotno, neuroni koji generišu centralna vlakna lakše prežive aksotomiju, ali ne regenerišu duga aksonska stabla i kolaterale smeštene u beloj masi.<sup>[36]</sup> Ove razlike zavise i od osobine neurona, ali i od endoneurijumskih potpornih elemenata i lučenja faktora rasta i neurotrofina.<sup>[37]</sup> Izvesno je, da periferni sistem sastavljen od Švanovih ćelija, histiocita i fibrocita omogućuje spontanu regeneraciju vlakana, dok centralni sistem oligodendrocita, mikroglije i fibroznih astrocita nema tu sposobnost. Ipak, regeneracija perifernih nervnih vlakana nije precizna, pa dolazi i do pogrešne senzorne ili motorne reinervacije sa posledičnim dissenzacijama ili diskinezijama.<sup>[38]</sup>

### 1.4.1. NEURIJUMSKI OMOTAČI

Postoje tri vrste omotača oko nervnih stabala i perifernih nervnih vlakana: epineurijum, perineurijum i endoneurijum (Slika 17).



Slika 17-Šema građe nerva.

Izvor: <http://www.emedmd.com/content/diseases-peripheral-nerve>

#### ***Epineurijum***

Rastresito areolarno tkivo između okolnih tkiva i epineurijuma je mezoneurijum. Neki ga nazivaju i adventicija nerva. On je u kontinuitetu sa epineurijumom i bitan je za longitudinalno kretanje nerva. Kroz njega ulaze segmentalni krvni sudovi u nerv. Neki smatraju da je ovo samo deo epineurijuma. Epineurijum je površinski vezivni omotač od koga polazi unutrašnje interfascikularno vezivo. Sastoji se od mreže kolagenih snopova i rastresitog veziva asociranog sa krvnim sudovima. To je kolagen tipa I i III, a vlakna su povezana sa fibronektinom, poznatim “linker“ proteinom ekstracelularnog matriksa. Nerv ima vijugav tok zbog elastičnosti vlakana epineurijuma. U samom nervu fascikulusi leže labavo.

Epineurijum je posebno obilan u nivou zglobova jer tu čuva nerv od kompresije i trenja. Dozvoljava longitudinalne ekskuzije nerva i absorbuje longitudinalne sile. Epineurijum štiti vlakna od kompresije, dok od sila istezanja predominantno štite perineurijum i endoneurijum. Otporost na istezanje raste sa rastom broja fascikulusa, jer se povećava i količina perinuralnog tkiva. Fontana je 1781. godine zapazio poprečne pruge ne nervu, za koje se utvrdilo da su posledica undulantnog toka nervnih vlakana unutar fascikulusa, čime je omogućeno longitudinalno pomeranje nerva pri pokretima ekstremiteta. U zoni kompresije, ove pruge se ne vide, a pojavljuju se po izvršenoj neolizi. Epineurijum je zaštitni sloj i može se ukloniti, a da nerv zadrži funkciju. <sup>[39,40]</sup> Longitudinalne ekskuzije n.medianusa su 15,5 mm i n.ulnarisa 14,8 mm proksimalno od karpalnog kanala. Pri pokretima lakta ekskuzije n.medianusa su 7,3 mm iznad lakta i 4,8 mm ispod lakta. Za n.ulnaris vrednosti iznose 9,8 mm odnosno 3 mm.

### ***Perineurijum***

To je specifični fibrocelularni omotač nervnih fascikulusa. Sastoji se od nekoliko koncentričnih spljoštenih fibrocita umreženih vlastitim produžecima. Tu se nalazi kolagen tipa III i IV, fibronektin i laminin (protein bazalnih lamina). Čelije grade međućelijske spojeve, a slobodni prostori su zaptiveni sulfatisanim mukopolisaharidima (na primer heparan sulfat proteoglikan). Ovakva građa ne dozvoljava prolaz partikule veće od 12 nm i funkcioniše analogno bazalnoj membrani bubrežnih glomerula. U perineurijumu takođe ima krvnih sudova. Perineurijum se pruža sve do neuromuskularnog spoja i završava na 1 do 1,5 mikron od njega, ostavljajući taj segment nezaštićen. Funkcije perineurijuma su sledeće:

1. Zaštita vlakana od istezanja. Prilikom istezanja prvo pucaju vlakna unutar fascikulusa, a zatim i perineurijum,
2. Cirkularna i kosa vlakna održavaju interfascikularni pritisak,
3. Difuziona barijera za supstance iz okolnog mezodermalnog tkiva (krvno-nervna barijera),
4. Veliki električni otpor perineurijuma utiče na provodljivost nervnih vlakana,
5. Barijera širenju infekcije,
6. Važna uloga u reparaciji povređenog nerva. Akson regeneriše ka periferiji jedino unutar perineurijuma, a ako je došlo do povrede perineurijuma, sa očuvanim aksonima, on se regeneriše. Izvor regeneracije su multipotentne ćelije koje se mogu diferencirati u Švanove



ćelije, endoneuralne fibroblaste ili perineuralne ćelije. Ako je došlo do transsekcije, tj. povrede perineurijuma i aksona, perineurijum ne regeneriše već se odigrava proces kompartmentacije, odnosno stvaranja u jednom fascikulusu multifascikulusa koje ograničava tkivo slično perineurijumu. Fiziološki značaj ovog procesa nije jasan. Perineurijum mora ostati intaktan da bi nerv sačuvao funkciju. <sup>[41, 39]</sup>

### ***Endoneurijum***

Endoneurijum čine:

a) pregrade koje polaze od perineurijuma i parcelišu fascikulus na subfascikularne domene („primarni fascikulus“), a sastoje se od rastresitog veziva i manjih krvnih sudova

b) gušći snopovi kolagenih vlakana asocirani sa mijelinizovanim nervnim vlaknima ili agregatima nemijelinizovanih vlakana umotanih u Švanove ćelije. Ovde nema bazalne lamine, pa postoji slobodna komunikacija sa ekstracelularnim matriksom (na primer, kiseli mukopolisaharidi tj. glikozaminoglikani). U endoneurijumu dominira kolagen tipa I, III i IV, fibronektin i laminin. Kapilarna mreža je anastomozirajućeg tipa, pa su nervna stabla manje osetljiva na hipoksiju od CNS-a. Endoneurijum nema krvne sudove, ali zato postoji krvno-nervna barijera. Ovu barijeru čine:

- 1) endotel endoneurijumskih kapilara
- 2) bazalna lamina endotela
- 3) pericitne ćelije
- 4) bazalna lamina pericita
- 5) bazalna lamina Švanovih ćelija
- 6) Švanove ćelije

Kapilari endoneurijuma permeabilniji su od kapilara CNS-a, na primer, propuštaju albumine. Oštećenje prouzrokovano ishemijom ili traumom može u početku oštetiti samo endotelijalni sloj barijere jer je perineurijalni sloj otpornija struktura. Ovo prouzrokuje edem i porast intrafascikularnog pritiska. Ovo je razlog za postojanje dvostrukog mehanizma u razvoju kompresivne neuropatije (spoljašnji i unutrašnji). Krvno-nervna barijera može biti oštećena posle nervne suture, nervne transplantacije, injekcionih povreda, akutne i hronične nervne kompresije i privremeno posle neurolize (do tri dana). Ova membrana je propusna za glukozu što je od presudnog značaja za razvoj dijabetične neuropatije. U poslednje vreme smatra se da je ona

prepreka imunološkoj reakciji, pa može inhibirati regeneraciju koja se odvija u sredini gde su imunološki aktivne ćelije. Pokušava se sa upotrebom imunomodulatora kao što je cyclosporin. Ovaj sloj se opire longitudinalnim silama.

Uloge endoneurijuma su sledeće:

1. Dodatna zaštita od istežanja, ali ne kao epineurijum i perineurijum. Ovo je razlog za veću osetljivost korenova na istežanje jer imaju omotač samo od endoneurijuma,
2. Intracelularni pritisak ćelije i aksona se prenosi i na endoneurijum, ali je proces reverzibilan zahvaljujući elastičnosti endoneurijuma,
3. Sprečava mešanje električnih impulsa,
4. Difuzna barijera značajna je za održavanje ekscitabilnosti nerva jer reguliše jonsku difuziju u periaxonalni prostor.

Karakteristike krvne cirkulacije u nervima

- a) autoregulacija protoka krvi u vasa nervorum je slaba, tako da prokrvljenost zavisi od gustine kapilara, od kojih su najvažniji oni u endoneurijumu,
- b) periferni delovi fascikulusa imaju veću gustinu kapilara od centralnih delova,
- c) duž svog puta periferni nervi su nejednako prokrvljeni, pa postoje segmenti rezistentni ili vrlo osetljivi na hipoksemiju ( na primer račva n.ischiadicusa),
- d) proksimalni segmenti nerava imaju manju gustinu kapilara od užih segmenata,
- e) dorzalni, senzorni, korenovi imaju veću gustinu kapilara od ventralnih, motornih, korenova.

#### **1.4.2. KLASIFIKACIJA NERVNIH VLAKANA**

Na osnovu funkcionalnih svojstava, nervna vlakna su svrstana u sledeće grupe:

**GRUPA A** - vlakna dijametra 11-20 mikrona, bogato mijelinizovana, brzine sprovođenja 5-120 m/s, slabo otporna na traumu. Ova grupa ima četiri podgrupe:

- $\alpha$  vlakna su motorna i proprioceptivna (70-120 m/s)
- $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\delta$  vlakna su senzitivna, izuzev vlakana za mišićno vreteno koja su gama (5-70 m/s)

**GRUPA B** - vlakna dijametra 5-10 mikrona, srednje mijelinizovana, brzine sprovođenja 3-15 m/s, srednje otporna na traumu. To su senzitivna vlakna za dodir, pritisak i preganglionarna vlakna.

**GRUPA C** - vlakna dijametra 0,5-4 mikrona, nemijelinizovana, brzine sprovođenja 0,5-4 m/s, jako otporna na traumu. To su postganglionarna vlakna i senzitivna vlakna za bol i temperaturu.

Brzina sprovođenja i otpornost na traumu su obrnuto proporcionalna njihovom dijametru. Može se desiti da kod povrede, gde je očuvan kontinuitet nerva, dođe do oštećenja samo motorne funkcije i proprioceptivnog senzibiliteta.

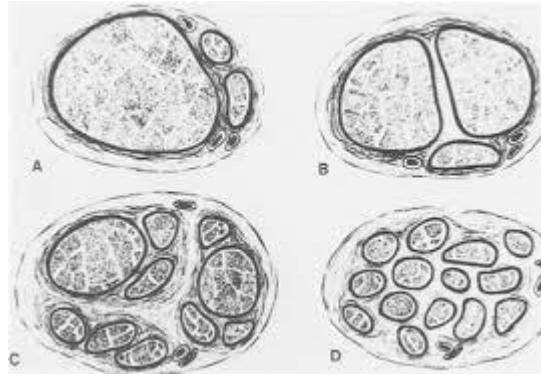
### 1.4.3. FASCIKULARNA GRAĐA

Nervni fascikulus je histološka jedinica živca. Otkrivena je od strane Anderlea 1913. godine, a ubrzo je shvaćen i njen značaj za prognozu i tretman lezija. <sup>[42]</sup> Svaki fascikulus obično sadrži motorna, senzitivna i simpatička nervna vlakna, ali su pojedini samo motorni ili samo senzitivni, s tim da svi sadrže simpatička vlakna koja se posle povrede prva regenerišu. Obično je periferni nerv građen od više fascikulusa, koji se duž toka nerva spajaju i razdvajaju dajući funikularne pleksuse koje je opisao Sanderlend. <sup>[6]</sup>

Ovi pleksusi daju sledeće karakteristike funikularnoj građi nerva:

**1. Varijacije u broju i veličini fascikulusa** (duž toka istog nerva, tako i na istim nivoima odgovarajućih nerava obe strane, kao i za iste nerve različitih osoba). Fascikulusi pokazuju tendenciju umnožavanja u blizini grananja i tendenciju fuzije na tačkama između njih. U nekim regionima nervna vlakna se mogu skupiti u jedan fascikulus, što je retko, kao na primer n.ulnaris u nivou lakta.

Nervi se dele prema broju i veličini fascikulusa na *monofascikularne* (jedan veliki fascikul okružen perineurijumom i epineurijumom), *oligofascikularne* (8-10 fascikulusa sa dva podtipa: nervi sa 2-5 velikih fascikulusa sa malo interfascikularnog epineurijuma i vlakna sa 6-10 većih fascikulusa sa više interfascikularnog epineurijuma što je važan faktor za aproksimizaciju krajeva) i *polifascikularne* (sa više fascikulusa razne veličine koji su uglavnom mali i sa dva podtipa: sa difuznim rasporedom fascikulusa i puno interfascikularnog tkiva što otežava aproksimizaciju i sa grupnim rasporedom fascikulusa gde svaka grupa održava svoj integritet na velikoj dužini) (slika 18).



Slika 18-Osnovni tipovi fascikularne građe: A-monofascikularni, B-oligofascikularni, C-polifascikularni sa grupnim rasporedom, D-polifascikularni sa difuznim rasporedom. Izvor: <http://www.intechopen.com/books/a-textbook-of-advanced-oral-and-maxillofacial-surgery/inferior-alveolar-nerve-transpositioning-for-implant-placement>

Jedan nerv duž svog toka može ispoljiti sve tipove građe. Mono i oligofascikularni nevi sa nekoliko fascikulusa sreću se kod n.facialis, nekih korenova pl.brachialis, proksimalnim delovima n.radialis, kod n.ulnaris u nadlaktici i n.axillaris. Polifascikularni tip sa grupnim rasporedom je tipičan za periferne segmente nerva, a viđa se kod prelaznih zona, na primer, prelaz truncusa u fascikuluse brahijalnog spleta. Polifascikularni tip sa difuznim rasporedom se češće viđa u proksimalnim delovima nerva.

Ovi međuspojevi su brojni u proksimalnom delu perifernog nerva, dok distalno postaju ređi, tako da interfascikularna disekcija postaje moguća na distalnom delu ekstremiteta na većoj dužini bez oštećenja nervnih vlakana.<sup>[30]</sup>

**2. Brze promene fascikularne osnove.** U svom toku fascikulusi mogu menjati svoje pozicije u nervnom stablu i bez grananja i sjedinjavanja. Grupe za proksimalne mišiće se obično postavljaju periferno u nervnom stablu, a fascikulusi mišića sa sličnim dejstvom se spajaju. Obično su senzitivni fascikulusi smešteni površnije, a motorni dorzalnije.<sup>[43, 44]</sup>

**3. Pregrupisavanje i redistribucija vlakana** iznad tačke u kojoj napuštaju nervno stablo kao individualne grane. Ove interkomunikacije se mogu svrstati u tri tipa:

a) nervna vlakna potiču iz istog izvora i ostaju u okviru njega, zadržavajući nezavistan tok duž nerva (n.radialis superficialis),

b) članovi jednog fascikulusa udružuju se sa susednim, ali nervna vlakna ipak ostaju ograničena na određeni segment nerva (drugi i treći digitalni nerv n.medianusa),

c) kompletna disperzija i mešanje vlakana, bliže početku ekstremiteta.

**4. Odnos fascikulusa i vezivnog tkiva** na preseku varira na različitim nivoima duž toka nerva.

Glavni nervi ruke imaju neke zajedničke karakteristike:

- dominiraju hipermijelinizovana vlakna
- često se zapažaju i mikrofascikulusi
- sporadično se unutar perineurijuma mogu naći mijelinizovana vlakna
- na odgovarajućem nivou nervnog stabla izražene su varijacije broja fascikulusa
- broj fascikulusa veći je u proksimalnom, nego u distalnom delu nervnog stabla (odvajaju se terminalne grane)
- distalni fascikulusi izgledaju ovalnije
- fascikulusi vijugaju unutar živca.

#### **1.4.4. VASKULARIZACIJA NERVA**

U vaskularizaciji nerva učestvuju dva sistema: ekstraneuralni i intraneuralni. Anastomoze ova dva sistema omogućavaju kolateralni krvotok.

*Arteriae nervorum* su krvni sudovi koji ulaze u nerv i završavaju se intraneuralno. Većina dolazi iz glavnog suda ekstremiteta ili njegove grane, a ostatak iz mišićnih i kožnih grana koje predominantno snabdevaju ekstraneuralno tkivo. Grane se odvajaju pod uglom od 70 do 90 stepeni. Obično arterija ukrsti nerv pre nego što mu da nutritivnu granu, pa one imaju rekurentni tok ka nervu. Veći nervi obično imaju veći broj arteriola. Ukoliko je duži segment nerva bez nutritivne arterije cirkulacija se održava descendentnim intraneuralnim sudovima. Mesto ulaska arterije u nerv varira. Najveći sudovi su kalibra jednog milimetra. Arterije su obično kratke (5-15 mm), a tok je direktan i tortuozan zbog pokreta ekstremiteta.

*Longitudinalni sudovi.* Ovi sudovi se na površini međusobno anastomoziraju formirajući površinski lanac, razne dužine, koji je smešten u epineurijumu i daje grane za unutrašnjost nerva.

Ove lance vezuju anastomoze. Iz ovih površnih arteriola polaze sve sitniji krvni sudovi dajući kontinuiranu longitudinalnu intraneuralnu vaskularnu mrežu duž celog toka nerva. Kapilarni endotel je nepropusan za većinu supstanci, a naročito za proteine. Nerv toleriše istežanje do 8% njegove dužine pre nego što se poremeti mikrocirkulacija, a istežanje za 11 do 18% dovodi do potpune okluzije sudova.

Postoji i epineuralna limfna mreža koja ne komunicira sa perineuralnim i endoneuralnim prostorom.

*Nervi nervorum* postoje u sva tri omotača. Potiču od vlakana samog nerva i perifascikularnih plexusa, a čine ih senzitivna i simpatička vlakna.

#### **1.4.5. PLEXUS BRACHIALIS**

Rameni živčani splet čine prednje grane petog, šestog, sedmog, osmog vratnog i prednja grana prvog grudnog kičmenog nerva. Pošto napuste kičmeni kanal, silaze koso naniže i upolje prema pazušnoj jami. One se spajaju i grade tri primarna stabla (trunci plexus) od kojih nastaju tri završna ili sekundarna stabla (fasciculi plexus) i to:

Truncus superior nastaje od prednjih grana petog i šestog cervikalnog nerva,

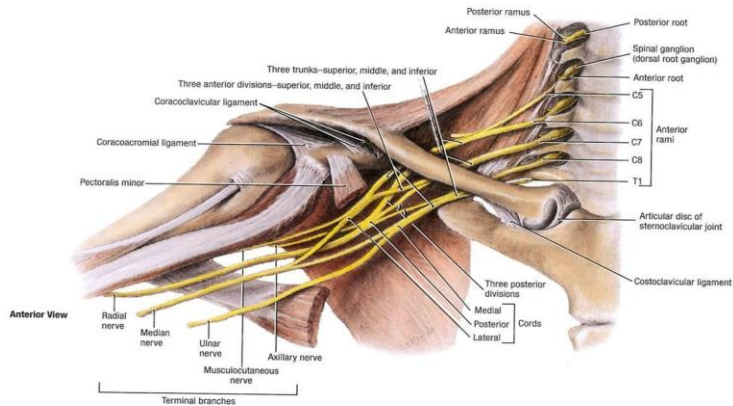
Truncus medius nastaje od prednje grane sedmog cervikalnog nerva,

Truncus inferior nastaje od prednjih grana osmog cervikalnog i prvog torakalnog nerva.

Ova se stabla, ubrzo po svom nastanku, dele na dve grane, prednju i zadnju. Prednje grane gornjeg i srednjeg trunkusa obrazuju fasciculus lateralis. Prednja grana donjeg trunkusa čini fasciculus medialis. Zadnje grane sva tri trunkusa čine fasciculus posterior.

Iz fascikulusa polaze završne grane brahijalnog plexusa:

- iz lateralnog polaze n.musculocutaneus i lateralni koren n.medianusa
- iz medijanog polaze n.ulnaris i medijalni koren n.medianusa, kao i kutane grane n.cutaneus brachii medialis i n.cutaneus antebrachii medialis
- iz zadnjeg polaze n.axillaris i n.radialis (slika 19).



Slika 19–Dijagram anatomije brahijalnog pleksusa.

Izvor:<http://www.doktorsalihaydin.com/brachial-plexus-injuries.html>

Postoji veliki broj varijacija. Nekad učestvuju grane četvrtog vratnog ili drugog grudnog nerva. Ker (Kerr) i saradnici zovu pleksus u čijem formiranju učestvuje četvrti vratni živac prefiksiranim, a drugi torakalni postfiksirani pleksus. Ovaj drugi je obično udružen sa nekim anomalijama, kao što je rudimentarno prvo rebro.

Bočne grane brahijalnog pleksusa su:

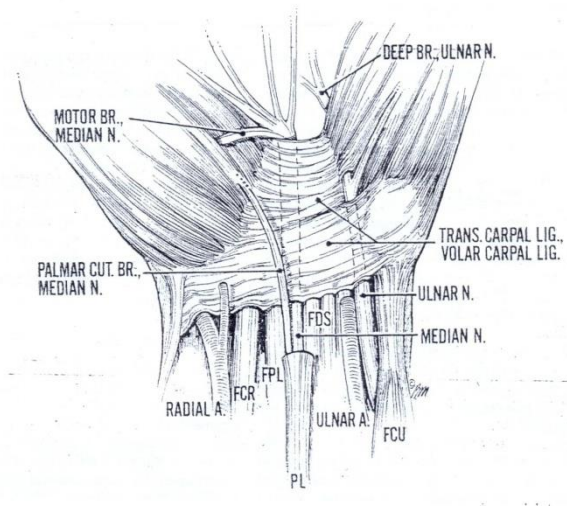
- a) prednje-nn.pectorales laterales i mediales, n.subclavius i komunikantne grana za n.phrenicus
- b) zadnje-n.thoracicus longus, n.dorsalis scapulae, n.suprascapularis, n.subscapularis i n.thoracodorsalis.

Brahijalni pleksus se topografski deli na intraspinalni, intraforaminalni (intertransverzalni) i ekstraspinalni segment.

#### 1.4.5.1. N. MEDIANUS (C5, C6, C7, C8, TH1)

Kada uđe medijalno od a.brachialis između glava m.pronator teresa, deli se na površnu i duboku granu. Površna inerviše m.pronator teres, m.flexor carpi radialis i m.palmaris longus. Duboka ide duž podlaktice između površnih i dubokih fleksora i daje inervaciju za m.flexor superficialis, m.flexor pollicis longus, m.pronator quadratus i deo m.flexor digitorum profundusa. Kod ručnog zgloba duboka grana, smeštena između m.palmaris longusa i m.flexor

pollicis longusa, prolazi kroz karpalni tunel i deli se u šest grana nakon što se pojavi ispod fleksornog retinakuluma (slika 20).



Slika 20–Završne grane n.medianusa

Rekurentna grana n.medianusa inerviše m.palmaris brevis i mišiće tenara (m.abductor pollicis brevis, m.opponens pollicis, površnu granu m.flexor pollicis brevis i prva dva lumbrikalna mišića). Ostale grane su senzitivne, nn.digitales communes za drugi, treći i četvrti prst i dva nn.digitales proprii za palac. Idu duž strana prstiju uz digitalne arterije. N.medianus ima još dve senzitivne grane, za lakat i palmarnu kutanu granu koja ide preko retinakuluma i inerviše dlan (slika 20). Motornu inervaciju n.medianus obezbeđuje sledećim mišićima (u zagradi su date skraćenice koje će biti korišćene u ovom radu):

- m.pronator teres (PT)
- m.flexor carpi radialis (FCR)
- m.palmaris longus (PL)
- m.flexor digitorum superficialis (FDS)
- m.radijalna polovina flexor digitorum profundus (FDP)
- m.flexor pollicis longus (FPL)
- m.pronator quadratus (PQ)
- m.palmaris brevis
- m.abductor pollicis brevis (APB)



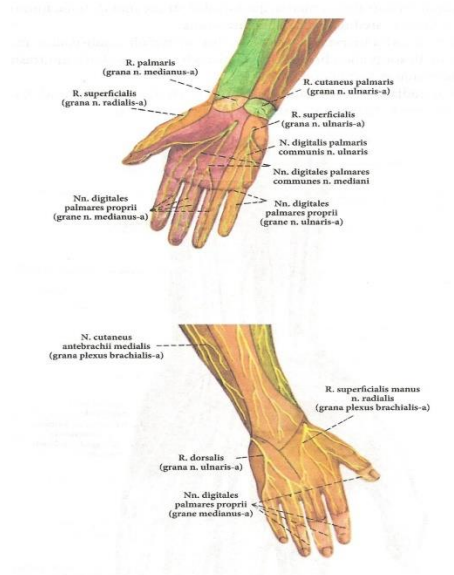
- m.flexor pollicis brevis, caput superficiale
- m.opponens pollicis
- prva dva m.lumbricalisa.

#### **1.4.5.2. N. ULNARIS (C7, C8, TH1)**

Ulnarni nerv ide iza medijalnog epikondila i ulazi u podlakticu. Inerviše m.flexor carpi ulnaris i medijalni deo m.flexor digitorum profundusa. Daje malu granu za a.ulnaris (nerve od Henle) prisutnu u 60% ljudi. Ostalih 40% ima palmarnu kutanu granu. U nivou ručnog zgloba prolazi kroz Gijonov (Guyon) kanal. U šaci se deli u duboku motornu i površnu senzitivnu granu.

Motorna grana inerviše interoseuse, treći i četvrti lumbrikalis, m.adductor pollicis, duboku glavu m.flexor pollicis brevis i hipotenarne mišiće. Površna grana oživčava mali prst i ulnarni deo domalog prsta. Daje i senzibilitet ulnarne polovine dorzuma šake (dorzalna senzorna grana) (slika 21). Motornu inervaciju n.ulnaris obezbeđuje sledećim mišićima (u zagradi su date skraćenice koje će biti korišćene u ovom radu):

- m.flexor carpi ulnaris (FCU)
- ulnarnu polovinu flexor digitorum profundus (FDP)
- svi m.interosseusi
- mišići hipotenara
- treći i četvrti m.lumbrikalis
- m.adductor pollicis



Slika 21-Senzitivna inervacija šake

Izvor: АтласАнатомиичеловекаР.Д.Синељников. Москва »Медицина«, 1981.

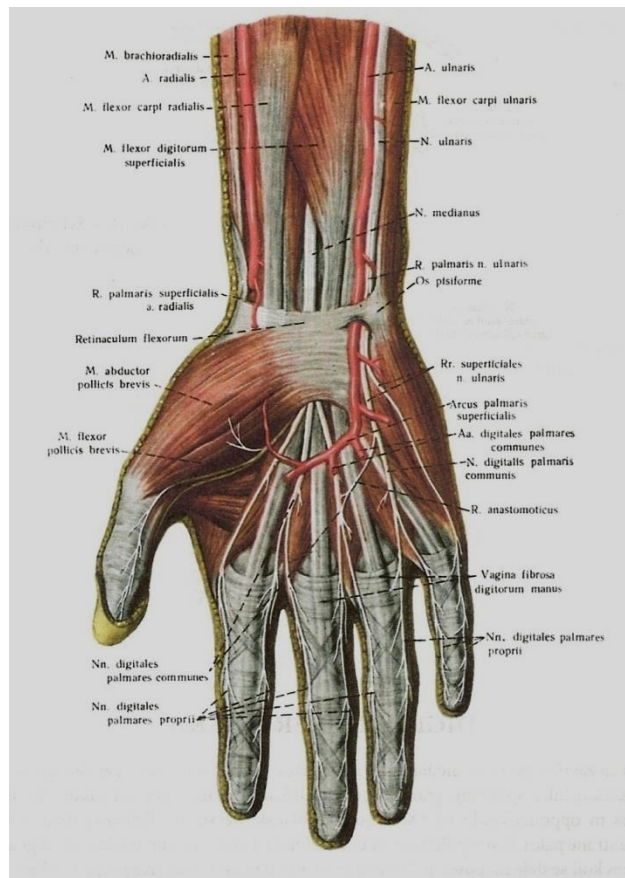
### 1.4.5.3. DIGITALNI NERVI ŠAKE

Ovi nervi su završne grane n.medianusa i n.ulnarisa. N.medianus svoje završne grane daje ispod površnog dlanskog luka. Spoljašnja grana inerviše mišiće tenara (m.flexor pollicis brevis, m.abductor pollicis brevis, m.opponens pollicis). Odvajaju se tri dlanska nerva- nn.digitales palmares, koji inervišu obe bočne strane palca, kao i spoljašnju stranu kažiprsta. Unutrašnja grana daje nn.digitales palmares communes, koji se dele na posebne živce za prste nn.digitales palmares proprii za inervaciju kože kažiprsta, srednjeg prsta i spoljašnju stranu domalog prsta. Nn.digitales palmares proprii šalju grančice za inervaciju kože zadnjih strana drugog i trećeg članka odgovarajućih prstiju. Na vrhu prsta, svaki ovaj živac se deli u dve grane. Jedna se završava u koži jagodice prsta, a druga se grana ispod nokta.

N.ulnaris u podlaktici daje kožne grane r.anterior (nestalna) koja inerviše unutrašnju polovinu dlana i r.dorsalis koja oživčava unutrašnju polovinu nadlanice i završava se podelom na tri zadnja kožna živca: nn.digitales dorsales za inervaciju dorzalne strane malog prsta, unutrašnje strane domalog prsta, kao i domali i srednji prst sa dorzalne strane.

Završna grana n.ulnaris inerviše interoseuse, dva unutrašnja lumbrikalisa, m.adductor pollicis, duboku glavu m.flexor pollicis brevis, m.palmaris brevis, kao i kožu unutrašnje polovine dlana, mali prst i unutrašnju polovinu domalog prsta.

R.superficialis n.radialis inerviše zadnju stranu šake (spoljašnju polovinu), kožu zadnje strane palca i zadnje strane prvih članaka kažiprsta i srednjeg prsta (slika 22).



Slika 22-Digitalni nervi šake

Izvor: АтласАнатомиичеловекаР.Д.Синельников. Москва »Медицина«, 1981.

#### 1.4.6. ANATOMSKE VARIJACIJE INERVACIJE

##### Anomalni obrasci inervacije plexus brachialis

Rameni živčani splet čine prednje grane petog, šestog, sedmog, osmog vratnog i prednja grana prvog grudnog kičmenog nerva. Postoji veliki broj varijacija. Nekad učestvuju grane četvrtog vratnog ili drugog grudnog nerva. Ker (Kerr) zove pleksus u čijem formiranju učestvuje četvrti vratni živac prefiksiranim, a drugi torakalni postfiksirani pleksus. Ovaj drugi je obično udružen sa nekim anomalijama, kao što je rudimentarno prvo rebro.<sup>[45]</sup> Anatomske objavljuju da ovih prvih ima oko 62%, a ovih drugih oko 60%. Neuobičajena motorna i senzitivna zahvaćenost, koja nije distribuirana u odgovarajućoj teritoriji nervnog korena ili perifernog nerva, može predstavljati indikator nekompletne nervne povrede i određenog oporavka.

##### Anomalni obrasci inervacije n.radialis

Zabeleženo je nekoliko važnih varijacija površne grane radijalnog živca. Ova grana može da inervira celu dorzalnu stranu šake, sužavajući polje koje obično inervira ulnarni nerv na dorzumu domalog i malog prsta, kao i na kažiprstu i srednjem prstu. Druga varijacija površne grane je da ide površnije od tetive m.brachioradialis, a ne ispod nje. Takođe, deo njegove inervacione zone može da pokriva n.musculocutaneus, čak i da kompletno preuzme njegovu zonu senzibiliteta. Spinner (Spinnner) navodi da m.extensor carpi radialis brevis dobija inervaciju u većini slučajeva (58%) od r.superficialis n.radialis, a ne od n.interosseus posterior.<sup>[46]</sup>

##### Anomalni obrasci inervacije n.medianusa

Klasični opis inervacije intrinzičnih mišića palca je da su APB, m.opponens pollicis i FPB inervisani od strane motorne grane n.medianusa, dok je m.adductor pollicis inervisan od strane duboke grane ulnarnog nerva. Međutim, ima značajnih raznoликosti u obrascu inervacije, a kliničke studije upućuju da su svi tenarni mišići ili bar veći njihov deo, inervisani samo od n.ulnaris (2%) ili samo od n.medianusa (2%) u malom broju slučajeva. Dalje, FPB ostaje funkcionalan u 73% kompletnih lezija n.medianusa i 58% kompletnih lezija n.ulnaris, što upućuje da ovaj mišić ima često dvojnju inervaciju. Anatomske disekcije pokazuju da n.medianus inervira APB, m.opponens pollicis i površnu glavu FPB u 63%, ali samo APB i m.opponens pollicis u 30% šaka. Zenkoli (Zancolli) i Kozi (Cozzi) veruju da površna glava FPB ima dvojnju inervaciju u 30% šaka, dok njena duboka glava ima dvojnju inervaciju u 79% slučajeva, a isključivu inervaciju od n.ulnaris u 19%. Oni takođe veruju da kosa glava m.adductor pollicis

ima dvojni inervaciju u 35% slučajeva, dok transverzalna glava praktično uvek ima inervaciju samo od n.ulnarisa (96%).<sup>[47]</sup> Iako su neki od ovih nalaza kontradiktorni, varijabilnost u inervaciji tenarne muskulature objašnjava zašto su abdukcija i opozicija palca često očuvani nakon kompletne lezije nervusa medianusa.

Važan je podatak da u 33% ljudi n.medianus inerviše ceo m.flexor pollicis brevis, a u 2% populacije inerviše delom i m.adductor pollicis. Postoje i slučajevi „all ulnar hand“ (Jušić i Šoštarko, 1973) i „all median hand“, kada su svi mali mišići šake inervisani samo od jednog nerva.<sup>[48]</sup>

#### Anomalni obrasci inervacije n.ulnarisa

Anomalni obrazac inervacije n. ulnarisa nije tako redak i treba da se prepozna da bi se izbegle greške u dijagnozi i lečenju. Pažljivo testiranje voljne mišićne aktivnosti, precizan uvid u senzibilitet i sudomotornu aktivnost, anestetični blokovi intaktnih nerava i elektrodijagnostičke studije, koje uključuju brzinu sprovođenja preko odabranog segmenta n.ulnarisa, moraju da se izvedu.

Ulnarni nerv normalno sadrži vlakna od prednjeg grananja C8 i Th1, ali može da sadrži aksone od prednjih grana C7 i Th2 korena takođe. Kod 5 do 10% gornjih ekstremiteta, motorni aksoni za FCU dolaze od korena C7, a ne od C8 ili Th1, pa kompletna korenska lezija C8 i Th1 daje paralizu intrinzičnih i ekstrinzičnih mišića, ali FCU ostaje pošteđen.

Inervacija FDP može da varira tako da bude dvostruka ili samo od n.medianusa ili samo od n.ulnarisa.

Motorne neuralne konekcije između ova dva nerva se zovu Martin-Gruberova anomalna konekcija.<sup>[49,50]</sup> Ovo se dešava blizu ulnarne arterije u proksimalnoj podlaktici i to između n.medianusa (ili n.interosseus anterior) i n.ulnarisa. Ona ponekad nosi značajni deo motorne inervacije m.abductor pollicis brevis, trećeg dozalnog m.interosseusa i m.abductor digiti quinti. Anomalija se javlja u oko 17% i opisana su četiri tipa ove konekcije: 60% čini tip I, gde motorna grana n.medianusa putuje uz ulnarni nerv da bi inervisala „ulnarne“ mišiće; 35% je tip II, gde motorna grana n.medianusa inerviše „ulnarne“ mišiće; 3% je tip III, gde motorna vlakna n.ulnarisa putuju sa n.medianusom i inervišu „medianus“ mišiće i 1% je tip IV, gde motorna vlakna n.ulnarisa putuju sa n.medianusom da bi inervisali „ulnarne“ mišiće.

Postoji Riči-Kenijeva anomalna konekcija, između motorne grane n.ulnarisa (duboke grane u dlanu) i rekurentne grane n.medianusa. Prisutna je u oko 70% pacijenata.<sup>[51,52]</sup> Ovi

aberrantni putevi dozvoljavaju ponekad šaku bez deformiteta čak i ako postoji značajna nervna lezija. Kod ispitivanja je potrebno da se blokira ova uporedna inervacija.

Ove anomalije postaju uočljive kada nema klinički jasnog intrinzičnog deformiteta uprkos kompletnoj povredi ulnarnog nerva u zoni V, uz kompletni senzorni gubitak u autonomnoj zoni. Ovo predstavlja inervaciju svih lumbrikalisa od strane n.medianusa. Nasuprot tome, može da postoji očuvana funkcija mišića koji su inervisani od strane n.medianusa, uprkos teškoj povredi ovog živca i postojanju anestezije u njegovoj zoni distribucije. Treći lumbrikalni mišić ima dvostruku inervaciju u 50% slučajeva. Kod takve šake kompletna distalna paraliza n.ulnarisa može rezultovati kandžastim deformitetom samo malog prsta. Prvi dorzalni interoseus može da kompletno ili parcijalno inerviše n.medianus u 10% šaka, a n.radialis u 15% šaka.

Dorzalna senzorna kutana grana n.ulnarisa probija fasciju na 6 do 8 cm proksimalno od ručnog zgloba i snabdeva dorzo-ulnarnu površnu šake i malog prsta. Međutim, ova zona može biti inervisana r.superficialisom n.radialisa, što može voditi zbrci kada se određuje nivo lezije ulnarnog živca.

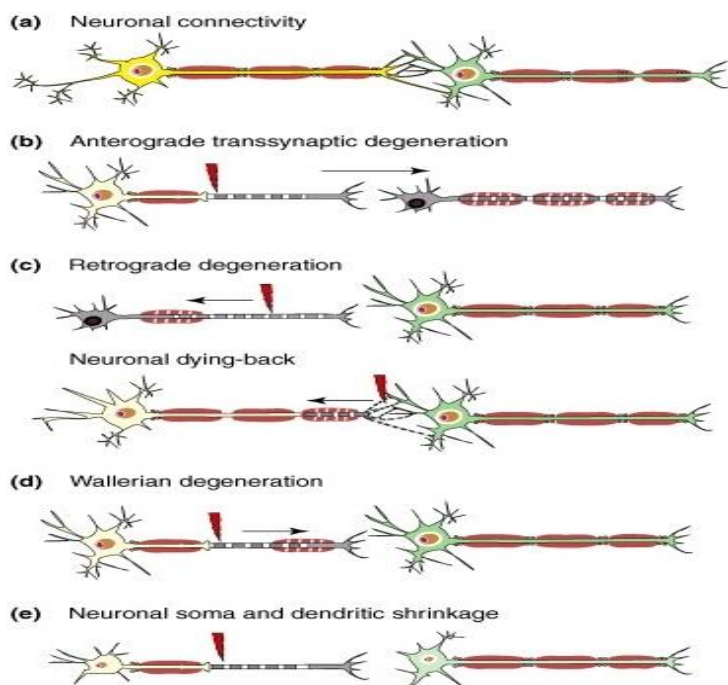
## 1.5. PATOFIZIOLOGIJA NERVNE LEZIJE

Sve povrede nerava rezultuju predvidljivom reakcijom. Iako se sve promene koje se dešavaju nakon nervne lezije smatraju normalnim fiziološkim odgovorom, to je onda normalni odgovor na veoma abnormalnu situaciju. Odgovor je zavisian od tipa povrede, ali i dalje u neku ruku predvidljiv. Ako akson ostane pošteđen, kao kod povreda prvog stepena, sprovođenje je prekinuto usled demijelinizacije, ali dolazi do oporavka kada se uzročni faktor otkloni, jer se mijelinski omotači obnavljaju. Ako su akson i/ili ostale strukture presečeni, kao kod povreda od drugog do petog stepena, odgovor ima dve glavne faze, degeneraciju i regeneraciju, a traje i posledično duže.

### 1.5.1. DEGENERATIVNO-REGENERATIVNA SVOJSTVA NEURONA

Nervni sistem odraslog čoveka u normalnim uslovima gubi svakodnevno preko 100 000 nervnih ćelija usled degenerativnih promena. Štetnim uticajima, posebno traumati, su naročito izložene ćelije PNS-a, odnosno njihova vlakna. Da li će se neka nervna vlakna nakon oštećenja oporaviti ili odumreti zavisi od veličine oštećenja i njegove udaljenosti od tela ćelije.

Sposobnost nervne ćelije da nadoknadi jedan deo svog tela ili produžetka posle povrede, naziva se *parcijalnom regenerativnom sposobnošću*. Ovaj proces je praćen nizom promena kojima je pogođen neuron i sistem glijalnih elemenata. Proces može zahvatiti neurone koji su sa oštećenim neuronom u funkcionalnoj vezi. Degenerativni procesi koji se odvijaju na nervnoj ćeliji i proksimalnom okrajku aksona nose naziv *retrogradna degeneracija*, a oni koji se odvijaju na distalnom delu aksona nose naziv *anterogradna ili Valerova degeneracija* (Waller, 1850). (slika br.23) Intenzitet retrogradne degeneracije je zavisian od veličine oštećenja i njene udaljenosti od tela oštećenog neurona.



Slika 23- Degeneracija nerva. Izvor:

<http://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236%2810%2900003-2>

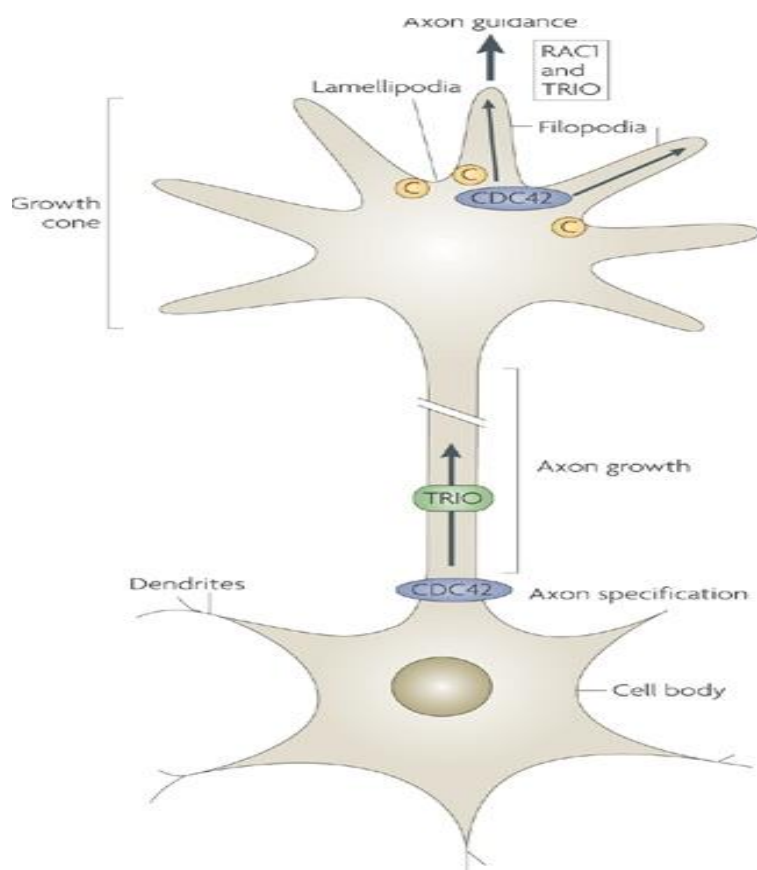
Odmah nakon povrede telo neurona otiče, nukleus postaje hipohromatičan, a produkcija mRNA i proteina se drastično povećava. Ovi produkti se transportuju distalno, obezbeđujući potrebni materijal i energiju za elongaciju nerva do distalnog vrha. Dok je telo ćelije zaposleno obezbeđujući sirovine, tek presečni akson počinje da bubri, šaljući tranzitorne aksonalne produžetke, koji će se retrahovati i zameniti trajnijim filopodijama koje sadrže citoskelet i koje su okružene proširenjem koje se zove konus rasta. Nislova supstanca se raspada, odnosno lizira (tigrolysis). Proces počinje u susedstvu Dejtersove (Deiters) kupe i širi se na ostatak neuroplazme. Jedro migrira na suprotnu stranu od kupe. Goldži formacija se fragmentiše. Javlja se enzimске promene. Promene dostižu svoj maksimum na kraju druge nedelje od povrede. Promene u telu prate i promene u produžecima. Raspada se veći ili manji broj dendritskih grana, a degenerativne promene na aksonu idu samo do prvog Ranvijerovog suženja. Osovinski cilindar bubri i raspada se na nejednake fragmente, a takođe i mijelin. Dalja fagocitoza i razlaganje fragmenata teče mnogo brže nego na distalnom kraju.



Anterogradna ili Valerova degeneracija, zahvata distalni deo, odnosno odsečeni deo aksona PNS-a i odražava se na svim njegovim delovima (osovinskom cilindru, mijelinskoj i Švanovoj ovojnici). Posle 12 h od povrede počinje nagomilavanje mitohondrija u osovinskom cilindru prema povredi, a do kraja dana vezikulizacija i raspad neruofilamena i mitohondrija sa pojavom tamnih granulacija u aksoplazmi. Krajem drugog dana osovinski cilindar bubri i počinje da se raspada na nejednake delove. Ubrzo zatim se fragmentira mijelinska ovojnica. Fragmenti bivaju lizirani i fagocitirani. Ostaju samo prazni nizovi Švanovih ćelija i nose naziv Bungnerova (Büngner) pantljičasta vlakna ili trake. Ovaj proces čisti Švanove ćelijske tubuse i priprema ih za regeneraciju aksona. Sve ove promene započinju kalcijum zavisni proteoliticki enzimi i makrofagi nastali iz Švanovih ćelija, dospelih iz periferne cirkulacije, koji fagocituju mijelin. Makrofagi imaju periferne markere koji su jak stimulan za produkciju NGF (neural growth factor) iz Švanovih ćelija.

Regenerativni procesi počinju već prvog dana po povredi pojavom abortivnih regenerata na kraju nepromenjenog dela proksimalnog okrajka presečenog aksona, ali se ubrzo fragmentišu i liziraju. Za to vreme se Švanove ćelije na vrhu proksimalnog okrajka ubrzano dele i klize u granulaciono tkivo povrede. Nizovi su sve nepravilniji i brojniji ukoliko je širi sloj interponiranog granulacionog tkiva, koje je glavna smetnja za uspostavljanje glijalnih mostova između razdvojenih okrajaka nervnih vlakana. U toku prve nedelje prorastaju novi regenerati sa kraja proksimalnog okrajka i iz njemu susednih Ranvijerovih suženja prateći nizove Švanovih ćelija kroz ožiljno tkivo. Ukoliko je otpor rastu regenerata veći, izrasta sve veći broj regenerata. Ovo zadebljanje nosi naziv konus rasta. On je mesto aksonske elongacije i njegove lokalizacije i selektivnosti.

Konus se sastoji iz plazmalne membrane, aksoplazme, mitohondrija i vezikula. Ukoliko je uspostavljena glijalna veza, most, između okrajaka nervnih vlakana, konus urasta u nizove Švanovih ćelija. U konusu rasta se nalaze na vrhu filopodije koje sadrže aktin koji omogućava kretanje i istraživanje lokalne mikrosredine (adheriraju za neku strukturu). (slika 24) On zapravo traži specifične markere, utičući na pravac aksona, da bi izabrao nervno tkivo, a čak pokazuje i preferenciju za endoneuralne tube koje imaju iste funkcije. Na primer, kada motorni akson dostigne mesto prekida nerva, on prelazi preko manjeg defekta u oštećeni distalni deo i nalazi motorne tubuse da bi nastavio da raste distalno. Ovo pomaže da se sačuva funkcija, ali nije dovoljno specifično da bi se obnovila reinervacija identična onoj pre povrede.



Slika 24- Regenerativni procesi na nervu. Izvor:

[http://www.nature.com/nrm/journal/v9/n9/fig\\_tab/nrm2476\\_F3.html](http://www.nature.com/nrm/journal/v9/n9/fig_tab/nrm2476_F3.html)

Ako je prekid veliki, aksoni nisu čvrsto vezani za distalni kraj i eventualno prestaju da rastu, što rezultuje formiranjem neuroma. Ako su krajevi suviše blizu, akson ne može da pokaže specifičnost funkcije, što daje aberantni obrazac inervacije na nivou terminalnog organa. <sup>[53,54]</sup> Urastanjem jednog regenerata u Büngrerove pantljičaste trake nastaje fragmentacija svih ostalih regenerata sa tog istog povređenog aksona. Broj aksona koji kreće iz proksimalnog okrajka može prevazići za 440% normalan broj aksona, ali se ovaj broj smanjuje put distalno. Regenerat raste tri do četiri mm na dan (po nekima, u humanoju populaciji jedan do dva mm na dan). Urastanjem u “tuđe” prazno vlakno, nervno vlakno regeneriše, ali ne uspostavlja normalnu funkciju. I kada sva nervna vlakna dorastu do svojih inervacionih polja, potrebno je posle toga još dosta vremena da bi došlo do potpune regeneracije svih izmenjenih struktura ćelije (dendrita, Nislove supstance,

Goldži formacije, mitohondrija, migracije jedra, mijelinizacije regenerisanih nervnih vlakana itd) (tabela 1).

Tabela 1 –Vremenski raspored procesa degeneracije i regeneracije

Vreme	Degeneracija	Regeneracija
6h	Nislova susptanca se raspada, ćelija postaje bazofilna, a jedro se pomera <sup>[55]</sup>	Aksonski izraštaji se brzo pojavljuju na proksimalnom kraju
1. dan	Na mesto degeneracije prodiru makrofagi, što stimuliše Švanove ćelije da proliferišu. <sup>[56]</sup> Gubi se krvno-nervna barijera <sup>[57]</sup> , a distalni kraj postaje otečen	Konus rasta koji sadrži citoskelet se formira na kraju aksonskog pupoljka. Ćelijska tela počinju da se uvećavaju i ćelija postaje aktivna. Pre ovoga nukleus postaje hipohromatičan. <sup>[53]</sup>
2.dan		Javljaju se mitohondrije u aksoplazmi da bi se obezbedio distalni transport
3.dan	Zahvaćeni su svi mijelinizovani aksoni. Perineuralne ćelije postaju uvećane i aktivne. Aksoni se smanjuju, a mijelin počinje da dezintegriše. Njega uklanjaju makrofagi i Švanove ćelije i proces može da traje i tri meseca. <sup>[58]</sup> Proliferacija Švanovih ćelija dostiže svoj maksimum <sup>[56]</sup>	

4.dan		U telu ćelija se povećava produkcija RNA. Aksonski pupoljak može nastati na kraju četvrtog dana ako je sekcija nerva oštra. <sup>[53]</sup>
I nedelja	Nastaje infiltracija inflamatornim ćelijama i eritrocitima uz fragmentaciju mijelina	Aktiviraju se Švanove ćelije i dele. Konus rasta se ponekad može videti unutar Šavnove ćelije, zavisno od tipa povrede. Kod mijelinskih vlakana dolazi do otoka aksoplazme, što je uzrokovano mitohondrijama
II nedelja	Nastavlja se proces čišćenja endoneuralnih tuba, a kako nestaje njihov sadržaj tako se one smanjuju; ako se odloži na ova mesta kolagen, smanjenje dijametra ostaje stalno. <sup>[56]</sup>	Švanove ćelije u blizini regenerišućeg aksona zaustavljaju destrukciju mijelina i okružuju akson. <sup>[54]</sup>
III nedelja	Distalni deo aksona je završio degenerativni proces, a mijelin je fragmentisan. <sup>[53]</sup>	Akson je u potpunosti okružen mijelinom te opada broj organela u Švanovim ćelijama. Većina regenerišućih aksona se nalazi izvan degenerisanih endoneuralnih tubusa. <sup>[54]</sup> Metaboličke promene u aksonu dostižu svoj maksimum. <sup>[57]</sup> Aksonski pupoljak obično napreduje i može preći preko mesta anastomoze. <sup>[53]</sup>
IV nedelja		Počinje remijelinizacija, a perineuralne ćelije se smanjuju u promeru kada ovaj proces počne

Akson pored toga mora da sazreva i da dobije na dijametru. Dijametar regenerišućih vlakana nikad ne prelazi 80% dijametra normalnog vlakna, a broj posle tri meseca iznosi 60%, a posle šest meseci 80% normalnog broja vlakana.

Redosled oporavka je senzibilitet za bol i temperaturu, vibracioni senzibilitet sa frekvencom od 30 ciklusa u sekundi, senzibilitet za dodir i na kraju vibracioni senzibilitet sa frekvencom od 256 ciklusa u sekundi.

Krajnja vremenska granica posle koje nije moguća reinervacija taktilnih receptora nije određena, ali se mogućnost oporavka finog senzibiliteta (2PD test) smanjuje posle šest meseci.

Degenerativni procesi na neuronima CNS-a teku kao i u PNS-u, s tim što degenerativni proces često zahvata i sinapsirajući neuron (transneuronalna degeneracija). Regenerativni proces je manjeg intenziteta, a regenerati gotovo nikad ne premošćuju glijalnu barijeru formiranu na mestu povrede. Razlog je to što u CNS-u nema glijalnih elemenata koji bi vodili prorastajući regenerat do kontakta, kao što je to slučaj sa Švanovim ćelijama. Preovladava mišljenje da se neuron CNS-a može oporaviti, ali ne i regenerisati njegov odvojeni deo aksona.

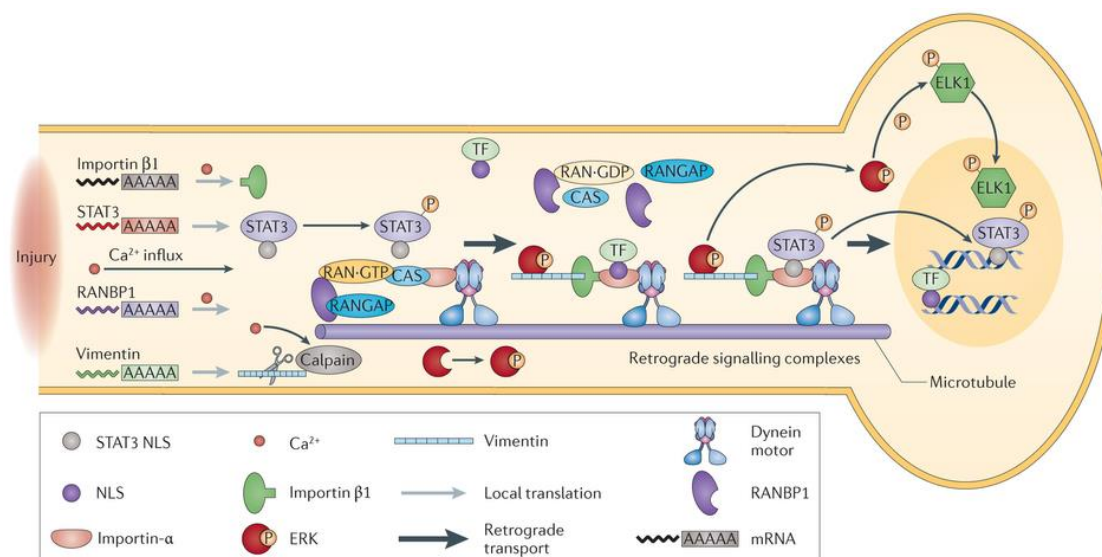
Regenerišući aksoni ulaze i u substitucionalne tube, kao što su arterije, vene, silikonske tube ili čak tube zatvorene na jednom kraju. Kada ide kroz pseudomotač koji se razvija oko silikonske tube (mezotelijalna komora), Lundborg i Hannson su 1980.godine pokazali da će nervi regenerisati sa normalnom arhitekturom, i mijelinski i amijelinski, okruženi endoneurijumom i da će razviti fascikule sa peri i epineurijalnim omotačem. Tok fluida u mezotelijalnoj komori nakon uvođenja krajeva nerva pokazuje prisustvo neurotrofičnih supstanci.

Najveći uticaj na pravac aksonalne regeneracije imaju mehanički faktori. Električno i elektromagnetno polje ne utiču na regeneraciju. Neke eksperimentalne studije govore da pulsno elektromagnetno polje niske frekvence (PEMF) stimulatивно utiče na regeneraciju perifernih nerava. U studiji Güvena i saradnika (2005), je istraživan efekat PEMF na regeneraciju išijadičnog živca kod pacova nakon kraš povrede. Korišćen je histološki i elektrofiziološki in vitro metod. Nakon kraš povrede n.ischiadica, pacovi su podeljeni u grupe po danima (5, 15, 25 i 38) i izloženi su dejstvu PEMF (1,5 h na dan, intenzitetom od 1,5 mT, frekvence od 10-40-100 Hz). Nakon 15 dana od povrede, mereni su složeni akcioni potencijali. Pri histološkom pregledu, Valerova degeneracija je pokazala sličnu brzinu napredovanja u obe grupe. Nađeno je

da razlike između ove dve grupe nisu značajne. Autori su zaključili da PEMF ne pokazuje efektivnost u regeneraciji išijadičnog živca kod pacova.<sup>[59]</sup>

Kada akson dođe u kontakt sa Švanovom ćelijom proces mijelinizacije počinje samo ako je akson bio prethodno mijelinski. To znači da se taj signal nalazi u samom neuronu i ne zavisi od okoline.

Nedavno je otkriveno prisustvo aktiviranog modifikovanog proteina, povezanog sa specifičnim signalima koji utiču na retrogradni transport i polaze sa mesta lezije (slika 25). Signali lokalizovani u jedru su povezani sa signalima koji imaju veze sa retrogradnim transportom pa potom prelaze u ćelijska tela prolazeći kroz nuklearne pore koje su zavisne od importina. U nukleusu se formira importin β kompleks. Aktivirane retrogradne signale sa mesta povrede čine ekstracelularne signal-regulišuće kinaze 1 i 2, N-terminalne kinaze, aktivirani transkripcioni faktor.<sup>[2]</sup>Ovi signali indukuju novi signal u telu neurona sa ciljem aktiviranja genetskog programa rasta. Signalni put i njegovi regulatori još uvek nisu sasvim poznati. Ostali retrogradni signali povrede su interleukin 6, leukemija inhibirajući faktor i cilijarni neurotrofični faktor. Verovatno da na posletku, iz target tkiva dolazi stop signal koji treba da zaustavi rast aksona kada je reinervacija postignuta.



Nature Reviews | Neuroscience

Slika 25- Signali u retrogradnom transportu. Izvor:

[http://www.nature.com/nrn/journal/v15/n1/fig\\_tab/nrn3609\\_F3.html](http://www.nature.com/nrn/journal/v15/n1/fig_tab/nrn3609_F3.html)

Ekspresija gena se dešava rano nakon povrede, već unutar prvih 24 h. Ova genska ekspresija je neophodna da bi do oporavka nervnih vlakana uopšte došlo. Zanimljivo je da je nađena razlika između ekspresije u neuronima novorođenčeta i neuronima odraslog. Apoptoza neurona kod novorođenčeta je mnogo intenzivnija. Fundamentalnu ulogu u regeneraciji igraju i Švanove ćelije. Tačni odnos između aksona i ovih ćelija zahteva dodatna istraživanja. Koncept rane reparacije se bazira na saznanju da postoji intenzivno povećanje količine mnogih faktora i njihovih receptora u Švanovim ćelijama nakon povrede već unutar prvih 15 minuta, a da ekspresija mnogih supstanci, kao što je na primer transkripcioni faktor ATF3, opada sa vremenom. Ako denervacija traje duže, Švanove ćelije možda neće reagovati na stimulaciju od strane rastućeg aksona.

Rast aksona nakon povrede je delikatan proces dirigovan od strane signalnih transdukcionih mehanizama, koji obuhvataju integraciju signala konusa rasta, polimerizaciju aktina i mikrotubulsku organizaciju, a sve to u interakciji sa ekstracelularnim matriksom i integrinima. Veoma dinamični proces se odigrava u konusu rasta, gde izdužene filopodije opipavaju okolinu i nalaze optimalni put. Sva dalja istraživanja se obavljaju sa ciljem novih terapijskih strategija u budućnosti.

### **1.5.2. POREĐENJE BRZINE REGENERACIJE MOTORNIH I SENZITIVNIH AKSONA U ISTOM PERIFERNOM NERVU**

Funkcionalni rezultat nakon regeneracije perifernog nerva je često loš, posebno ako se radi o povredi nerava daleko od target organa. Poređenje regeneracije motornih i senzitivnih aksona pre same reinervacije nije moguće u kliničkim uslovima, pa su prethodna istraživanja o stopi rasta različitih nervnih vlakana davala vrlo kontradiktorne rezultate. Nakon povrede nerva, i senzitivni i motorni aksoni imaju sposobnost da regenerišu i da dostignu svoja target tkiva. Najverovatnije da i udaljenost i stopa regeneracije igraju bitnu ulogu u određivanju ishoda nakon povrede.

Aksonalni transport odgovoran za regeneraciju nerva je spor i za motorne i za senzitivne aksone. <sup>[60]</sup> Najbrža stopa rasta dostiže 4 mm/dan u odgovarajućoj okolini. <sup>[61]</sup> Kod miševa je pokazano da u distalnom okrajku, Švanove ćelije i preostali motorni aksoni zadržavaju određene osobine, što upućuje zašto motorni aksoni preferiraju motorne puteve. <sup>[62]</sup> Ovo možda dovodi do boljeg funkcionalnog rezultata nakon motorne reinervacije. <sup>[63]</sup> Nije poznato da li ovakva specifičnost sredine ubrzava rast motornih aksona u poređenju sa rastom senzitivnih aksona. Neki autori su našli da motorna vlakna u mišićima ili mešovitim nervima regenerišu brže nego aksoni čisto senzitivnih nerava. <sup>[64]</sup> Takođe se navodi i bolja motorna regeneracija u istom mešovitom nervu. <sup>[65]</sup> Druge studije navode da senzitivna vlakna dominiraju u ranoj fazi regeneracije aksona dok jedna grupa autora nalazi istu brzinu rasta za oba tipa vlakana. <sup>[66]</sup> <sup>[67]</sup> Ovakvi kontraverzni nalazi su možda posledica tehničkih poteškoća pri identifikaciji najbržih fibrila.

Moldovan i saradnici su 2006. godine objavili rad o praćenju brzine oporavka nervnih vlakana presečenog n.tibialis na šapi mačaka, putem merenja električnih impulsa i preko histoloških studija. Da bi razlikovali motorna i senzitivna vlakna, beležili su evocirane potencijale iz svih ventralnih i dorzalnih korenova koji su sadržavali vlakna tibijalnog nerva. Našli su sličnu brzinu rasta i maturacije za mijelinizovane motorne i senzitivne fibrile i nakon kraš povrede i nakon laceracije. Poredili su distancu koju su motorna i senzitivna vlakna dostizala u određenim vremenskim razmacima i našli da je najbrži rast počinjao nakon osam dana i nastavljao stopom od oko 4 mm/dan. Ovakva brzina nađena je i kod motornih i kod senzitivnih vlakana. Ovo je pokazalo da je stopa rasta za oba tipa vlakana slična i da iznosi u proseku oko 0,5 mm/dan. <sup>[68]</sup>

Maturacija (povećanje kalibra aksona i njegova mijelinizacija) se dešava sporije i nezavisno od rasta. Našli su da je maturacija senzitivnih vlakana nezatno brža od motornih, ali to verovatno upućuje da je ona samo proporcionalna dijametru vlakana koja sazrevaju i da je stopa maturacije senzitivnih i motornih vlakana približno ista. Iako je teorijska brzina aksonske regeneracije 6,5 mm/dan, jer je takav aksonski transport duž citoskeleta, linerana stopa rasta aksona je znatno manja jer zavisi od okoline. <sup>[61]</sup> Najbrža stopa rasta bi se mogla očekivati u uslovima očuvanih originalnih Švanovih tubusa. Eksperimentalno je dokazano da je u ovakvim uslovima stopa rasta motornih i senzitivnih vlakana ista. U kliničkim uslovima, kada vlakna prorastaju kroz mesto suture, rast ide kroz negostoljubivu sredinu što utiče na stopu rasta. Kod



miševa je dokazano da motorna vlakna idu kroz motorne puteve. Moguće da je ovakva topografska specijalizacija razlog favorizovanja rasta motornih vlakana. Međutim, Moldovan i saradnici su pokazali da motorna i senzitivna vlakna imaju sličan kapacitet rasta i da simultano završavaju selekciju svojih target organa.<sup>[68]</sup>

### 1.5.3. FAKTORI KOJI UTIČU NA AKSONALNI RAST

Još 1898. godine Forsman (Forssman) je dokazao da nerv može da regeneriše. Ramon Cajal je 1905. godine pretpostavio da hemijski agensi (mijelin) i Švanove ćelije privlače rast nerva sa proksimalnog kraja. Radovi Vajsa (Weissa) iz 1940. godine su doveli do koncepta kontaktnog vođenja duž tkiva, kao i da je konus rasta zavistan od Švanovih ćelija. [69] Novi radovi su ukazali da postoji i neurotropizam i da je on visoko specifičan. Sekel (Seckel) je 1986. godine dokazao da fascikulus koji nosi motornu ili senzornu funkciju za jedan anatomski region može da pravi razliku između distalnih fascikulusa i za taj i za drugi region (fascikularna specifičnost).<sup>[70]</sup> Brushart je 1988. godine dokazao da je neophodno postojanje tzv. kritične distance između presečenih okrajaka (neurotropizam za motorne nerve je 5 mm).<sup>[71]</sup>

Preciznost kojom će regenerišući ogranak da reinerviše odgovarajuće target ogranke dramatično utiče na dobijenu funkciju nakon oporavka. Lokalizacija korektne zone se zove topografska specifičnost. Kortikalno mapiranje nakon senzorne reinervacije pokazuje značajnu dezorganizaciju i potvrđuje da je topografska specifičnost u najbolju ruku loša.<sup>[72]</sup> Slično, topografska specifičnost regenerišućih motornih aksona treba da rezultuje reinervacijom odgovarajućeg mišića i određenog tipa fibrila. Ovakav nivo specifičnosti klinički nije još uvek dostignut.<sup>[1]</sup> Postoje jasni dokazi da motorni nervi uglavnom reinervišu motorne puteve. Ovakav afinitet je podržan od strane degenerisane aksonske tube, bez obzira da li je target organ prisutan. Eksperimenti pokazuju da markeri, koji stimulišu regenerišući akson, postoje duž motornih puteva. Motorni aksoni koji inicijalno uđu u senzitivne puteve se selektivno prekidaju, verovatno prvenstveno zbog izostanka podrške od strane samog tubusa. Generalno, motorni nervi će selektivno inervirati korektni tip puteva. Međutim, topografska specifičnost i dalje primarno zavisi od odgovarajuće orijentacije na makroskopskom nivou pri reparaciji živca.

Promene idu progresivno od centra ka periferiji (Riter-Valiev zakon). Gubitak senzitivne funkcije prethodi gubitku motorne funkcije. Kada je lezija bliža ćeliji, veliki procenat ćelijske mase je izgubljen, jer ćelijski insult nadmašuje toleranciju neurona. Ćelijska hipertrofija je samo

neuspeo pokušaj da se ćelija održi. Ako je ćelija preživela proksimalnu leziju, količina distalnog aksona koja mora biti nadomeštena može nadmašiti regenerativnu sposobnost. Ako je lezija distalna, a stepen destrukcije minimalan, operativna reparacija se može učiniti i ranije nego obično, a prognoza je dobra. Metaboličke promene u ćeliji odgovaraju najpovoljnijem terminu za operaciju, a to je kraj treće nedelje od povređivanja. Proces oporavka traje od tri do šest meseci.

Od velikog značaja je intenzitet povrede, odnosno stepen oštećenja. Obično što je teža povreda, to je retrakcija regenerišućeg aksona veća, pa regenerišući akson treba da premosti veći defekt. Pored toga, metabolički zahtev koji se postavlja pred regenerišuću ćeliju može da prevaziđe njen kapacitet, što može da vodi njenoj atrofiji. Veći defekti, obično preko 15 do 30 mm, realno ne mogu biti premošćeni od strane aksona. Ovo je obično posledica toga da proliferisane Švanove ćelije ili fibroblasti ispunjavaju ovaj prostor i predstavljaju fizičku blokadu.<sup>[73]</sup> S druge strane, ako se pogodno tkivo ne nađe na dovoljnoj dužini, aksonski pupoljak prestaje sa proliferacijom i stvara se neneuralno tkivo, odnosno neurom. Neurom može da nastane u svakoj situaciji gde akson ili kolaterale pupoljka naiđu na neneuralno tkivo.<sup>[74]</sup>

Povreda nerva dovodi do degenerativnih promena na perifernom nervu, telu nervne ćelije, neuromišićnoj spojnici, mišićnoj membrani i samom mišiću.

#### Promene u neuromišićnoj spojnici

Za svaki santimetar dužine segmenta poremećaj kasni po 45 minuta. Akson može da prenosi impulse još izvesno vreme po prestanku sinaptičke transmisije. Posle 24 do 48h javlja se edem nervnih završetaka i sledi fragmentacija. Postsinaptički deo mišića na motornoj ploči ostaje očuvan i duže od godinu dana posle denervacije.

#### Promene mišićne membrane

Kanon (Cannon) je 1939.godine formulisao zakon po kome organ lišen inervacije postaje hipersenzitivan na hemijske agense, a naročito na normalni transmitter. To znači da acetil-holin kratko vreme posle denervacije izaziva depolarizaciju i izvan motorne ploče, a posle sedam dana na celoj mišićnoj membrani. To je uzrok pojave fibrilacija dve do tri nedelje po povređivanju. Sama motorna ploča ne postaje osetljiva. Zbog ovoga kolateralni aksonalni rast može dovesti do formiranja novih motornih ploča. Ova dodatna reinervacija vremenom regresira ukoliko dođe do reinervacije originalnih motornih ploča. Pojava acetil-holinske hipersenzitivnosti celog mišića je

osnova za direktnu implantaciju proksimalnog okrajka nerva u denervisani mišić, kada nema distalnog okrajka nerva.

#### Promene mišića

Denervacija vodi atrofiji mišića. Već u prvoj nedelji se smanjuje težina mišića i menjaju se jedra sarkoleme. Smanjenje mase mišićnih vlakana dostiže maksimum između drugog i četvrtog meseca. Posle toga vlakna se skvrčavaju, a vretena iščezavaju. Motorne ploče malih mišića šake postaju rezistentnije na reinervaciju već posle dva meseca. Saderland (Suderland) ne nalazi fibrozne promene ni posle 400 dana od povrede, što omogućava regresiju atrofičnih promena. Motorna ploča je očuvana bar godinu dana, uz navedene promene u malim mišićima šake. Senzitivni receptori dugo preživljavaju i mogu biti reinervisani i posle nekoliko godina. Motorna reinervacija je obično delimična, odnosno sa višim pragom osetljivosti i nižim denzitetom.

#### **1.5.4.1. FARMAKOLOŠKA STIMULACIJA REGENERACIJE**

Regeneracija se odvija samo ako je telo nervne ćelije očuvano i ako je sredina podesna za rast. Neophodno je i postojanje faktora koji usmeravaju taj rast.

##### ***a) Neurotrofički faktori***

Periferne ciljne ćelije šalju hemijske signale retrogradnim transportom duž aksona. Faktore proizvode ciljne ćelije i komponente samog nerva, na primer Švanove ćelije. Jedan od njih je nervni faktor rasta NGF (nerve growth factor). Makrofagi oslobađaju interleukin-1, a on stimuliše u zonama Valerove degeneracije stvaranje NGF.

Eksperimentalno su dokazani i drugi neurotrofični faktori. Većina neurotrofičnih faktora su članovi jedne od tri familije: neurotrofini, porodica neurotrofičnih ligand faktora iz glijalnih ćelija (GFLs) i neuropoetički citokini. Svaka familija biva aktivirana u različitim, ali preklapajućim ćelijskim fazama. Nekoliko studija je pokazalo aditivne ili sinergističke aktivnosti između neurotrofičnih faktora iz različitih familija. Zbog mogućih interrekcija između neurotrofičnih faktora, optimalna koncentracija faktora u mešavini može da se razlikuje od optimuma kada su oni razdvojeni. Efekat kombinacija neurotrofičnih faktora iz svake od ovih familija na ekscurziju aksona nije sasvim jasan.

Dejster i Šmit su tragali za optimalnom koncentracijom tri faktora poredeći sa optimalnom koncentracijom svakog od faktora primenjenog individualno.<sup>[75]</sup> S obzirom da trenutno raspoloživi načini lečenja kod lezija perifernih nerava ne uspeavaju da obezbede zadovoljavajući nivo funkcionalnog oporavka, traži se alternativa koja može da obezbedi oporavak jednak onom kod primene autolognog grafta bez komplikacija.<sup>[76]</sup> Za sada nemamo bolju alternativu od grafta. Za nervnu regeneraciju neurotrofični faktori su jedan od najvažnijih faktora iz okoline. Na animalnom modelu su beležene stope rasta aksona nakon primene različitih kombinacija faktora rasta. Nađeno je da mešavina 50 ng ml NGF (nervni faktor rasta ili neurotrofin), 10 ng ml GDNF (neurotrofični faktor iz glijalnih ćelija) i 10 ng ml CNTF (cilijarni neurotrofični faktor, odnosno neuropoetički citokin) obezbeđuje optimalnu kombinaciju individualnih faktora u cilju stimulisanja rasta aksona.

#### *Tireoidni hormoni*

Već je ranije dokazno da je tireoidni hormon T3 jedan od najznačajnijih stimulišućih faktora za regeneraciju perifernih nerava. Barakat-Valter i saradnici su nedavno pokazali da lokalna administracija T3 u silikonske tubuse na nivou preseka išijadičnog nerva kod pacova ubrzava aksonalnu regeneraciju i poboljšava oporavak. Silikon se, međutim, izbegava u kliničkoj praksi zbog mogućnosti hroničnih inflamatornih reakcija. U ovom ogledu, T3 je povećao broj mijelinizovanih regenerišućih aksona, kao i njihov dijametar. Pored toga dao je i veće amplitude akcionih potencijala fleksornih i ekstenzornih mišića pacova. Stimulacija sa T3 i u biorazgradivim i u silikonskim tubusima pokazuje podjednako dobre rezultate.<sup>[77]</sup> Ovo može ukazati na mogućnost kliničke primene T3 kod povreda perifernih nerava.

#### *Intracelularna fosfolipaza*

Otkriveno je da dva člana intracelularnih fosfolipaza, A(2) familije, mogu da imaju značajnu ulogu u Valerovoj degeneraciji i regeneraciji perifernih nerava. Nađene su dve fosfolipaze: kalcijum zavisna grupa IVA i kalcijum nezavisna grupa VIA. Podaci pokazuju da ova prva grupa ima ulogu u ranom raspadanju mijelina, a ova druga u uklanjanju mijelinskih delova od strane makrofaga. Istraživanje je rađeno na išijadičnom nervu pacova, sa ciljem eventualne buduće kliničke primene, jer je definitivno pokazano da sporo uklanjanje mijelina i te kako usporava i sledejući proces regeneracije nerva.<sup>[78]</sup>

#### *Eritropoetin*

Eritropetin je hormon koji ima uticaj na razne tipove ćelija u organizmu. Nedavni podaci ukazuju na njegovu neuroprotektivnu ulogu, a moguće i neurotrofičnu ulogu. Elfar i saradnici su 2008.godine objavili rad o dejstvu eritropoetina na regeneraciju išijadičnog nerva miševa. Svi miševi tretirani eritropoetinom su pokazali značajno brži motorni oporavak od kontrolne grupe. Još uvek se ne zna u kojoj fazi bi ga trebalo primeniti, jer ubrzanje reparacije korelira sa ekspresijom njegovih vezujućih receptora u nervnom tkivu. Ovaj efekat je primećen i kada se eritropoetin primenjivao čak i nedelju dana nakon povrede.<sup>[79]</sup>

#### ***b) Neurit-pomažuci faktori***

Ovi faktori se vezuju za površinu tkivne strukture i pomažu ekstenziju aksona. Mogu biti humoralni ili se nalaze u lokalnoj sredini. Ovakav efekat ima i NGF, ali su od posebnog značaja glikoproteini i lamini. Laminin je normalna komponenta bazalne membrane i ima izuzetno jak efekat.

#### ***c) Kontaktno vođenje***

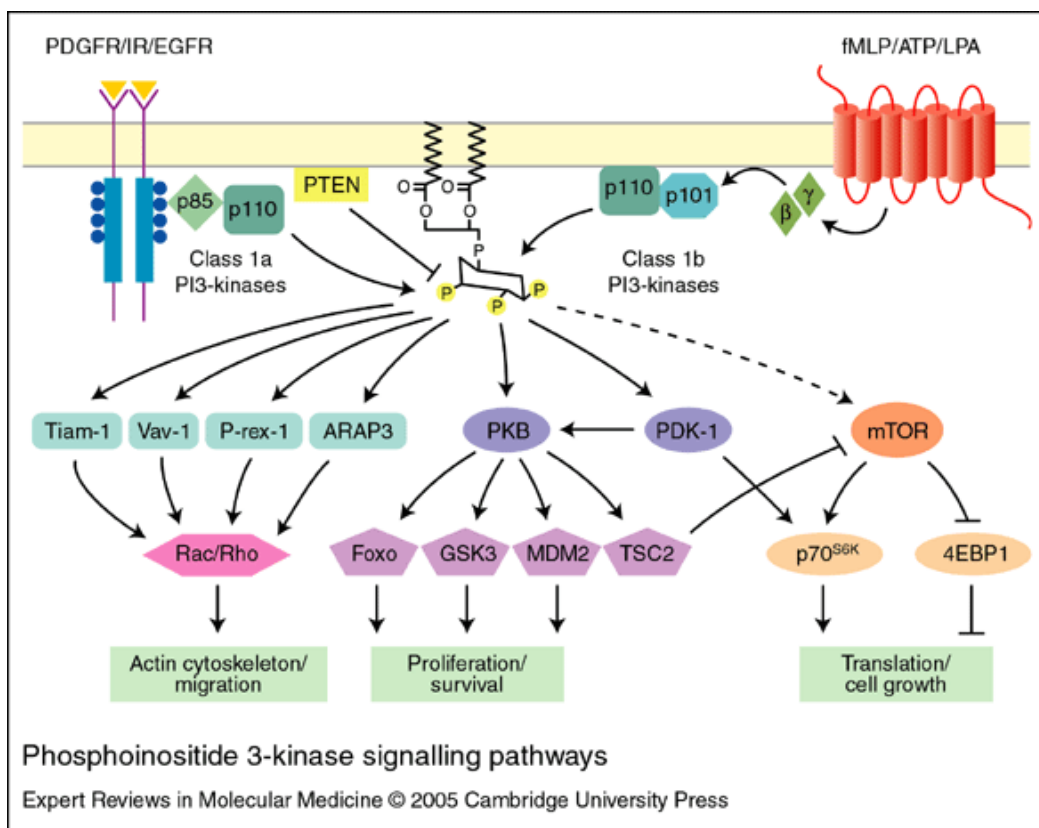
Rastući aksoni teže da slede površine ili granice između različitih sredina. To je jedini faktor koji utiče na aksonalni rast, a može se hirurški uspostaviti.

#### ***d) Hemotaksa i neurotropizam***

Proksimalni okrajak raste prema graftu ili distalnom okrajku bez obzira na orijentaciju nervnih vlakana.

### **1.5.4.2. KLJUČNI REGULATORI U NEURONALNOM POLARITETU**

Neuroni su visoko polarizovane ćelije, tako što većina od njih razvija jedan akson i nekoliko dendrita. Ova dva kompartmana stiču specifične karakteristike i omogućavaju da neuroni prenose intercelularne signale od više dendrita ka aksonu. Korist od nedavne studije Arimura i Kajbuhija je da prikaže da PI 3 kinaze, Rho familija GTPaza, Par kompleks, i citoskelet-vezani proteini uzimaju učešća u inicijalnom događaju neuronalne polarizacije. Prikazali su ulogu molekula koji učestvuju u regulaciji polariteta i potencijalnim mehanizmima koji vode specifikaciji aksona i dendrita.<sup>[80]</sup> (slika 26)



Slika 26- Inicijalni događaj u polarizaciji nerva. Izvor:

[http://journals.cambridge.org/fulltext\\_content/ERM/ERM7\\_10/S1462399405009361sup003.htm](http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM7_10/S1462399405009361sup003.htm)

Kultura neurona hipokampusa, najčešće korišćena kultura za istraživanje neuronalnog polariteta, razvija samo jedan akson i nekoliko dendrita (kao što hipokampusni neuroni i rade in situ) i zadržava svoje strukturalne karakteristike na molekularnim nivoima.

Banker i saradnici (1994) su podelili morfološke događaje pri neuronalnoj polarizaciji u pet stadijuma. Kratko nakon zasejavanja kulture, neuroni formiraju kratke protruzione velove i malo izraštaja (stadijum 1). Ovi izraštaji se razvijaju u nekoliko kratkih neurita (stadijum 2).<sup>[81]</sup> U ovoj fazi, pošto su neuriti skoro jedanke dužine, teško je identifikovati specijalne karakteristike koje mogu dozvoliti da se predvidi koji od njih će postati akson. Jedan neurit tada počinje da narušava inicijalnu morfološku simetriju i brzo raste, a neuroni trenutno pokazuju polarnost (stadijum 3).<sup>[82]</sup> Nekoliko dana nakon što je akson započeo svoj ubrzani rast, ostali neuriti se izdužuju i zadobijaju svojstva dendrita (stadijum 4). Oko sedam dana od zasejavanja kulture, neuroni formiraju sinaptički kontakt i ustanovljavaju neuronsku mrežu (stadijum 5). Dok je

inicijalno formiranje aksona jasni ključni događaj u neuronalnoj polarizaciji, molekularni mehanizam koji leži iza specijalizacije aksona je ostao nejasan više od decenije.

Pošto neuroni razvijaju polarnost u kulturi bez ikakvog mešanja ekstracelularnih inicijatora, interni program polarizacije izgleda da postoji u samim neuronima. <sup>[81]</sup>

Neuroni sa više od jednog centrozoma razvijaju više aksona, a prevencija funkcije centrozoma inhibira formiranje neurita. Ovi rezultati sugerišu da neuroni imaju unutrašnju programiranu polarizaciju nakon deobe ćelija. Dobro je poznato da poziciju centrozoma kontrolišu PI 3-kinaza, Cdc42, mikrotubuli i dynein.

### **1.5.4.3. MOGUĆI MEHANIZAM KRETANJA AKSONALNIH PROTEINA**

Intracelularni transport je fundamentalan za nastanak i održavanje polarnosti neurona. Mnogi proteini selektivno putuju duž mikrotubula kroz askon ili dendrite, kao što su kinezin i dynein familija. <sup>[83]</sup> Međutim, dobro je poznato kako se proteini, posebno proteini koji regulišu polarnost, specifično transportuju u budući akson.

Značajan progres je napravljen u razumevanju intracelularnih događaja tokom polarizacije neurona. Međutim, preostala su mnoga pitanja. Na primer, koji to okidač vodi neuralnoj polarnosti in situ? Ekstracelularni matriks je dobar kandidat (ECM), ali njegova uloga u formiranju aksona in situ mora tek da se ispita. Ako određeni receptori i adhezivni molekuli, kao što su integrini, uzimaju učešće u specifikaciji aksona, kako se ovi signali konverutju na PI 3-kinaze? Konačno, kako signali i proteini regulatori polariteta prostorno i vremenski deluju i u kakvom su međusobnom odnosu?

#### **1.5.4.3.1. DOCK7 REGULACIJA FORMIRANJA AKSONA**

Mikrotubuli igraju značajnu ulogu u neuralnom polaritetu. Polarizacija većine neurona kičmenjaka počinje kao specifičnost jednog neurita, koji postaje akson, dok se ostali neuriti posledično razvijaju u dendrite. Jasno je da započinjanje i održavanje neuronalne polarnosti zavisi od mikrotubularne mreže. Mnogo kaskada utiče na mikrotubularnu dinamiku pri razvijanju aksona. Mete za ove signalne puteve uključuju mikrotubularne motorne proteine kao i strukturalne mikrotubulima pridružene proteine (MAPs) .<sup>[84,85]</sup> Kada se poremeti funkcija ovih molekula, prekida se polaritet neurona. Ovakav tip disrupcije često rezultuje neuronima sa

multiplim aksonima, multiplim dendritima, ili mnogim dugim neuritima koji ne pokazuju karakteristike ni dendrita ni aksona.<sup>[80,84]</sup> Signalni put uzvodno od MAPs-a, međutim nije dovoljno poznat.

#### **1.5.4.4. PRAKTIČNA PRIMENA STEM ĆELIJA KOD REPARACIJE PERIFERNIH NERAVA**

Iako periferni nervi pokazuju potencijal za regeneraciju aksona i reinervaciju terminalnih organa, rezultati nakon težih povreda ostaju i dalje generalno loši uprkos nervnoj reparaciji. Ovo se verovatno dešava jer ekstenzivna zona povrede sprečava prorastanje aksona. Čak i ako se rast aksona desi, relativno spora stopa rasta produžava vreme trajanja denervacije distalnog dela nerva. Dok denervisane Švanove ćelije imaju ključnu ulogu u ranoj regeneraciji, dugi gubitak aksonskog kontakta smanjuje potencijal ovih ćelija za regeneraciju. Iz ovoga proističe da je logično dati podršku distalnom denervisanom kraju okruženjem koje zamenjuje ćelije domaćina sa onima koje su egzogenog porekla.

U svom istraživanju Volš i Mida su pokušali da pokažu da postoji potreba za adjuvantnim terapijskim opcijama kod reparacije povređenih nerava, kao što su transplantacija stem ili progenitornih ćelija.<sup>[86]</sup> Stem ćelije su master ćelije nađene u humanim embrionima i odgovorne su za rast svih humanih tkiva. Naučnici se nadaju da će jednog dana moći da ukrote stem ćelije i da ih uvedu kao revolucionarnu terapiju, kao što je ponovni rast oštećene kičmene moždine u cilju lečenja paralisanih.

U jednom takvom eksperimentu, naučnici sa Johns Hopkins Scholl of Medicine su ubrizgali pacovima virus da bi ih paralisali, simulirajući Lou Gehrinovo oboljenje. Zatim su pacovima ubrizgali stem ćelije. Tretirani pacovi su obnovili delom svoju sposobnost da pomeraju noge. Pitanje je zašto?

Stem ćelije su izrasle u neke nove nervne ćelije, ali vrlo mali broj da bi objasnio pokrete kod životinja, kako je i napomenuo vodeći istraživač Dr Daglas Ker u Journal of Neuroscience.<sup>[87]</sup>

Ispalo je da stem ćelije putuju na mesta najteže povrede kičmene moždine, što neke ćelije normalno ne rade. Jednom na tom mestu, one uzburkaju hemikalije koje pomažu originalnim neuronima koji su na ivici provalije da prežive i da obnove spojeve između sebe neophodne za mišićni pokret.



To su dobre vesti, jer spašavanje postojećih nervnih spojeva trebalo bi lakše da se postigne nego prespojiti celu kičmenu moždinu, kako je rekao Ker.

Ali studije na ljudima kod tako složene bolesti, kao što je Lou Gehrigeova bolest, su daleko od nas još pet godina, upozorava Ker.

Istraživan je veliki broj stem ili prekursor ćelija različitog porekla koje bi mogle imati terapijsku primenu. Kandidati koji najviše obećavaju, su one ćelije koje se dobijaju iz lako dostupnih izvora kao što su koža, koštana srž ili masno tkivo, koje sve imaju kapacitet da diferentuju u Švanove ćelije. Iako nedavne kliničke studije ukazuju da stem ćelije imaju obećavajući potencijal, optimizacija ovakve forme terapije je neophodna za dalju kliničku primenu. Volš i Mida su istraživali način dobijanja ovih ćelija, mogućnost njihovog preživljavanja i diferencijacije u povređenom delu nerva da bi dokazali njihovu terapijsku efikasnost.

#### **1.5.4.4.1. Izvor stem ćelija**

Humane Švanove ćelije se dobijaju invanzivnom nervnom biopsijom. Treba ih dobiti u dovoljnom broju, a postaju dostupne za primenu tek nakon dužeg vremena u in vitro kulturi. Cilj je da se lako dođe do ćelija, da se one lako očuvaju u kulturi, da su sposobne da prežive u tkivu domaćina i da su sposobne za ekspresiju pod dejstvom egzogenih gena. To mogu biti:

1. Embrionalne neuralne stem ćelije su korišćene sa uspehom, ali se teško dobijaju. Adultne stem ćelije se lakše dobijaju (od samog pacijenta) i predstavljaju obećavajući izbor.
2. Stromalne ćelije koštane srži su mezehimalne ćelije dobijene iz dugih kostiju, a skupljaju se u medijumu koji čine citokini i faktori rasta. Korišćene su kao veštački sprovednici i acelularni graftovi.
3. Masno tkivo je još manje invazivan način dobijanja stem ćelija, a sadrži multipotentne stem ćelije koje po fenotipu odgovaraju ćelijama kostne srži.
4. Koža i njene strukture su još jedan lako dostupni izvor stem ćelija. Velika populacija neuralnih stem ćelija je nađena u zoni kose i folikula koje moga da se diferentuju u neurone, ćelije glatkih mišića, Švanove ćelije i melanocyte. Kada se ove ćelije plasiraju u arteficialne tubuse dobijaju se obećavajući rezultati. Treba znati da samo mali broj ćelija u in vivo uslovima prođe diferencijaciju u Švanove ćelije. Ćelije dermisa kože su pokazale da generišu Švanove

ćelije mijelinskih senzitivnih nerava i dorzalnih ganglijskih korenova in vitro i nemijelinizovanih nerava kod miševa in vivo.

#### **1.5.4.4.2. Broj i metod dobijanja stem ćelija**

Količina ćelija koja se ubacuje u animalnim studijama varira od  $4 \times 10^3$  do  $2 \times 10^7$  ćelija. Rezultat može da naruši i nedovoljan i suvišan broj ćelija. Na primer, za Švanove ćelije, se pokazalo u eksperimentu, da optimalni broj iznosi  $80 \times 10^6$  ćelija/ml. U suprotnom ćelije se nadmeću međusobno za prostor i dostupne materije.

Postoje i neslaganja kako dovesti stem ćelije na željeno mesto: direktne mikroinjkcije suspenzije u arteficialnim tubusima, implantacija u devitalizovani mišić ili nervni graft. Iako ovaj izbor metode zavisi od tipa i težine nervne lezije, mogao bi se otpimalizovati obezbeđujući transplantiranim ćelijama okurženje koje će da favorizuje njihovo preživljavanje i integraciju, kao što su to fibrilarne strukture ili biomatrice.

#### **1.5.4.4.3. Stanje diferencijacije stem ćelija**

In vitro studije su pokazale da neuralne stem/progenitorne ćelije u kulturi sa ćelijama nervnog sistema dobijaju fenotip sličan njihovom tkivnom poreklu: kultura dorzalnih ganglijskih korenova indukuje periferne neurone, Švanove ćelije, glatke mišiće, a sloj cerebelarnih ćelija indukuje diferencijaciju u neurone CNS-a. Manje više, incidenca diferencijacije od prekusornih ćelija do perifernih neurona je uglavnom mala u većini slučajeva. Odabir prediferentovanih stem ćelija željenog fenotipa pre ubrizgavanja na mesto reparacije je efektivna strategija koja bi osigurala precizniji i kompletniji terapijski efekat. Moguće je da mnogo zrelije ćelije u kasnijem stadijumu razvoja, kao što su to embrionske stem ćelije, poseduju mnogo zreliji unutrašnji molekularni program koji će ih voditi ka target destinaciji.

S druge strane, ako su ćelije kompletno diferentovane pre primene, dolazi do njihove posttransplantacione smrti, verovatno usled toga što je dozvoljena ekspresija antigena glavnog kompleksa histokompatibilnosti.

Pre transplantacije treba modifikovati i okolno tkivo u koje će se ćelije ubaciti. Na primer, ako se nezrele neuralne stem ćelije odraslih ubace u oštećenu kičmenu moždinu, nastaće aberantni aksoni i alodinja. Ako se prethodno suprimira glikogenoza u ovim ćelijama sa neurogeninom-2, dobija se značajno funkcionalno poboljšanje.

Jedna od potencijalno negativnih posledica stem ćelijske terapije u svakom sistemu je tumorski kapacitet multipotentnih prekursora i mogućnost nastanka tumora, što je nađeno kod pacova.

#### **1.5.4.4.4. Poboljšanje preživljavanja transplantiranih stem ćelija**

Neprijatna realnost je, da je preživljavanje stem ćelija donetih na mesto povrede nerva sporadično. Prekusorne ćelije pokazuju procenat preživljavanja od 0,5% do 38%, zavisno od vremena evaluacije i tipa ćelije. Volš i Mida su dobili preživljavanje od oko 10,5% ako su ćelije ubačene na mesto sveže lezije, a samo oko 5,8% ako se radilo o hroničnoj denervaciji. Opasnost egzogene ćelijske terapije je u ćelijskoj smrti uzrokovanoj napadom imunog sistema. Neki autori navode značajnu fagocitozu transplantiranih stem ćelija, dok drugi nisu dobili ovakve nalaze. Volš i Mida su našli visok procenat preživljavanja ako su stem ćelije odvojene od fagocitik-ED-1-pozitiv makrofaga.<sup>[86]</sup>

Ako je potrebno stvarno minimalno vreme preživljavanja stem ćelija da bi se video terapijski efekat, strategija treba da se usmeri na dužinu vremena u kome ćelije ostaju u regionu grafta. Preživljavanje bi moglo da se poveća ex vivo genetičkim manipulacijama ili istovremenim ubacivanjem protektivnih agenasa ili trofičnih faktora. Pan i saradnici su 2008. godine našli da ubacivanje granulocit stimulirajućeg faktora kod životinja u fluid amniotskih mezenhimalnih ćelija, ne samo da poboljšava opstanak transplantiranih ćelija, već i da ubrzava regeneraciju nerva.<sup>[88]</sup>

Uticao mogu imati i materijali u kojima se stem ćelije ubrizgavaju. Konačno, imunosupresivna terapija, posebno u svetlu transplantacija između različitih vrsta, može zaštititi stem ćelije od preranog uklanjanja sa mesta nervne lezije.

#### **1.5.4.4.5. Uticaj fenotipa finalnih stem ćelija na uspeh regeneracije**

Prema objavljenim radovima, nema jasne korelacije stepena diferencijacije i terapijskog efekta. Neki pokazuju da je potrebna diferencijacija u glijalni fenotip za regeneraciju nervnog tkiva, dok drugi objavljuju dobar rezultat i sa vrlo malo diferencijovanim ćelijama. Volš i Mida su našli da kultura Švanovih ćelija u ranoj fazi diferencijacije sekretuje merljive količine neurotrofina, uprkos ne postojanju tipične morfologije Švanovih ćelija ili histoloških markera. Stoga, postoji sledeće pitanje: moraju li stem ćelije da zadobiju kompletni stereotipični fenotip

Švanove ćelije da bi uspešno doprinele reparaciji nerva? Efektivnost transplantacije prekursora bi se mogla unaprediti korišćenjem tehnologije koja u mirkookolinu donosi stimulišuće faktore diferencijacije.

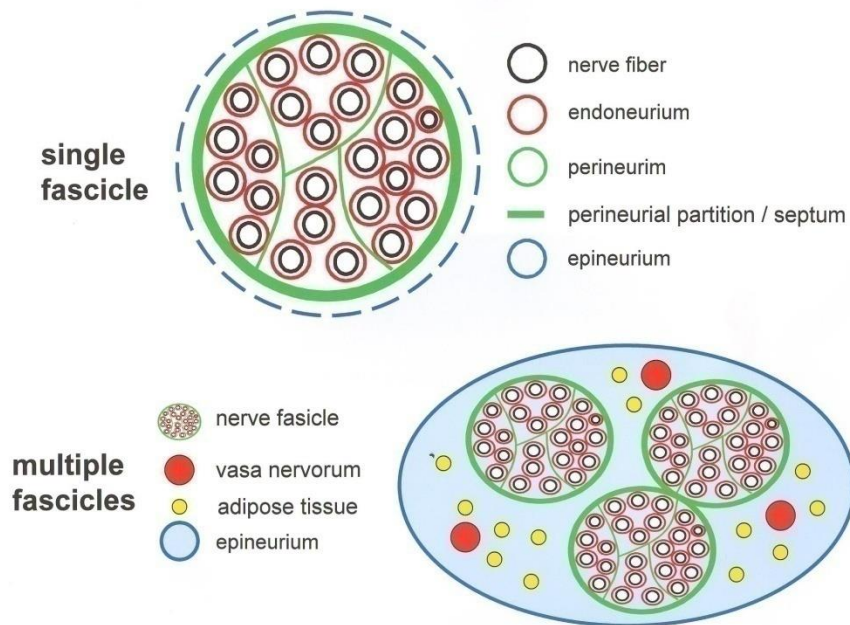
Studije na životinjama pokazuju da transplantacija stem i prekursor ćelija ima potencijal da posluži kao adjuvantna terapija u slučajevima hirurške reparacije neurona. Iako je primena ćelijski bazirane strategije na kliničke slučajeve obećavajuća, optimizacija dobijanja ćelija i pažljiva istraživanja sudbine transplantiranih ćelija su neophodna, da bi se garantovala bezbednost i maksimalna efektivnost ovakve terapije. Bitno je odrediti potreban broj ćelija, naći idealan način njihovog dobijanja i odrediti ćelijsko preživljavanje i stepen diferencijacije neophodan za tačni terapijski efekat. Iako su korišćeni mnogi ćelijski tipovi, samo neke studije do sada porede njihovu potencijalnu korisnost u terapiji.

## **1.6. STRUKTURA I BIOMEHANIKA PERIFERNIH NERAVA-ODGOVOR NERVA NA FIZIČKE STRESOVE**

Strukturalna organizacija perifernih nerava omogućava njihovu funkciju, istovremeno tolerišući i adaptirajući ih na sile koje deluju, kao i na njihov položaj pri pokretima tela, glave i ekstremiteta. U radovima Topa i Bojda periferni nervi su bili izloženi kombinaciji sila istezanja, smicanja i kompresije, što je rezultovalo pomeranjem nerva, istezanjem i poprečnim kontrakcijama. Svrha ovakve ocene je bila da se prikažu strukturalne i biomehaničke modifikacije koje se vide u perifernom nervu kada je izložen fizičkim silama tokom dnevnih aktivnosti. <sup>[89]</sup> Ova saznanja mogu pomoći i hirurgu i fizijatru u dijagnostici i u donošenju odluke u pogledu vrste terapije. Fizijatri koji poznaju adaptivne odgovore nerava na određene mehaničke sile mogu bolje da se pripreme i sprovedu racionalnu terapiju modifikujući specifične aspekte tih sila.

### **1.6.1. STRUKTURA NERVA**

Strukturalna organizacija perifernih nerava dozvoljava aksonu da sprovodi impulse i olakšava individualne interrekcije sa okolinom, sve vreme upravljajući i tolerišući bezbrojne položaje tela, glave i ekstremiteta. Aksoni u perifernom živcu su duge ekstenzije ćelijskih tela smeštene u korenovima dorzalnih ganglija (senzorni neuroni), autonomnim ganglijama (autonomni neuroni) ili prednjim rogovima kičmene moždine ili motornog stabla (motoneuroni). Pošto su njihovi krajevi veoma udaljeni od ćelijskih tela, aksoni su izolovani jedan od drugog i vezani međusobno u zaštitnom omotaču koji se sastoji od tri sloja vezivnog tkiva –endoneurijum, perineurijum i epineurijum (slika 27).

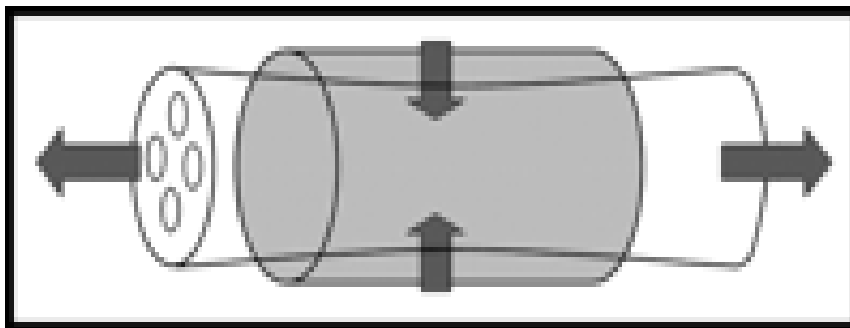


Slika 27-Strukturalne komponente perifernog nerva. Izvor:

<http://www.iupui.edu/~anatd502/Labs.f04/nervous%20lab/Nervous%20Tissue%20Lab.ht>

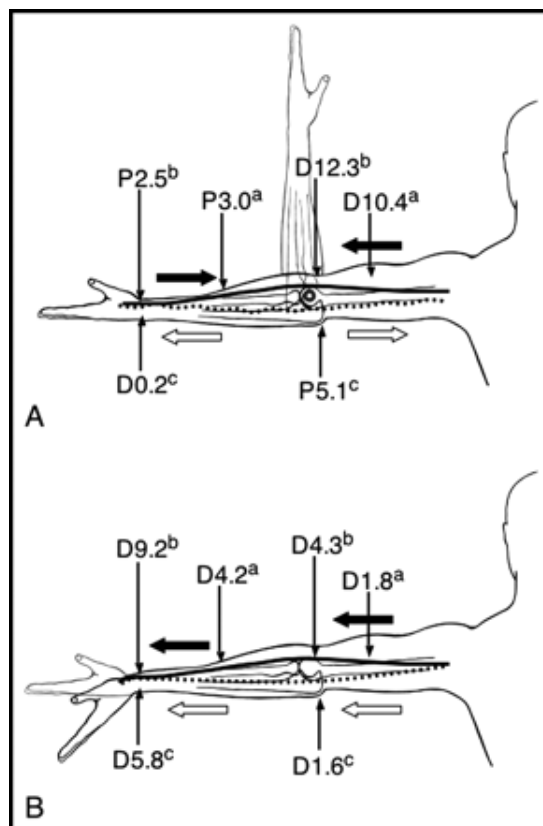
### 1.6.2. BIOMEHANIČKA SVOJSTVA NERVA

Pod normalnim fiziološkim uslovima, usled položaja i pokreta, nervi su izloženi različitim mehaničkim stresovima. Stres se može definisati kao sila koja deluje na određenu površinu u vidu tenzije, kompresije i sečenja („shear“) ili kao njihova kombinacija (slika 28). Sila istezanja ili tenzije može da deluje na tkivo bilo paralelno bilo perpendikularno u odnosu na uzdužnu osu nerva, uzrokujući posledično longitudinalne ili transverzalne sile koje deluju na nerv. Kada pokreti zgloba uzrokuju elongaciju nervnog ležišta nerv je neumitno izložen sili tenzije, pa se prilagođava na njega elongacijom i klizanjem. Deformacija ili promena dužine nerva indukovana longitudinalnom tenzionom silom se zove istegnuće (strain) i izražava se obično kao procenat elongacije u odnosu na prvobitnu dužinu živca. Dislokacija ili klizanje nerva u odnosu na okolno tkivo se zove ekskurzija. Njen pravac može biti longitudinalni ili transverzalni, ili oboje, i meri se u milimetrima.<sup>[89]</sup>



Slika 28-Dejstvo fizičke sile na periferni nerv. Sile tenzije koje djeluju longitudinalno uzrokuju elongaciju nerva. Transverzalna kontrakcija koja se dešava tokom elongacije je najizraženija u sredini segmenta. Izvor: <https://mariusblomstervik.no/tag/bindev/>

Pravac i stepen nervne ekscurzije zavise od anatomskog odnosa između nerva i osovine rotacije pri pokretima zgloba. Kada je nervno ležište izduženo, nerv je izložen direktnoj sili tenzije. Sa elongacijom ležišta, nerv kliza u pravcu pokreta zgloba i ovaj se pokret zove konvergencija. Suprotno ovome, ako se tokom pokreta zgloba smanjuje tenzija na ležište živca nerv kliza suprotno od pokreta zgloba, a ovaj pokret se zove divergencija. Konvergencija n.medianusa može da se prikaže tokom ekstenzije lakta (slika 29). Pokret produžava ležište nerva uzrokujući da segment nerva u nadlaktici klizi put distalno, ka laktu, a segment nerva u podlaktici putuje proksimalno ka laktu. Suprotno, ekstenzija lakta smanjuje tenzionu silu na ležište n.ulnarisa, uzrokujući da ulnarni nerv ide divergentno, odnosno dalje od lakta (slika 29). Tokom pokreta ekstremiteta, ekscurzije nerva se dešavaju prvo u nervnom segmentu koji je najbliži zglobu. Kako se pokreti ekstremiteta nastavljaju, ekscurzija se progresivno pomera ka segmentima koji su sve dalje od zgloba. Slično ovome, veličina ekscurzije je najveća u segmentu u susedstvu zgloba, a najmanja u segmentu koji je najudaljeniji od njega (slika 29).



Slika 29-Ekscurzije n.medianusa (neprekinuta linija) i n.ulnarisa (isprekidana linija) tokom ekstenzije lakta, a potom ekstenzije ručnog zgloba. Sve mere su izražene u mm, a pokazuju proksimalne (P) i distalne (D) ekscurzije nerva. A- tokom pomeranja lakta od 90° fleksije do 0° fleksije n.medianus klizi ka laktu (konvergencija), a n.ulnaris od lakta (divergencija) jer mu se skraćuje ležište. B- sa ekstenzijom ručnog zgloba od 0° do 60° ležišta oba nerva se izdužuju i nervi klize ka ručnom zglobu. Izvor:

<https://mariusblomstervik.no/tag/nervesystemet/page/2/>

Strukturalno, minimalna longitudinalna tenziona sila rezultuje ispravljanjem talasastog vezivnog tkiva i aksona u endoneurijalnom kompartmanu i u nestanku periodičnih svetlosno-reflektujućih traka u epineurijumu. Kako se povećava intenzitet dejstuvujuće sile, nerv se proporcionalno izdužuje. Nerv ima mnogo veću jačinu i manju elastičnost. U određenoj tački, dejstvujuća sila počinje stalno da deformiše određene elemente nerva. Krajnja sila ili krajnji stepen istegnuća predstavlja prelaz između reverzibilne (elastične) elongacije i stalne (permanentne) deformacije. Konačno, u plastičnoj zoni krivulje, nerv dostiže krajnju elongaciju i



podleže pucanju. Minimalno povećanje tenzionog opterećenja dovodi do značajne elongacije nerva zbog narušavanja njegove infrastrukture, uključujući perineurijalnu komponentu. Postoji malo intaktnih strukturalnih elemenata koji obezbeđuju rezistenciju. U ovoj tački nerv se ponaša kao viskozni materijal.<sup>[89]</sup>

Nerv je in situ izložen nekom stepenu tenzije, što se vidi kada se nerv preseče i kada nastupa njegova retrakcija. Procenat promene dužine nerva se zove istegnuće in situ. Pošto je istegnuće in situ direktna refleksija kumulativnih pozicija nerva duž više zglobova, treba razmotriti efekte položaja trupa, vrata i ekstremiteta tokom kliničke evaluacije i pri primeni terapije, da bi se smanjilo dejstvo fizičkih stresova na povređeni nerv.

Da bi se nerv izdužio, tenzione sile koje nastaju unutar nerva od strane elastičnog i vezivnog tkiva, moraju biti prevaziđene. Elongacija nerva zna da uzrokuje povećanje pritiska u endoneurijalnom kompartmanu. Kada dejstvo sile tenzije prestane, najverovatnije, kombinacija elasticiteta vezivnog tkiva i pritisak unutar neuralnog jezgra dozvoljavaju povratak nerva na skoro potpuno početnu dužinu i širinu. Sa povećanjem tenzionog opterećenja, strukturalno razdvajanje prvo se dešava na spoju jezgro-omotač, potom u aksonima i vezivnom tkivu endoneurijalnog jezgra i konačno u ćelijama i vezivnom tkivu perineurijumskih i epineurijumskih omotača. Bitno je da se razume, da difuzno oštećenje aksona u endoneurijalnom jezgru može da se desi mnogo pre vidljivog oštećenja epineurijuma.

Postoje brojni faktori koji utiču na ponašanje nerva i stoga diktiraju stepen istegnuća, ekskurzije i transverzalne kontrakcije tokom pokreta ekstremiteta. Unutrašnja neuralna struktura jeste jedan od faktora koji utiče na ponašanje nerva.

Drugo, jačina nerva je veća u dužim nervnim segmentima i u segmentima sa puno nervnih ogranaka. Presecanjem nervnih grana ili krvnih sudova, ali ostavljajući nerv in situ, povećava se elastičnost, ali smanjuje jačina nerva. Kompletna ekscizija istog nerva iz svog ležišta rezultuje daljem povećanju elastičnosti, verovatno zbog smanjenja trenja između nerva i paraneuralnog tkiva i verovatno zbog gubitka unutrašnjeg pritiska.

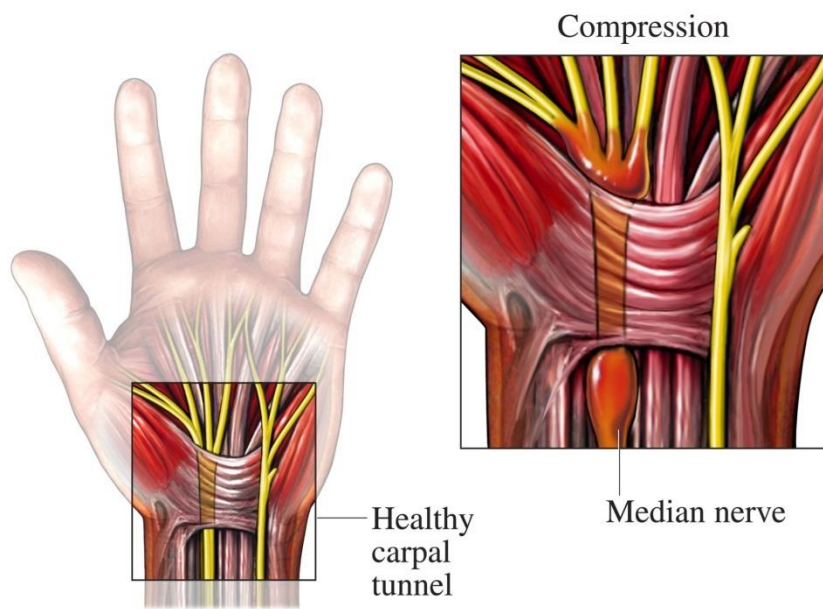
Treće, razlika je da li se elongacija odvija brzo ili postepeno. Izgleda da konačna tačka istegnuća u kojoj nastupa kidanje nerva zavisi od stope elongacije. Haftek je merio elastičnost n.tibialisa zečeva tako što su elongirani po 0,5 mm u minuti sve do tačke pucanja. Na toj tački nerv je pokazao istegnuće od 55,7% svoje prvobitne dužine.<sup>[90]</sup> Rydevick i saradnici su radili elongaciju istog nerva stopom od 1 cm u minuti ili 20 puta brže od prethodne serije i našli su da

je nerv dostigao produženje od 38,5% neposredno pre pucanja.<sup>[91]</sup>Smanjenje tačke kidanja upućuje da nerv koji se isteže bržom stopom, pokazuje manju sposobnost tolerisanja elongacije. Ovaj efekat zavisnosti od brzine promene je karakterističan za ona tkiva koja pokazuju viskoelastična svojstva.

Kada se nerv izloži silama tenzije i ova nova dužina zadrži izvesno vreme, dolazi do smanjenja tenzije u nervu ili do smanjenja sile koja je potrebna da zadrži fiksiranu dužinu. Najveći deo ove relaksacije se dešava u prvih 20 minuta. Relaksacija je veća kod nerava koji se sporo istežu, nego kod onih koju su istegnuti brzo.<sup>[89]</sup>

Nerv koji je izložen slabijim silama ima uspešnije elongaciju zbog povećanja plastičnosti i smanjenja krutosti. Treba uočiti da ponavljano dejstvo konstantne sile tenzije rezultuje progresivnim istegnućem nerva. Kao što je diskutovano u poglavlju o odgovoru nerva na mehaničke sile, visoki stepen istegnuća rezultuje fiziološkim i strukturalnim promenama u samom nervu. Ova informacija obezbeđuje obrazloženje za uvođenje promena aktivnosti u pacijentovoj edukaciji.

Pored sila tenzije, nervi su izloženi statičnim i dinamičnim kompresivnim silama. Kao što je prethodno pomenuto, zakoni sile diktiraju da se površina poprečnog preseka cilindričnog objekta smanjuje kako se cilindar izdužuje. Ako se nerv elongira pod dejstvom tenziona sile, nerv podleže transverzalnoj kontrakciji, kojoj se opire tečnost i nervno tkivo sadržani u omotaču od vezivnog tkiva. Intenzitet sile transverzalne kontrakcije je najveći u centru elongiranog segmenta. Nerv takođe može biti komprimovan spolja od strane okolnog tkiva, kao što su mišići, tetive, kosti ili usled okolnog povišenog pritiska. (slika 30)Kompresija nervnog segmenta uzrokuje dislokaciju njegovog unutrašnjeg sadržaja u transverzalnom i longitudinalnom pravcu. Oštećenje aksona i mijelina je najveće na ivicama zone kompresije, gde su sile smicanja najveće.



Slika 30- Kompresija n.medianusa u nivou karpalnog kanala. Izvor:

[www.kleisertherapy.com-1800x1316](http://www.kleisertherapy.com-1800x1316)

### 1.6.3. REAKCIJE NERAVA NA FIZIČKE SILE

Strukturalna i biomehanička svojstva normalnog nerva mogu da se primene kada na nerv deluje fizička sila tokom ekstrinzičnih pokreta i položaja.

Fizički stresovi koji prelaze nivo neophodan za održavanje tkiva (high stress) rezultuju povećanju tolerancije tkiva na dejstvo sile, kao napor da se odgovori mehaničkim zahtevima koji se pred tkivo postavljaju.

Fizički stresovi koji prelaze kapacitet nekih komponenata tkiva (excessive stress) rezultuju povredom tkiva.

Ekstremne sile (extreme stress) vode smrti tkiva.<sup>[92]</sup>

### 1.6.4. IMOBILIZACIONI STRESOVI

U uslovima imobilizacije, kao što su gipsevi, udlage i ortoze, periferni nervi su izloženi nivoima sila koji su niži od onih neophodnih za održavanje stanja ekvilibrijuma u funkcionalnoj zoni. Prema Teoriji fizičkog stresa, nerv će podleći fiziološkim i strukturnim modifikacijama proporcionalnim nivou smanjene sile i vremenu trajanja imobilizacije. Imobilizacija indukuje

ćelijske biološke promene aksona i njegovih krajeva uz strukturalne promene mijelina i slojeva vezivnog tkiva nerva, smanjujući sposobnost nerva da toleriše subsekventne fizičke sile.

U eksperimentalnom modelu na životinjama, imobilizacija ekstremiteta gipsom ili spoljašnjim fiksatorom, rezultuje degeneracijom mijelina i odlaganjem kolagena u endoneurijum. Nažalost, ove studije nisu uključile ispitivanja stanja perineurijuma i epineurijuma.

Ni jedna studija nije merila ekscurzije, istegnuće ili sposobnost nerva da izdrži kompresiju nakon perioda imobilizacije. Iako bi moglo da se prepostavi da depozicija kolagena u endoneurijumu čini nerv otpornijim na istegnuće, gubitak mijelina i smanjenje aksonalnog obima verovatno imaju suprotni efekat. Zahvaćeno tkivo ima uži opseg unutar koga može da funkcioniše i biće manje otporno na veliku silu. Kada se tokom rehabilitacije ekstremitet mobiliše, treba obratiti pažnju na pojavu bola, parestezija i protektivnih refleksa koji mogu signalizirati da postoji ograničena tolerancija nerva na sile istezanja. Rehabilitacija treba da uključi postepeno povećanje jačine sila od niskih ka normalnim, do jačih, dok se ne vrati adaptivni fiziološki odgovor na tolerancije nerva na sile ispod nivoa onih koje izazivaju povredu tkiva.

#### **1.6.5. SILE ISTEZANJA I ELONGACIJE**

Nerv je izložen različitim nivoima longitudinalnih tenzionih stresova tokom procedura produženja, kao što je distrakciona osteogeneza (Illizarov procedure), traktionih povreda i manevara istezanja. Odgovor tkiva zavisi od jačine i trajanja sile tenzije. Podaci pokazuju da produženje od 6-8% u kratkom periodu uzrokuje prolazne fiziološke promene, koje se nalaze u opsegu normalne tolerancije tkiva, dok istezanje preko 11% uzrokuje dugotrajna oštećenja i mogu se smatrati stanjem ekstremnog stresa.

Funkcija perineurijalnih arteriola i venula, te stoga i perfuzija nerva, mogu biti narušeni tokom tenzionog opterećenja nerva. Nekoliko autora je ispitivalo promene u protoku krvi uzrokovane progresivnim povećanjem istegnuća živca. Iako protok krvi nije značajnije narušen elongacijom femura kod pacova, dolazi do istegnuća n.ischiadica za 6%, a protok se smanjuje za 8% ako je istezanje akutnog tipa. Protok krvi se smanjuje za 70% kada se n.ischiadicus istegne za 8,8% svoje prvobitne dužine i ova pozicija zadrži 1h, a nakon opuštanja dolazi do hiperemične faze koja dostiže 15% bazalnih vrednosti. Bitno je napomenuti da reperfuzija tkiva može biti štetna kao i sama inicijalna ishemija. Nedavne studije su pokazale oksidativnu povredu

endotelijalnih ćelija i apoptozu Švanovih ćelija u reperfuzionom periodu nakon 4h od ishemije. Ova reperfuziona povreda je uzrokovana dolaskom aktiviranih inflamatornih ćelija i dešava se u mnogim tkvima, uključujući srčani mišić, skeletne mišiće i plućni parenhim.<sup>[93]</sup>

Studije na n.ischiadicusu pacova su pokazale da se protok krvi smanjuje 50% pri istegnuću od 11%, a 100% sa istegnućem od 15%. Umereno, ali prolongirano smanjenje protoka u nervu narušava sprovodljivost nerva i aksonalni transport. Dugotrajno produženje, kao što se dešava kod produženja kostiju metodom Illizarov, vodi u stanje povišenih sila unutar samog živca. U ovakvoj situaciji, nivo stresa zavisi od stope produženja, totalnog povećanja dužine i trajanja produženja i određuje da li će nerv pasti u stanje kontinuiranog fizičkog stresa. Na primer, stopa produženja od 0,5 do 1 mm na dan, koja se i najčešće koristi u kliničkoj praksi, se nalazi u opsegu jakih sila i rezultuje fiziološkim i morfološkim promenama, ali bez značajnijeg narušavanja funkcije. Međutim, kako je prethodno pominjano, stopa elongacije veća od 1 mm na dan se nalazi u opsegu ekscesivnih sila do ekstremnih sila i dovodi do značajnijih povreda aksona i remećenja funkcije.

Iako postoje nalazi lokalne demijelinizacije i remijelinizacije određenih aksona kada se ekstremitet produžava 1 mm na dan, promene u vidu endoneurijalnog edema, mijelinskog debrisa, promene dijametra aksona i debljine mijelinskog omotača nisu statistički značajne.

Rehabilitacija nakon dejstva sile elongacije mora da se bazira na poznavanju veličine i trajanja sile i na očekivanom stanju povređenog nerva u momentu pregleda i započinjanja fizikalne terapije. Na primer, ekstremna tenziona sila na brahijalni pleksus može da indukuje demijelinizaciju, prekid aksona i perineurijalno cepanje. Mobilizacija mora da se uvede oprezno i konzervativno, izbegavajući sile normalnog i visokog opsega, dajući nervu vremena da se oporavi. Kada proces sanacije odmakne, normalni opseg sila može da pomogne nervu da povрати svoja biomehanička i funkcionalna svojstva.

#### **1.6.6. SILE KOMPRESIJE**

Kompresija na nerv može biti rezultat ekstraneuralne sile ili može nastati kao transversalna kontrakcija sekundarno na povećano istežanje. Kompresivni stresovi male jačine i kratkog trajanja mogu rezultovati reverzibilnim fiziološkim i minornim strukturalnim promenama. Kompresivne sile velike jačine, međutim, mogu da rezultuju strukturalnim

promenama u mijelinskom omotaču, pa čak i da dovedu do pucanja aksona. Sile kompresije manjeg intenziteta, ali dugog trajanja mogu uzrokovati značajne strukturalne promene u nervu sekundarno, narušavanjem toka krvi i posledičnom ishemijom.

Kao i kod povrede indukovane istezanjem, tako i kod povrede prouzrokovane kompresijom, vrlo je teško odrediti prag, odnosno najmanju silu koja daje leziju nerva. Uobičajeni funkcionalni položaji mogu rezultovati pritiskom koji dostiže ili prelazi 20-30 mmHg utičući na tok krvi u nervu. Karpal tunnel je dobro poznato mesto kompresivnog oštećenja n.medianusa, koji je tu smešten. Pritisak u karpal tunelu kod zdravih osoba je 3-5 mmHg sa ručnim zglobom u neutralnom položaju. Samo jednostavno spuštanje šake na miš računara povećava pritisak u tunelu od 5 mmHg na 16-21 mmHg, dok aktivno korišćenje miša povećava pritisak na 28-33 mmHg, što je dovoljan pritisak da smanji tok krvi.<sup>[91]</sup> Direktno oštećenje mijelina i aksona se dešava kada spoljašnja kompresija dostigne 50 mmHg i kada traje 2 minuta, a procenat oštećenih vlakana raste sa porastom sile. Deset dana nakon dejstva kompresivne sile od 50 mmHg, 30% aksona koji se nalaze ispod kafa, pokazuju demijelinizaciju, fokalno mijelinsko zadebljanje, remijelinizaciju i aksonalnu degeneraciju ili regeneraciju. Akutna kompresija dovoljne jačine da ošteti aksone rezultuje dobro poznatom Valerovom degeneracijom i regeneracijom aksona, kako je pokazao Saderlend. Na primer, pritisak od 300 mmHg u trajanju od 2 minuta uzrokuje degeneraciju 15% distalnih vlakana, što se može dokazati sedam do deset dana nakon povrede. Promene u biomehanici nerava nakon ekstremnih kraš povreda su potvrđene. Snaga nerva i njegova izdržljivost se značajno smanjuju u prva dva dana nakon povrede, nakon čega sledi depozicija kolagena koja dostiže maksimum dvanaestog dana od povrede. Slično, nakon presecanja nerva i njegove suture, suturirani segment je mnogo jači nego normalni nerv dok se ne desi remodelacija i elastičnost vrati na normalu, sedam nedelja od suture.

### **1.6.7. PONAVLJANE SILE**

Vibracije predstavljaju jednu formu repetitivnih stresova. Njihovo dejstvo je izučavano kod ljudi koji rade sa vibrirajućim alatima. Nađeno je da ovo uzrokuje smanjenje taktilnog senzibiliteta, kao i da daje druge senzorne poremećaje i smanjenje snage šake. Dolazi do oštećenja mijelina i fibroze koja je viđena u dorzalnom interosealnom nervu na nivou ručja kod ljudi koji imaju vibratornu neuropatiju uzrokovanu profesijom. Dugotrajno izlaganje vibratornim

stresovima vodi grupisanju mišićnih vlakana, što se vidi pri biopsiji mišića, a što je znak denervacije i reinervacije. Bitno je reći da su patološke promene, verovatno rezultat direktne fizičke traume, jer nervi udaljeni od izvora vibracije ostaju pošteđeni.

Ponavljajući pokreti, kao što su oni koji se dešavaju kod profesionalnih mišićno-skeletnih oboljenja, detaljno su opisani u radu Bara i Barbea.<sup>[94]</sup> Stresovi koji deluju na tkivo mogu varirati po tipu, jačini, frekvenci, trajanju, a kombinacija ovih faktora može izložiti nerv različitim silama, od normalnih do ekstremno visokih. Hronična inflamacija, udružena sa ponavljanim pokretima, izlaže nerve konstantno visokim hidrostatskim kompresivnim stresovima, koji se dodatno mogu povećati usled kontrakcija okolnih mišića. Hronična inflamacija izaziva u nervu remodelujući odgovor u cilju povećanja mehaničke stabilnosti. Najčešća posledica je odlaganje kolagena u slojeve vezivnog tkiva, što vodi smanjenju elastičnosti nerva pri elongaciji.

Poznavanje normalne ćelijske strukture i biomehaničkih osobina perifernih nerava i odgovora nerava na dejstvo mehaničkih sila je neophodno hirurgu i fizijatru u postavljanju dijagnoze i evaluaciji povrede. Treba utvrditi koji nervi i kom nivou sile su izloženi ili mogu biti izloženi. Ovo znanje je vodič u lečenju, tako što se mogu normalizovati sile koje deluju na nerv, uz poznavanje postupka sa mekim tkivima uz neurodinamičku mobilizaciju, istezanje, vežbe ili edukaciju pacijenta. Racionalni tretman treba da se bazira na razumevanju biomehaničkih osobina zdravih i povređenih nerava. Koncept kontinuirane sile (niska-normalna-visoka-eksczesivna-ekstremna) može da se koristi kao sredstvo za edukaciju pacijenta, posebno za njegove dnevne aktivnosti koje potpadaju pod različite kategorije.

## **1.7. EPIDEMIOLOGIJA, MEHANIZMI I KLASIFIKACIJA POVREDA PERIFERNIH NERAVA**

Povreda nerva se može definisati kao defekt nastao usled prekida nerva, koji usled toga više ne može da prenosi akcione potencijale, odnosno da obavlja svoju funkciju.

### **1.7.1. EPIDEMIOLOGIJA**

Povrede nerva se pojavlju u velikom broju pacijenata koji su hospitalizovani. Dok većina ovih povreda obuhvata povrede glave i kičmenog stuba, nađeno je da 5-10% pacijenata ima periferne neuropatije, izolovano ili kombinovano sa drugim povredama.<sup>[95]</sup>Ove povrede se češće javljaju kod muškaraca nego kod žena, sa odnosom muškarci-žene od oko 2,2:1. Češće se javljaju na dominantnoj ruci, verovatno kao rezultat refleksnog protektivnog pokreta.<sup>[96,97]</sup>Ako se pogledaju živci pojedinačno, nalazi se da su digitalni nervi najčešće povređeni, pa n.medianus, n.ulnaris i potom n.radialis.<sup>[98]</sup>Najčešće povređivani digitalni nervi su na ularnoj i radijalnoj ivici.<sup>[99]</sup>

U mirnodopskim uslovima, povrede perifernih nerava su najčešće uzrokovane saobraćajnim udesima, padovima i povredama u industriji. Robinson navodi da od svih pacijenata primljenih na traumatološka odeljenja, njih 2-3% ima povredu perifernih nerava. Ako se ovom dodaju povrede brahijalnog plekusa i korenske lezije, procenat se povećava na 5%. Kod povreda gornjeg ekstremiteta, on nalazi najčešće leziju n.radialisa, a potom n.ulnarisa i n.medianusa. Povrede perifernih nerava donjeg ekstremiteta su ređe i uglavnom obuhvataju povrede n.peroneusa, a ređe n.tibialisa i n.femoralisa. Često su prelomi kostiju udruženi sa povredama nerava, kao što je to slučaj kod preloma humerusa i povrede n.radialisa. U ratnim uslovima povrede perifernih nerava su mnogo češće i najviše saznanja o ovoj patologiji je upravo nastalo na iskustvima stečenim u dva svetska rata.<sup>[100]</sup>

Ove povrede se često javljaju u sklopu politraume, pa je nekad rana i precizna dijagnoza teška. Smatra se da od svih pacijenata sa povredom perifernih nerava, njih 60% je i sa povredom mozga i obratno, od svih pacijenata sa povredom mozga povrede perifernih nerava mogu da se nađu kod 10-34%. Ove povrede se često inicijalno previde, pa treba obratiti pažnju na znake, kao što su flaciditet, arefleksija i smanjeni pokreti ekstremiteta.

U jednoj studiji Tunkalija i saradnika nađeno je da od svih povreda perifernih nerava gornjeg ekstremiteta na n.ulnaris otpada 31,3 %, na n.medianus 17,9%, n.radialis 4,5%, nervi digitales palmares communes 9% i na nervi digitales palmares proprii 37,3%. Kombinovana



povrede n.medianusa, n.ulnarisa i n.radialisa je zabeležena kod 8,1% slučajeva. Kod 77,5% nađena je povreda desne ruke. Najčešće povređivana zona je distalna podlaktica (35,8%). Etiološki, staklo kao uzrok povreda je nađeno u 73% slučajeva, a noževi i slično u 27%. Izolovane povrede nerava su retke i nađene su samo kod 2,7%. Kod povreda digitalnih nerava udružene lezije arterija i tetiva su nađene kod čak 91,9% slučajeva.<sup>[3]</sup>

U studiji Lohmajera i saradnika nađene su povrede nerava kod oko 10% svih povreda šake. <sup>[101]</sup>Tejlor i saradnici objavljuju da je totalna incidenca povrede perifernih nerava kod svih pacijenata primljenih na traumatološka odeljenja 1,64% i da su najčešće javljala kod kraš povreda. <sup>[102]</sup>

Dalin navodi da su povrede perifernih nerava uzrokovane staklom i nožem uglavnom udružene sa povredom ostalih tkiva, kao što su, na primer, tetive. <sup>[2]</sup> Iako povrede nerava obuhvataju 3% povreda šake, ukupni troškovi za društvo kod povrede n.medianusa na nivou podlaktice za zaposlene osobe iznose oko 50 000€, uglavnom na račun bolovanja. Najčešće povrede digitalnih nerava, kompletne ili nekompletne, idu sa incidencom od 6,2/100000 godišnje, i to uglavnom kod muškaraca (75%) u najproduktivnijem životnom dobu (prosek godina 29).<sup>[2]</sup>

Portinkasa i saradnici su našli da od svih povreda perifernih nerava najčešće se povređuje n.medianus (44%), potom digitalni nervi (31%), pa n.ulnaris (14%), n.radialis (8%) i n.tibialis (3%). <sup>[4]</sup>Volš i Mida nalaze učestalost povreda perifernih nerava kod 2,8% traumatizovanih pacijenata.<sup>[86]</sup>

### **1.7.2. MEHANIZMI POVREDE**

Povrede perifernih nerava nastaju kao posledica različitih agenasa:

- laceracije (transsekcije)
- istezanje (trakcije) i kontuzije
- ishemije i kompresije
- električne, termičke i iradijacione povrede
- injekcione povrede
- tumori
- prelomi i luksacije

-ustreline

-kraš povrede

### **1.7.2.1. LACERACIJE (TRANSSEKCIJE)**

Laceracije mekih tkiva mogu dovesti do presecanja nerva. Na ovo otpada 30% povreda perifernih nerava, a parcijalne transekcije čine 15% ovih povreda. Kod oštih preseka epineurijum je čisto presečen sa minimalnim kontuzionim i hemoragičnim promenama na okrajcima. Međutim i tad se okrajci retrahuju i ožiljno zadebljavaju. Tupe laceracije rezultiraju rascepima epineurijuma i pojedinih segmenata nerava. Hemoragije i nagnječenja se pružaju i u dužinu od nekoliko santimetara. Retrakcija i ožiljavanje su izraženiji. Kod parcijalno presečenih nerava nije ustanovljena reparacija dovoljna da uspostavi funkciju.

### **1.7.2.2. ISTEZANJE (TRAKCIJA) I KONTUZIJE**

Ovo je najveća grupa povreda gde sile mogu potpuno prekinuti nerv, ali ga češće ostave u kontinuitetu. Ukoliko je nerv prekinut okrajci su oštećeni u dužini od nekoliko santimetara, a ožiljavanje jako izraženo. Kada je kontinuitet očuvan stepen oštećenja je vrlo raznolik. Blaži stepen se javlja kod preloma kosti ili retrakcijom u toku hirurških intervencija. Najčešći primer su tracione povrede brahijalnog pleksusa, a zatim n.peroneusa kod povreda fibule ili kolena. N.ischiadicus se može povrediti kod preloma i dislokacija kuka. Fokalna kontuzija sa očuvanim kontinuitetom može nastati i kod projektila velike brzine, penetrantnih povreda (ubod nožem), preloma i slično.

### **1.7.2.3. PROSTRELNE POVREDE**

Ređe su uzrokovane direktnim udarom projektila i njegovih fragmenata (15%). Tada može doći do totalnog ili parcijalnog prekida nervnog kontinuiteta. Okrajci su nepravilni, kontuziono-hemoragične promene su izražene sa razvojem neuroma. Mnogo češće, kontinuitet je očuvan, a sila koja deluje je kompresija i kavitacija pri prodoru projektila. Tako nastaju traciona i kontuziona oštećenja. U akutnoj fazi nerv je otečen i hemoragičan, a naknadno nastaje neurom u kontinuitetu.

#### **1.7.2.4. ISHEMIJA I KOMPRESIJA**

Ishemija, kao direktan uzrok, uglavnom daje reverzibilno oštećenje (“tourniquet” paraliza, ”saturday night” paraliza). Međutim, kod većine kompresivnih lezija, ishemija ima određenu ulogu. Kod lakših ishemičnih oštećenja propadaju velika mijelinizovana vlakna. Ekstenzivna intraneuralna disekcija može poremetiti cirkulaciju nerva. Kod lakših oblika kompresije dolazi do istanjenja aksona i segmentne demijelinizacije. Kod težih kompresija nastupa Valerova degeneracija. Kod “crush” povreda i fraktura, sa razvojem compartment sindroma dolazi do teške kompresije i ishemije nerva, ali i drugih tkiva. Osnovni simptomi su bol, parestezije, paraliza i odsustvo pulsa. Ovo zahteva hitnu dekompresiju longitudinalnim fasciotomijama. Odlaganje vodi infarktu mišića, nerava i drugih tkiva.

#### **1.7.2.5. ELEKTRIČNE, TERMIČKE I IRADIJACIONE POVREDE**

Prolazak struje visokog napona kroz nerv može dovesti do njegovog oštećenja. Fascikularna struktura može biti očuvana, ali intrafascikularno oštećenje može biti toliko da onemogućava regeneraciju aksona. Spontani oporavak je sporadičan. Obično se mora raditi resekcija dužeg segmenta.

Termičke povrede (plamen, para, vreli predmeti) mogu dovesti do raznog stepena oštećenja, sve do koagulacione nekroze. Cirkumferentne opekotine mogu dati naknadno oštećenje zbog fibroze i pritiska. Ranu reparaciju onemogućava tkivna nekroza, bakterijska kontaminacija i potreba za zdravim ležištem. Prognoza je nepovoljna, pogotovo zbog oštećenja i svih drugih struktura.

Iradijacione povrede češće zahvataju pleksuse i daju ekstenzivnu fibrozu intraneuralnih strukutra.

#### **1.7.2.6. INJEKCIONE POVREDE**

Ove povrede uzrokuje mehaničko dejstvo igle ili neurotoksične hemikalije ubrizganog agensa. Najčešće su uzrok narkotici, sedativi, steroidi i antibiotici. Patološke promene variraju od mesta uboda i vrste agensa. Ako je ubrizgavanje intraneuralno javlja se edem i inflamacija, a često i nekroza. Vremenom nastaje ožiljak koji remeti regeneraciju. Ako se komplikacija odmah registruje, ubaciti 50-100 ml fiziološkog rastvora u region injiciranja leka da bi se on razblažio. Ako je deficit kompletan posle dva do četiri meseca savetuje se eksploracija.

### 1.7.3. KLASIFIKACIJA POVREDA PERIFERNIH NERAVA

Sedon (Seddon) je 1943.godine opisao tri tipa povrede: neuropraksiju, aksonotmezu i neurotmezu, a Sanderlend (Sunderland) je 1951.godine proširio klasifikaciju i uključio još dva intermedijalna stepena.<sup>[103,104]</sup> Mekinon i Delon (Mackinon i Dellon) su 1988.godine opisali i VI stepen koji je kombinacija prethodnih. Bazirali su se na funkciji povređenog nerva i na kontinuitetu nervnog tkiva (Tabela 2).<sup>[7]</sup>

Tabela 2-Klasifikacija povrede nerava

Seddon	Sunderland	Patofiziološka osnova	Tinelov znak	Distalno napredovanje	Obrazac oporavka	Stopa oporavka	Hirurgija
Neuropraksija	I	Lokalna demijelinizacija. Očuvan akson. Nema degeneracije.	-	Brz	Kompletni	Brza (dani do 12 nedelja)	Ne
Aksonotmeza	II	Očuvana endoneurijalna tuba. Degeneracija aksona	+	+	Kompletni	Spora (3 cm/ mesečno)	Ne
	III	Gubitak kontinuiteta endoneurijalne tube. Očuvan perineurijum. Degeneracija aksona.	+	+	Zavisi od stepena endoneurijalnog ožiljavanja	Spora (3 cm/ mesečno)	Zavisi
	IV	Prekinut perineurijum i	+	-	Nema	Nema	Da

		endoneurijalna tuba. Očuvan epineurijum. Degeneracija aksona.					
Neurotmeza	V	Kompletni prekid kontinuiteta nerva	+	-	Nema	Nema	Da
	VI Neurom u kontinuitetu [7]	Mešavina jednog ili više gore navedenih stanja	Zavisi od vrste povrede				

### 1.7.3.1. I STEPEN (NEUROPRAKSIJA)

To je lokalni blok sprovođenja, a najčešće nastaje kao posledica dejstva tupe traume, prostrele, kompresije ili ishemije. Makroskopski, nerv je normalnog izgleda, a histopatološki, postoji segmentalna demijelinizacija sa očuvanim kontinuitetom aksona. Nema Valerove degeneracije i naknadne regeneracije, pa se Tinelov znak ne izaziva. Funkcionalno, postoji gubitak motorne funkcije i proprioceptivnog senzibiliteta, a u manjoj meri i taktilnog senzibiliteta. Oporavak funkcije je spontan i kompletan u intervalu od nekoliko minuta, a najkasnije do tri meseca. Motorna vlakna koja prva gube funkciju, poslednja se i oporavljaju, a suprotno je sa vlaknima za bol i simpatičkim vlaknima. <sup>[55]</sup>Čest primer ovakve povrede je turnike paraliza i paraliza subotnje večeri, obe nastale usled pritiska. <sup>[7]</sup>

Tinelov znak je opisan 1915.godine kao senzacija trnjenja prouzrokovanog lakom perkusijom iznad distribucije nerva u regeneraciji. Senzacija trnjenja, koja nikad nije bolna, predstavlja kutanu distribuciju testiranog nerva i daje informaciju o regeneraciji vlakana za dodir. Znak služi ne samo da utvrdi prisustvo regeneracije, nego i da prati njeno napredovanje. Napredovanje regenerišućih aksona koji nađu odgovarajući distalni kanal ide jedan milimetar na dan ili jedan inč mesečno i može se klinički pratiti pomoću Tinelovog znaka. Neuropraksije se kod povreda digitalnih nerava javljaju u oko 13% pacijenata i imaju dobru prognozu. <sup>[105]</sup>

### **1.7.3.2. II STEPEN (AKSONOTMEZA)**

Osnova je oštećenje aksona i mijelinskog omotača sa distalnom Valerovom degeneracijom i naknadnom regeneracijom. Klinički, postoji kompletna motorna i senzorna paraliza, a EMG pokazuje fibrilacione potencijale dve do tri nedelje posle povređivanja, a ubrzo i denervacione potencijale. Endoneuralni omotač je očuvan. Regeneracija napreduje brzinom od 1 do 1,5 mm/dan, Tinelov znak je pozitivan i napreduje put distalno. Oporavak funkcije je kompletan. Ove povrede su često rezultat slučajeva gde trakcija prevazilazi elastičnost unutrašnjih struktura, ali ostavlja elastični epineurijum intaktan.<sup>[6]</sup>

### **1.7.3.3. III STEPEN**

Kod ovog tipa postoji i oštećenje endoneurijuma sa ožiljnim promenama kroz koje akson regeneriše, pa se izvesni broj aksona gubi. Može doći i do ukrštanja regenerišućih aksona pa je proces regeneracije nekompletan. Pošto je perineurijum očuvan, regeneracija se odvija u okviru fascikulusa. Ukoliko je povreda distalnije, gde su oni diferencirani, oporavak je kvalitetniji. Brzina oporavka je ista kao i kod tipa II, ali oporavak nije potpun.

### **1.7.3.4. IV STEPEN**

Kontinuitet nerva je fizički očuvan, ali se održava samo ožiljnim tkivom. Tinelov znak je pozitivan na mestu povrede i ne napreduje distalno. Distalno od povrede dolazi do Valerove degeneracije. Nikad ne dolazi spontano do oporavka, već samo posle hirurške intervencije. Najčešće nastaje usled sile trakcije, ali može i posle injekcionih povreda. Hirurška intervencija se preduzima posle tri meseca od povrede.

### **1.7.3.5. STEPEN (NEUROTMEZA)**

Karakteriše ga kompletan prekid nerva. Povrede su uglavnom otvorene i lako se dijagnostikuju. Presek može biti prost ili sa defektom nervne supstance. U oba slučaja se na proksimalnom kraju formira neurom sastavljen od petlji dezorganizovanih regenerišućih aksona i proliferisanog veziva, a na distalnom kraju fibrom građen od vezivnog tkiva.

### 1.7.3.6. VI STEPEN

Predstavlja kombinaciju svih prethodnih povreda. Karakteriše se formiranjem neuroma u kontinuitetu, što predstavlja hirurški problem. Postoji mogućnost očuvane funkcije pojedinih neurona. Elektrodijagnostički testovi će diferencirati I stepen od ostalih, ali ne i pouzdano, II i III koji će se spontano oporaviti, od IV i V koji neće. Tad je presudna eksploracija sa odstranjenjem epineurijuma i izdvajanjem pojedinačnih fascikulusa. Mogu se naći normalni fascikulusi, pa je interfascikularna neuroliza dovoljna. Savetuje se primena intraoperativne elektrodijagnostike, koju je razvio Klajn (Kline) i registrovanje akcionih potencijala.<sup>[106]</sup> Ako njih nema, indikovana je resekcija fascikulusa.

Intraoperativna nervna stimulacija na budnom pacijentu, koju je 1968.godine uveo Hakstian, zahteva veliku saradnju pacijenta i nije široko primenjivana.<sup>[107]</sup>

Histološka bojenja mogu pokazati razliku između motornih i senzitivnih fascikulusa. Acetil-holinesteraza se nalazi u mijelinizovanim motornim aksonima i nekim nemijelinizovanim, ali ne u mijelinizovanim senzornim vlaknima koja se boje karbo-anhidrazom. Bojenje traje oko 1h i zato ima malu praktičnu primenu kao intraoperativna metoda.

Milesi (Millesi) je 1991.godine proširio Sanderlandovu klasifikaciju praveći kombinovanu, kao gradus A, B i C.<sup>[108]</sup>

Gradus A: fibroza epifascikularnog epineurijuma koja može praviti kompresiju nervnih elemenata i sprečiti spontani oporavak tamo gde je on moguć. Tada se radi dekompresivna longitudinalna epifascikularna neurotomija.

Gradus B: fibroza interfascikularnog epineurijuma takođe ometa spontani oporavak. Tada se radi cirkumferentna epifascikularna epineuriektomija.

Gradus C: fibroza endoneurijalnog tkiva prati III stepen i sprečava spontani oporavak. Ovu leziju treba resecirati, jer neuroliza nema efekta.

Postoje i dve podgrupe u IV stepenu:

Gradus IV-N (neurom) gde je očuvano samo epineuralno tkivo. Ove lezije treba resecirati.

Gradus IV-S (ožiljno tkivo) gde čvrsto ožiljava ostali deo povređenog nerva pa ga treba resecirati.

## 1.8. KLINIČKA DIJAGNOSTIKA POVREDE PERIFERNIH NERAVA

Lečenje parcijalnih ili komplementih nervnih lezija zavisi od vremena kada se reparacija radi. Svaka neadekvatna dijagnoza ili hirurška procedura pogoršava rezultat lečenja. Određujući korektnu dijagnozu i odgovarajući način lečenja lekar utiče na finalni rezultat. Dijagnoza povrede nerva zavisi od adekvatnog osnovnog pregleda funkcije ekstremiteta. Stoga je neophodno poznavanje anatomije i obrazaca inervacije. <sup>[2]</sup> Anamneza traume, inspekcija mesta povrede i motorna i senzitivna ispitivanja treba da se sprovedu kod svih pacijenata. Elektrofiziološke studije su od manje koristi kod sveže povrede. Sofisticiranija istraživanja, kao što su korišćenje ultrazvučne dijagnostike, CT (kompjuterizovana tomografija) i MR (magnetna rezonanca), nalaze primenu kod tumora, neuroloških oboljenja i lezija pleksusa brahijalisa, ali su od malog kliničkog značaja u dijagnostici i lečenju svežih povreda perifernih nerava ekstremiteta, posebno digitalnih nerava kod povrede šake. <sup>[109,110]</sup> Kod izolovanih povreda perifernih nerava dijagnoza se može u većini slučajeva lako postaviti, ali za preciznu dijagnostiku treba imati u vidu kombinovane povrede, anomalije u inervaciji, povrede na više nivoa itd. Za pregled su potrebni disk-diskriminator, goniometar, dinamometar, santimetar, Dopler aparat, kamera za dokumentaciju, zvučna viljuška, epruvete sa toplom i hladnom vodom.

Pažnju treba obratiti na **anamnestičke podatke**:

1. Datum povrede
2. Mehanizam povređivanja i položaj ekstremiteta za vreme povrede
3. Postupak sa ranom ako je postojala
4. Podaci o eventualnoj infekciji rane
5. Postojanje udruženih povreda (kostiju, zglobova, mišića, tetiva, krvnih sudova).
6. Prethodne hirurške intervencije ako ih je bilo
7. Da li je bilo nekog oporavka ili ne (ili se razvija pogoršanje nervne funkcije sa ožiljavanjem)
8. Ostala sistemska oboljenja koja mogu uticati na oporavak nakon hirurške intervencije (dijabet, teška degenerativna oboljenja kičmenog stuba sa mogućim razvojem radikulopatije, ranije povrede i posledične kontrakture na ekstremitetima, citostatska ili steroidna terapija i slično).

**Lokalni pregled** mesta povređivanja uključuje:



1. Inspekcijom se utvrđuje lokalizacija rane, defekt kože, širina ožiljka. Prisustvo žuljeva, atrofije i hipotrofije, znojenje kože, izgled i prisustvo defromiteta (pr. kandžasta ili viseća šaka), kvalitet kože (suva, sjajna, glatka, atrofična), promene na nokatnim pločama.

Ovo ukazuje na vrstu povređenog nerva, visinu lezije, mogućnost povreda krvnih sudova i postojanje eventualnih posttraumatskih aneurizmi. Ako postoji više rana ili ožiljaka treba ustanoviti koja je uzrok povrede nerva ili se radi o leziji na više nivoa. Sam izgled okolnog tkiva govori o tome kakvo je ležište u kome bi se radila eventualna hirurška intervencija.

2. Palpacijom se ustanovljava:

- a) temperatura kože
- b) sudomotorna funkcija (znojenje)
- c) zone osetljivosti bilo na palpaciju ili pokret
- d) bledilo, lividitet odnosno rifill kože
- e) prisustvo fascijalnih vrpca, nodula ili kaloziteta pri palpaciji

3. Određuje se tepen pokretljivosti

Normalni obim pokreta je za MCP zglobove od 0° do 85°, za PIP zglobove od 0° do 110°, a za DIP zglobove od 0° do 65°.

- a) zabeležiti stepen aktivne i pasivne pokretljivosti
- b) dokumentovati TAM (totalni aktivni pokret) koji je suma aktivnih pokreta sva tri zgloba za svaki prst (tabela 3).
- c) oduzeti svaki ekstenzioni ostatak ili stepen hiperekstenzije od TAM-a

Tabela 3- Normalne vrednosti opsega pokreta prstiju šake

Aktivni pokret	Fleskija	Ekstenzija
MCP	85°	0°
PIP	110°	0°
DIP	65°	0°
Totalno	260°	0°

$$\text{TAM} = 260^\circ - 0^\circ = 260^\circ$$

Ovome sledi **neurološko testiranje** koje obuhvata pregled motorne, senzorne i vegetativne funkcije.

### 1.8.1. MOTORNA FUNKCIJA

1. *Merenje obima ekstremiteta* (20 cm ispod spinae illiacae anterior superior, maksimalni obim lista, 10 cm iznad i 10 cm ispod medijalnog epikondila humerusa).

2. *Ispituje se snaga mišića manuelnim mišićnim testom (MMT)*, a ocene su od nula do pet:
- 0 - mišićne kontrakcije nema (paraliza)
  - 1 - tragovi kontrakcije koji se uočavaju samo palpacijom (palpira se pokret tetive)
  - 2 - aktivan pokret se izvodi bez dejstva sile zemljine težee
  - 3 - aktivan pokret se izvodi protiv dejstva sile zemljine težee
  - 4 - snaga mišića omogućava pokret protiv sile gravitacije i otpora (do 75%)
  - 5 - mišićna snaga je normalna (odnosno, izvodi se protiv jakog otpora).

Nekada nije lako uočiti paralizu mišića. Za to postoji više razloga:

a) *Anomalna inervacija*. Paraliza mišića tenara se može prevideti kod potpunog prekida n.medianusa jer m.flexor pollicis brevis, koga inervišee n.ulnaris, maskira paralizu m.abductor pollicis brevis i m.opponens pollicis.

b) *Postojanje nervnih anastomoza*. Martin je 1763.godine opisao anastomozu između n.medianusa i n.ulnarisa u podlaktici poznatu kao Martin-Gruberova anastomoza. Ona ponekad nosi značajni deo motorne inervacije m.abductor pollicis brevis, trećeg doalnog m.interossea i m.abductor digiti quinti. Prisutna je u oko 17% pacijenta.<sup>[49,50]</sup> Riči-Kenijeva (Riche-Cannieu) anastomoza je grana između rekurentne grane n.medianusa i duboke grane n.ulnarisa u dlanu. Prisutna je u oko 70% pacijenata.<sup>[51,52]</sup> Ovi aberantni putevi dozvoljavaju ponekad šaku bez deformiteta čak i ako postoji značajna nervna lezija. Kod ispitivanja je potrebno da se blokira ova uporedna inervacija (nervni blokovi koji su korisni za potvrdu Martin-Gruberove anastomoze i za mapiranje distalnih neuroma).

c) *Suplementarna akcija*. Mišić može imati sekundarnu aktivnost, koja nije normalno vidljiva, već se javlja samo kad je susedni mišić paralizovan. M.brachioradialis može da vrši fleksiju lakta kada su m.biceps brachii i m.brachialis paralisani.

d) *Trik pokreti* su pasivni pokreti, a opisao ih je Džons (Jones) 1919.godine. Postoje tri vrste trik pokreta:

- jaka kontrakcija normalnog mišića isteže paralizovani mišić tako da on naknadno vrši mali pokret (jaka fleksija ručja dovodi naknadno do male ekstenzije)
- kada se antagonist određenog mišića relaksira, onda paralizovani mišić zbog elastičnosti dovodi do malog pokreta (ekstenzija prstiju noge nastaje posle relaksacije fleksora)
- pasivni pokreti usled sile gravitacije (ekstenzija lakta kod paralize m.triceps brachii).

Dugotrajna mišićna paraliza dovodi do deformiteta i kontraktura. U ispad motorne funkcije spadaju i bolni grčevi na mišićima koji nisu kompletno paralisani. Zapažaju se i u miru i pri pokretima i vremenom slabe.

U kliničkoj upotrebi pri ocenjivanju motorne funkcije se često koristi Medical Research Council skala (MRC):

**M0**- bez kontrakcije

**M1**- kontrakcija proksimalnih mišića

**M2**- kontrakcija proksimalnih i distalnih mišića

**M3**- kontrakcija proksimalnih i distalnih mišića takvog stepena, da svi važni mišići imaju dovoljnu snagu da funkcionišu protiv gravitacije

**M4**- kao M3, ali su sinergistički i nezavisni pokreti mogući

**M5**- potpuni oporavak.

Motorna evaluacija treba da uključi testiranje obima pokreta, funkcionalnost i snagu mišića koje određeni nerv inervira. Svaki nerv treba testirati individualno koristeći izolovani pokret što je više moguće. <sup>[98]</sup>Radijalni nerv se testira ekstenzijom lakta, ručnog zgloba i prstiju. Ekstrinzična motorna funkcija n.medianusa se testira fleksijom kažiprsta, IP zgloba palca i ručnog zgloba. Intrinzična motorna funkcija n.medianusa se testira abdukcijom palca. Ekstrinzična motorna funkcija n.ulnarisa se testira fleksijom PIP zgloba malog prsta i ulnarnom fleksijom ručja. Intrinzična motorna funkcija n.ulnarisa se

testira abdukcijom i addukcijom opruženih prstiju. Sve pokrete testirati na obe ruke poredeći opseg pokreta i snagu.

Neurološkim čekićem se testiraju refleksi: biceps C5-6; triceps C7; ECU C8; BR C6-5.

Postoje i specijalni testovi:

- Fromentov znak se javlja kod ispada funkcije m.adductor pollicisa. Pacijent treba da uhvati list hartije između palca i kažiprsta, a tada dolazi do fleksije u IP zglobu palca. Znak govori o ulnarnoj paralizi i posledica je overpulla m.flexor pollicis longusa uz slabost intrinzičke muskulature za ekstenziju IP palca i fleksiju MCP zglobova.

- Mumentalero (Moumenthaler) znak se javlja kod ispada funkcije grane n.ulnarisa. Test se izvodi tako što uz otpor pokušavamo abdukciju malog prsta, pri čemu ne dolazi do nabiranja kože ultarne ivice šake distalno od hipotenara. Ovo govori o ispadu m.palmaris brevis.<sup>[111]</sup>

- Pinch sign, odnosno znak pincete je nemogućnost oblikovanja pincete između kažiprsta i palca kod lezije n.medianusa. Radi se o ispadu funkcije lumbrikalisa za II prst i m.opponens pollicisa.

Testiranje kapsule zglobova se radi sledećim načinima:

a. pasivna nestabilnost volarne ploče i kolateralnih ligamenata

b. test zatezanja intrinzičke muskulature (Banelov test)

- flektiramo MCP, relaksiraju se intrinzici i dozvole fleksiju PIP zglobova

- ekstendiramo MCP, zategnu se intrinzici i PIP se teško flektira

c. intrinzič-intrinzič test istežanja (ekstenzija PIP pri čemu DIP ne može lako da se flektira jer se zateže Landsmeer ligament)

d. Quadriga efekat

- Verdand-Roman bojna kola pri čemu "uzde sva četiri konja" određuju sklad pokreta

- pad aktivnih pokreta neozleđenog prsta je obično mišićnog porekla uz ozledu susednog prsta sa smanjenjem ekscurzije tetive, obično praćen bolovima.

### **1.8.2. SENZORNA FUNKCIJA**

Unutar zone anestezije (gubitak taktilnog senzibiliteta) koja ima oštru granicu, posebno u delovima sa visokom taktilnom diskriminacijom, postoji manja zona analgezije. Nekad granice ove zone mogu preći zone anestezije. Ove dve zone se nazivaju i autonomne zone. Između njih

se nalazi i granica zone za toplo i hladno, dok se zona proprioceptivnog senzibiliteta nalazi unutar zone analgezije.

U zoni senzornog gubitka, pacijent ima spontane senzacije (npr. mravinjanje) koje su najjače nekoliko nedelja posle povrede. Mogu postojati i bolne senzacije, najčešće kod parcijalnih lezija nerava.

U prva tri dana od povređivanja dolazi do suženja zone senzornog gubitka. Ovaj oporavak je rezultat akcije terminalnih vlakana susednog nepovređenog nerva koja su bila inhibirana pri povredi iz za sada nejasnih razloga. Vremenom dolazi do cirkumferentnog suženja zone anestezije i analgezije, tj. do njenog gubitka i pretvaranja u zonu subnormalnog senzibiliteta. Ovo nije regeneracija, jer se dešava mnogo ranije i napreduje cirkumferentno, a ne ka periferiji.

Senzorni oporavak posle povrede, prema Delonu, ima specifični raspored:

- senzibilitet za bol
- vibracioni senzibilitet za niske frekvence (30 Hz)
- mobilni senzibilitet za dodir
- senzibilitet za statički dodir
- vibracioni senzibilitet za visoke frekvence (256 Hz).<sup>[112]</sup>

Ovaj redosled je u vezi sa brzinom regeneracije i reinervacije senzornih receptora.

Pre testiranja pacijent mora biti prethodno pripremljen. Termin "test" treba izbegavati, jer on za pacijenta može ponekad značiti "proći" ili "pasti". Ocenjivanje izvesti na pacijentu oslobođenom bola, jer će bol nesumnjivo prikriti rezultate svakog senzitivnog ispitivanja. Pacijentove reakcije se beleže na prateću senzornu kartu (dijagram) ocenjivanja. U kliničkoj upotrebi pri ocenjivanju senzitivne funkcije često se koristi Medical Research Council skala (MRC):

**S0**- odsustvo senzibiliteta u autonomnoj zoni

**S1**- oporavak dubokog kutanog senzibiliteta za bol u autonomnoj zoni nerva

**S2**- povratak jednog stepena površnog kutanog senzibiliteta za bol i taktilnog senzibiliteta u autonomnoj zoni nerva

**S3**- oporavak površnog senzibiliteta za bol i taktilnog senzibiliteta u autonomnoj zoni, sa nestankom svakog prethodnog prekomernog odgovora

**S3+-** kao S3, ali i oporavak 2PD u autonomnoj zoni na 7-15 mm

#### S4- kompletni oporavak (2PD 2-6 mm).

Uvek treba ispitati prvo taktilni senzibilitet jer to zahteva najveću koncentraciju pacijenta.

Koriste se razni testovi:

1) *dodirom vate* se ispituje senzibilitet za lak dodir, a *glavicom čiode* senzibilitet za grub dodir

2) *test sakupljanja slučajno rasutih predmeta ili pick up test*. Ovaj test je uveo Moberg, a kvantifikovali su ga Omer i Verner (Werner).<sup>[113,114,115,116]</sup> Omer ga je označio kao glavni test senzibiliteta i totalne gnozijske. Prednost ovog testa je što kombinuje senzibilitet i senzorni input sa pokretom. Pacijent treba da devet predmeta različitog oblika i vezanih očiju prebaci za najkraće moguće vreme u određenu posudu. Omer je našao da je normalni rezultat između pet i osam sekundi za mlade odrasle muškarce, ali i zdrava ruka može biti kontrola za svakog testiranog pacijenta. Pri istraživanju hvata i podizanja objekata kod povrede digitalnih nerava predmeti su uspešno podizani ali je korišćena jača sila od one na zdravoj ruci *pick-up test (Moberg)* gde pacijent treba da devet predmeta različitog oblika i vezanih očiju prebaci za najkraće moguće vreme u određenu posudu (normalne vrednosti za odraslog muškarca su 5 do 8s ili se vrednosti porede sa zdravom rukom).<sup>[117]</sup>

3) *Porterov test* prepoznavanja slova

4) *Taktilna lokalizacija* (identifikacija mesta stimulusa, koja je neprecizna posle regeneracije, a posebno posle nervne suture zbog aksonalne konfuzije)

5) *bolni senzibilitet* se ispituje iglom u autonomnim zonama

- za n.radialis dorzalna strana prve interdigitalne komisure

- za n.medianus jagodica kažiprsta

- za n.ulnaris jagodica malog prsta

- za digitalne nerve rubna strana jagodice određenog prsta

6) *Osećaj za toplo i hladno* se ispituje epruvetama sa vodom određene temperature

7) *Test diskriminacije dve tačke (2PD)* se vrši na šaci, a normalne vrednosti su 2 mm kod dece i 4-6 mm kod odraslih, dok se vrednosti od preko 15 mm smatraju patološkim. Two-point discrimination test je opisan 1935.godine od strane Vebera (Weber). Treba ga upotrebiti samo kada je prisutna percepcija stalnog lakog dodira. On pokazuje najmanje rastojanje koje pacijent može da razlikuje kao dve tačke dodira.<sup>[118]</sup>

Moberg je pojednostavio test koristeći običnu spajalicu. Pacijent prvo treba da posmatra test. Treba primeniti deset odvojenih stimulusa. Prema Mobergu, sedam tačnih odgovora od deset su osnova za adekvatan test. <sup>[113]</sup>

Delon (Dellon) je uveo test diskriminacije dve tačke u pokretu u kome se stimulus pomera duž prsta (M2PD). On smatra da prvo treba ocenjivati ovaj test, pa tek onda statički test diskriminacije (S2PD), jer se stimulišu i brzo i sporo adaptirajuća vlakna.<sup>[119]</sup> Za ovaj test se koristi specijalni instrument, koji se zove disk-diskriminator (slika 31). Na njegovim ivicama nalaze se po dve čiode na različitim rastojanjima jedna od druge. Statički se test izvodi samo prislanjanjem diska na vrh prsta, a dinamički pomeranjem diska po jagodici prsta. Delon i Kalman (Kallman) su objavili da M2PD test najbolje korelira sa pacijentovom sposobnosti da identifikuje objekte, a statički 2PD test sa vremenom potrebnim da taj objekat bude identifikovan. <sup>[120]</sup> Threshold density (prag) se meri sa 2PD testom, a gustina inervacije sa monofilamentnim testom. S2PD se smatra odličnim ako je rezultat do 6 mm, a M2PD ako je rezultat do 3 mm. Neki smatraju da 2PD test nije do kraja standardizovan i stoga ne baš pouzdan ako bi se koristio kao jedini test za procenu oporavka taktilne gnozijske.<sup>[121]</sup> S druge strane, u radu Šutera nađeno je da 2PD test pouzdan test u evaluaciji oporavka nakon povrede perifernih nerava.<sup>[122]</sup>



Slika 31 -Izgled disk-diskriminatora koji služi za pregled senzibiliteta. Izvor:

<http://www.alimed.com/disk-criminator.html>

Test započeti sa razmakom od 10 mm, na svakoj poziciji ponoviti test tri puta. Od tri, bar dva odgovora moraju biti tačna. Razmak smanjivati po 1 mm. Kada se prvi put dobije ni jedan ili samo jedan tačan odgovor razmak smanjiti za još 1 mm i test ponoviti. Ukoliko su odgovori netačni, preći na sledeći test, a prethodnu vrednost zabeležiti kao rezultat za taj nerv. Pritisak spajalice je nešto manji nego što je potrebno da se pojavi bledilo kože. Tačke moraju da se dodiruju simultano (Tabela 4).

Tabela 4 - Beleženje rezultata pri izvođenju 2PD testa

\*u tabeli su prikazane normalne vrednosti

Palac		Kažiprst		Srednji prst		Domali prst		Mali prst	
R	U	R	U	R	U	R	U	R	U
4	4	6	5	4	4	5	15	15	15

8) *vibracioni senzibilitet* se ispituje zvučnom viljuškom kvalitativno ili vibrometrom kvantitativno prema određenim frekvencijama u inervacionoj zoni ovih nerava (30 i 256 Hz)

Ovo je dobra tehnika za ocenjivanje u veoma ranoj fazi oporavka. Veoma je korisna metoda i kod kompresivnih neuropatija (pre prvih subjektivnih tegoba javljaju se promene u vibracionom senzibilitetu). Bekeši (Békésy) audiometar je modifikovan tako da se može upotrebiti kao analizator vibrotaktilnog senzibiliteta šake za frekvence od 8 do 500 Hz. Promene u digitalnom vibrogramu se pojavljuju mnogo pre promena u 2PD testu i predstavljaju jednu od najpreciznijih metoda za ranu dijagnostiku sindroma karpalnog kanala.<sup>[123]</sup>

9) *senzibilitet za pritisak* se kvantitativno može izmeriti određivanjem kožnog praga osetljivosti na pritisak Semes-Vejnštejnovim (Semmes-Weinstein) monofilamentnim testom. To je instrument na principu poluge, gde je vrh jednog tanjeg kraka oslonjen na jagodicu prsta, a u zavisnosti od mesta gde ispitivač pridržava drugi kraj meri se težina pritiska na koži pacijenta (slika 32). Preteča ovog testa je Von Frejov (Von Frey) test pritiska uveden 1989.godine koji koristi seriju konjskih dlaka različite debljine i krutosti.<sup>[124]</sup> Danas su u upotrebi različita



monofilamentna vlakna poznate kalibracije. Povećava se pritisak monofilamenata dok pacijent ne registruje stimulus. Šaka je označena u sedam zona. Nalaz kod Semmes-Weinstein testa treba da bude sličan kao kod S2PD i M2PD testa. U radu Masi-Vestropa zaključeno je da ovaj test nije pouzdan kod zdravih osoba i ne detektuje različit nivo senzibiliteta koji postoji kod različitih osoba.<sup>[125]</sup>



Slika 32 -Izgled Semmes-Weinsteinovog monofilamentnog aparata za određivanje senzibiliteta na pritisak. Izvor: <http://www.medikalite.com.tr/html/116.html>

10) *test lokognozije* ili sposobnosti da se lokalizuje dodir, govori o integritetu perifernih terminalnih organa kao i o somatosenzornoj reprezentaciji površine tela u mozgu. U istraživanju Džeroš-Herolda i saradnika pokazano je da je to validni test taktilne prostorne diskriminacije i da ga treba uključiti u evaluaciju praćenja oporavka nakon povrede perifernih nerava.<sup>[126]</sup>

11) *Tinelov znak*. Pokazuje put rastućih aksona, ali nije pokazatelj kvalitativnog ili kvantitativnog oporavka. Dobar znak je smanjenje Tinela na mestu povrede i njegov porast distalno od povrede.

12) *Falenov (Phalen) znak* se javlja kod karpal tunel sindroma kada se beleži vreme pojave parestezija pri fleksiji ručnog zgloba.

13) *Bilićev znak kompresije* koji se takođe javlja kod karpal tunel sindroma.

Ni jedna metoda nije idealna i ne može se upotrebiti za svakog pacijenta. Kod sveže povrede može se upotrebiti vibracioni senzibilitet i ubod iglom. Kod praćenja oporavka minimum je 2PD i pick-up test.

Pokazatelj oporavka receptora je S2PD test koji pokazuje funkciju Merkelovih ćelija, M2PD test koji pokazuje oporavak Majnsnerovog (Meissner) korpuskula i pinprick test za bol koji pokazuje funkciju slobodnih nervnih završetaka.

Smatra se da postoje samo tri objektivna testa za ispitivanje senzibiliteta:

- triketohidrin hidrat znojni test (ninhidrinski)
- O' Riain-ov test smežuravanja kože u vodi<sup>[127]</sup>
- elektrofiziološki testovi<sup>[1]</sup>

Ni jedan od ova tri nije praktičan za inicijalnu primenu kod povrede, te se najčešće koriste oni koji se baziraju na pacijentovoj interpretaciji (subjektivni). Najčešće se u kliničkoj praksi koriste 2PD (statički i dinamički), Semmes-Weinstein monofilamentni test i test vibracija.<sup>[1]</sup>

Senzorna evaluacija se prati pojavom protektivnog senzibiliteta, 2PD testom i prikazom mape zona parestezije.<sup>[98]</sup> Radijalni nerv snabdeva dorzoradijalni aspekt šake i prvog interdigitalnog prostora. N.medianus inerviše palac, kažiprst i tenar, a n.ulnaris ulnarnu stranu šake i mali prst, kao i dorzoularni region šake.

Sumarno praćenje reinervacije se ispituje SW monofilamentnim testom i manuelnim mišićnim testovima, taktilna gnozija 2PD testom i testom identifikacije objekta, integralne funkcije Solermanovim (Sollerman) testom hvata i merenjem jačine stiska Jamarovim dinamometrom, a intenzitet bola i diskomfora skalom za intoleranciju hladnoće i hipersenzitivnosti.<sup>[128]</sup>

### **1.8.3. VEGETATIVNA FUNKCIJA**

Važne su dve funkcije autonomnih vlakana: sekrecija znoja i vazomotorna i nutritivna kontrola.

#### **1.8.3.1. SUDOMOTORNA PARALIZA**

Gutman (Guttmann) je 1933.godine ustanovio, da u slučaju prekida nerva u zoni njegove inervacije nema znojenja, dok je u prelaznoj zoni ono smanjeno. Granica zone anhidroze odgovara zoni anestezije. Pojava znojenja je jedan od inicijalnih pokazatelja oporavka nervne funkcije.<sup>[129]</sup>

Mogu se koristiti sledeći testovi:

#### *1. Tehnike bojenja*

a) skrobom i jodom kao ninhidrinski test (test otiska), a govori o funkciji simpatikusa, vraća se kasno i tesno je vezan za oporavak 2PD testa i prethodi mu<sup>[130]</sup>

b) Minorov test stavljanja jodid-alkohol-ricinusovog ulja na kožu koja se normalno znoji, gde dolazi do prebojavanja u ljubičastu boju

c) Gutmanov test ili quinazarin test gde se napraši crveni puder i potom vrši zagrevanje 15-45 min, pa se u normalnim zonama koža preboji purpurnom bojom<sup>[129]</sup>

d) Mobergov ninhidrinski test gde bezbojna supstanca postaje ljubičasta pod dejstvom organskih materija u znoju

e) metoda Sakurai i Montanja (Sakurai i Montagna) gde se papir impregnira sa 5% bromfenol plavim, potom natopi u aceton i osuši, a u dodiru sa znojem ovaj papir pokazuje plave mrlje na žutoj pozadini<sup>[131]</sup>

f) bojenje taninskom kiselinom gde se žuti prah nanese na kožu, a na normalnoj koži dobija braon boju

2. *Direktna opservacija znojenja* kroz sočivokoje uveličava 20 puta

3. *Merenje kožne provodljivosti*(kod suve kože je veći otpor prolasku struje)<sup>[132,111]</sup>

4. *Vilijamsov (Williams) imerzioni test* pokazuje da se denervisana koža jasno demarkira kada se šaka stavi u vodu jer se ne smežurava. O Rejn (O' Rain) je prvi pokazao da se denervisana koža prstiju ne smežurava kada je izložena vodi u dužem vremenskom periodu. Ovo zapažanje je korisno u dece. Preporučuje se imerzija u vodi prosečne temperature 40° C u trajanju od 30 minuta.<sup>[126,132]</sup>

5) *turnike test*

Naduva se turnike 10 do 15 minuta iznad sistolnog pritiska, a zatim pusti što vodi hiperemiji i znojenju samo kod normalno inervisane kože.

### **1.8.3.2. VAZOMOTORNI I NUTRITIVNI POREMEĆAJI**

Ove promene postoje kod povrede n.medianusa, n.ulnarisa, n.tibialisa i plexus brachialisa. To su:

a) *Promene temperature*. Odmah posle povrede, koža postaje topla, meka, glatka. Posle nekoliko nedelja nastupa hladna faza i to na šaci za tri nedelje, a kod povrede n.ischiadicusa posle nekoliko meseci. Osećaj hladnoće se kod povrede n.medianusa čeće javlja nego kod povrede n.ulnarisa, a uvek zahvata celu šaku. U radu Jaiša i saradnika ispitivana je vrednost

termometrijske dijagnostike povrede perifernih nerava. Korišćene su tračice impregnirane termotropnim tečnim kristalima. One su prislanjane na zahvaćene i nezahvaćene segmente obe šake. Nađeno je da u slučajevima gde je postojala rana, ali bez povrede perifernog nerva, dolazilo je do promene temperature između leve i desne šake, ali ne i između kožnih zona iste ruke. Stoga, da bi se detektovala povreda nervne lezije, moraju da se prate promene temperature kože u raznim zonama iste šake. Oni naglašavaju da je ovo novi, primenjivi i objektivni metod za dijagnozu povrede perifernih nerava i da može smanjiti broj nepotrebnih hirurških eksploracija.<sup>[134]</sup>

b) *Promene boje kože.* Obično postoji crvenilo ili češće mrljičasta cijanoza.

c) *Promene građe kože.* Koža postaje tanka, perutava, glatka, notki suvi i krti sa poprečnim brazdama.

d) *Ulceracije* se javljaju posle minimalne traume.

e) *Edem* na ruci nastaje posle povrede brahijalnog plexusa, a na nozi posle povrede n.ischiadicusa.<sup>[132]</sup>

#### **1.8.4. VASKULARNI TESTOVI**

1) *Dopler pregled* je ultrazvučni detektor protoka kroz arterije i vene

2) *Pletizmografija* je volumetrijska analiza pulsog protoka. Ona meri volumen pomaka protoka pulsa. Neki smatraju da je to trenutno najvredniji metod neinvazivnog monitoringa. On ocenjuje simpatički nervni sistem. Merenje volumena pulsa je direktno zavisno od Marcain bloka perifernog nerva. Ovo uspešno uklanja simpatičku aktivnost i dozvoljava krvnim sudovima da reaguju. Smatra se da je ovo jasni primer korelacije nervnog i vaskularnog sistema. Daje se digitalni blok 0,5% Marcainom i meri se volumen pulsa pre i posle bloka. Normalno treba da pokazuje povećanu perfuziju nakon bloka.<sup>[135]</sup>

Posmatraju se i boja, temperatura, trofika, pulsevi, izvodi Alenov (Allen) test i test stresa hladnoćom kod Rejnovog (Raynaud) sindroma

#### **1.8.5. KLINIČKA TABLICA**

Različiti autori koriste različite metode u preoperativnoj dijagnostici i postoperativnom praćenju rezultata kod povreda perifernih nerava gornjeg ekstremiteta. (Tabela 5)

Tabela 5–Dijagnostičke metode različitih autora

Autor	Testovi
<p>Vong (Wong) <sup>[136]</sup>  praćenje reinervacije  posle suture  n.medianusa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-MCR skala za motorno testiranje</li> <li>- bol pomoću vizuelne analogne skale i pinprick testa</li> <li>- motorno i senzitivno testiranje pomoću Delonove modifikacije Mobergovog pick-up testa i Mobergovog testa prepoznavanja</li> </ul>
<p>Omer<sup>[114,115,135]</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Von Freyova lokalizacija od lakog dodira do dubokog pritiska, Semmes-Weinstein pressure aesthesiometar (kalibrirani najlonski monofilamenti)</li> <li>- Weberov laki dodir sa 2PD (eye caliper sa tupim vrhovima ili Boley gauge)</li> <li>- Tinelov perkusioni znak (najbolje zvučnom viljuškom put proksimalno)</li> <li>- Cobalt-Chlorid gross test znojenja</li> <li>- elektrotestovi</li> <li>- voljna mišićna kontrakcija po Highet-ovoj skali sa merenjem opsega pokreta</li> <li>- gross hand grip (u kg)</li> <li>- tip i key finger pinch (u kg)</li> <li>- Seddonov test prepoznavanja objekta</li> <li>- Mobergov vremenski pick-up test<sup>[115]</sup></li> </ul> <p>Lista testova koja se ređe primenjuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jodni test znojenja</li> <li>- Test nervne brzine sprovođenja</li> <li>- Direktna električna stimulacija nerva i beleženje evociranih potencijala tokom operacije</li> <li>- Cervikalna mijelografija</li> <li>- Blok anestezija perifernih nerava</li> <li>- Hemijski centralni simpatetički nervni blok</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Periferni perineuralni infuzioni nervni blok</li><li>- Arteriografija</li><li>- Test pisanja prstom</li><li>- Funkcionalni test hvata šakom glatkih drvenih cilindara</li><li>- Osetljivost na toplo i hladno</li><li>- Određivanje volumena ekstremiteta potapanjem u vodu određene zapremine</li></ul>
--	--

Omer smatra da možemo smatrati da je došlo do oporavka senzibiliteta kada pacijent može da lokalizuje pritisak od 3,84 mg ili manje bez bolne hiperreakcije, a vreme koje je prošlo od povrede do tog momenta se smatra vremenom potrebnim za oporavak. Dobrim kliničkim oporavkom preciznog senzibiliteta može se smatrati pacijentova sposobnost da u testu 2PD razlikuje dva dodira od 20 mm ili manje.

Metode se razlikuju i zavise od vrste povrede i nisu sve primenjive za svakog pacijenta.

## **1.9. ELEKTRODIJAGNOSTIKA POVREDE PERIFERNIH NERAVA**

Ova metoda se bazira na specifičnoj osobini nerava i mišića, kao što je nadražljivost. Ona je korisna metoda u evaluaciji pacijenata sa povredom nerava. Retko je neophodna u inicijalnoj dijagnozi, ali svoju primenu nalazi u praćenju nakon reparacije, a posebno kod nervnih lezija u kontinuitetu. Danas su u upotrebi sledeće metode: klasična elektrodijagnostika, hronaksometrija, elektromiografija, elektroneurografija, refleksološka ispitivanja, somatosenzorni evocirani potencijali i kriva intenzitet–vreme kao i intraoperativna nervna stimulacija.<sup>[137]</sup>

### **1.9.1. KLASIČNA ELEKTRODIJAGNOSTIKA**

Podrazumeva ispitivanje nadražljivosti nerava i mišića impulsima faradske i galvanske struje, pri čemu se dobija ili ne dobija odgovor mišića u vidu kontrakcije. Stimulišu se motorne tačke. Metoda je validna u proceni težine oštećenja nerva i u pogledu prognoze.

### **1.9.2. HRONAKSIMETRIJA**

Hronaksija je najkraće vreme potrebno da se intenzitetom dvostruke reobaze dobije mišićna kontrakcija u nivou praga. Reobaza je najmanji intenzitet električne draži koji je potreban da bi se dobila minimalna mišićna kontrakcija. Veće odstupanje od normalnih vrednosti hronaksije govori u prilog većeg oštećenja nerva.

### **1.9.3. ELEKTROMIONEUROGRAFIJA**

Elektromiografija je metoda kojom se registruju akcioni potencijali motornih jedinica u toku aktivne mišićne kontrakcije. (slika 33) Ona se izvodi ubodom igle u odgovarajući mišić uz beleženje električne aktivnosti. Mišić u miru pokazuje električnu tišinu. Normalni mišić na ubod igle reaguje kratkom oštrom insercionom aktivnošću uz brz povratak u električnu tišinu.

Abnormalna inserciona aktivnost se viđa kod denervisanog mišića ili mišića u reinervaciji. Spontana depolarizaciona aktivnost u denervisanom mišiću produkuje fibrilacijski potencijal i pozitivne oštre talase. Tokom aktivne mišićne kontrakcije, ukoliko paraliza nije potpuna, registruju se akcioni mišićni potencijali. Odstupanja idu od potpunog odsustva potencijala, preko redukovanih inervacionih uzoraka (trasa), do punog uzorka. Stimulacija motornog nerva daje M odgovor. Promene u amplitudi M talasa se javljaju kod neuropatija i može biti korisna u određivanju denervisanog mišića ili toku oporavka.<sup>[1]</sup> Mišić distalno od mesta povrede može da pokazuje normalne vrednosti nekoliko dana nakon povrede, dok se

Valerova degeneracija ne propagira dovoljno da bi mišić postao denervisan i da se pojave fibrilacije. Ovo obično zahteva 14-21 dan, te je najbolje ispitivanje raditi nakon tri do četiri nedelje od povrede. Denervisani mišić pokazuje pozitivne oštre talase i fibrilaciju.<sup>[98]</sup>

Elektroneurografija je merenje i ispitivanje brzine provodljivosti duž motornih i senzitivnih nerava. Studije nervne kondukcije obezbeđuju merenje brzine kojom nerv nosi informaciju duž poznate distance. Vreme koje prođe od stimulacije do momenta beleženja odgovora naziva se period latencije. Izračunate su normalne vrednosti brzine sprovođenja i vremena latence za svaki nerv i za svaku lokalizaciju. Perkutano se stimulišu mišić i senzitivna vlakna. Ovo rezultuje složenim motornim akcionim potencijalima ili senzornim akcionim potencijalima. Distalni deo presečenog nerva rezultuje padom ove aktivnosti oko sedam do devet dana od povrede. Ovaj test pomaže i u otkrivanju kompletnih ili parcijalnih blokova u sprovođenju.



Slika 33- Merenje motorne brzine sprovođenja. Izvor: Kabinet za EMNG Urgentnog centra Kliničkog Centra Srbije. (Ljubaznošću Dr M.Pavićević)

#### **1.9.4. REFLEKSOLOŠKA ISPITIVANJA**

Ova ispitivanja podrazumevaju registrovanje kasnih odgovora (F talas i H talas).



### 1.9.5. SOMATOLENZORNI EVOCIRANI POTENCIJALI

Metoda se sastoji u registrovanju potencijala veoma malih amplituda, reda veličine nekoliko mV, pomoću perkutanih elektroda preko kože pogravnine ili kičmenog stuba, a u toku stimulacije perifernih nerava. Ispituju se n.medianus i n.peroneus.

Elektrodijagnostičke studije treba započeti nakon 14 dana od povrede (klasična elektrodijagnostika i EMNG), a zatim EMNG ponavljati periodično da bi se pratio tok kliničkog oporavka.

### 1.9.6. VREMENSKI RASPORED POJAVE PROMENA I ODREĐIVANJE STEPENA POVREDE

#### *1. Složeni motorni akcioni potencijali*

*Neuropraksija:* Kod čiste neuropraksije složeni mišićni akcioni potencijali (CMAP) se menjaju odmah nakon povrede, kada se stimuliše iznad i ispod mesta lezije. Kada se beleže iz distalnih mišića i stimuliše distalno od mesta povrede, CMAP su normalni jer nema aksonskog gubitka i Valerove degeneracije. Ako se stimulacija pomeri proksimalno od lezije, pojaviće se manje izostajanje CMAP, jer postoji blok u sprovođenju nekih ili svih vlakana. Treba zapamtiti da amplituda normalno opada sa povećanjem distance između mesta stimulacije i mesta beleženja.

Postoje rasprave o tome koliki pad amplitude je dovoljan da pokaže blok sprovodljivosti. Ako je amplituda opala za 20% na distanci od 25 cm ili manje, jasno je da se radi o abnormalnom nalazu. Manje promene na manjoj distanci ne mogu sa sigurnošću da se označe kao patološke. Pored bloka u sprovođenju, parcijalne lezije takođe pokazuju usporavanje sprovođenja preko mesta lezije. Ovo usporavanje može biti posledica gubitka brzo sprovodljivih vlakana ili demijelinizacije preostalih vlakana. Sve ove promene CMAP postoje dok se oporavak ne dogodi, obično nekoliko meseci nakon povrede. Najbitnije, CMAP nikada ne pokazuje smanjenje amplitude kod čiste neuropraksije, jer nema gubitka aksona niti Valerove degeneracije i distalni nervni segment ostaje normalno ekscitabilan.<sup>[138]</sup>

*Aksonotmeza i neurotmeza:* Elektrodijagnostički kompletna aksonotmeza (Sanderlendov stepen II, III i IV) i kompletna neurotmeza izgledaju isto, jer razlika između ovih tipova lezija leži u integritetu struktura koje nemaju elektrofiziološke aktivnosti.<sup>[104]</sup> Odmah nakon aksonotmeze CMAP nekoliko dana izgledaju isto kao kod neuropraksije. Nervni segment

distalno od mesta povrede ostaje ekscitabilan i pokazuje normalnu brzinu sprovođenja, dok stimulacija proksimalnog segmenta pokazuje odsustvo ili smanjenje odgovora distalnog mišića. Zato se u ovoj ranoj fazi može pobrkati sa neuropraksijom dok ne dođe do Valerove degeneracije svih vlakana, a to je za otprilike devet dana. Kako napreduje Valerova degeneracija, amplituda CMAP pada. Ovo počinje oko trećeg dana i završava se do devetog dana. Transmisija preko neuromuskularnog spoja propada pre nervne ekscitabilnosti. Zato će devetog dana nalaz da bude sasvim drugačiji. Nema odgovora ni iznad ni ispod lezije. Parcijalna aksonska lezija će dati male amplitude motornih odgovora, što je vrlo grubo proporcionalno sa brojem preživelih aksona. Upotrebiti amplitudu da bi se odredio procenat preostalih aksona je pouzdano, samo rano nakon povrede, pre nego što počne formiranje aksonskih pupoljaka.

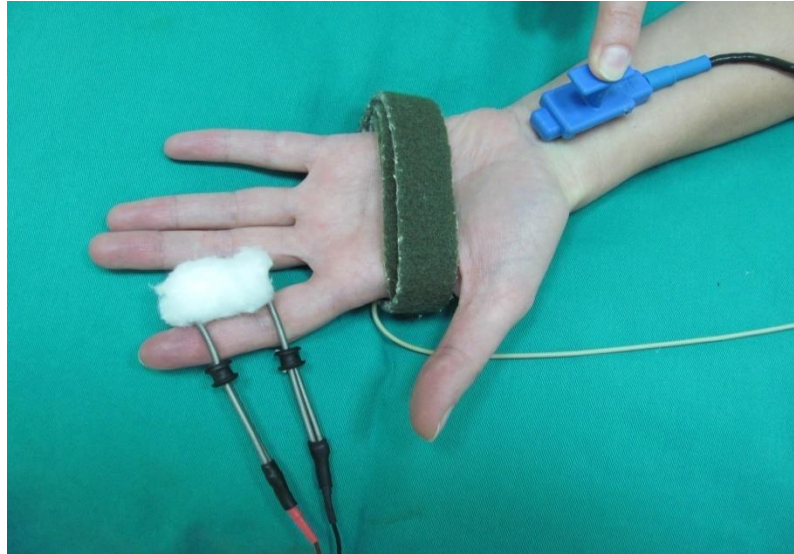
*Mešane lezije:* Kombinovane lezije predstavljaju izazov. Treba pažljivo pregledati amplitude CMAP nastale nakon stimulacije iznad i ispod lezije i porediti ih sa amplitudama nastalim distalnom stimulacijom dobijenom na drugoj strani. Procenat aksonskog gubitka se određuje poređenjem distalnih amplituda dobijenih na obe strane. Tako, ako se dobije 1mV proksimalnom stimulacijom, a 2mV distalnom, a 10mV distalnom stimulacijom kontralateralne strane, verovatno možemo reći da je izgubljeno oko 80% aksona, a da je preostalih 20% izmenjeno neuropraksijom na mestu povrede. Ova analiza je od najveće koristi u ranoj fazi pre reinervacije putem aksonalnog rasta.

## ***2. Složeni senzorni akcioni potencijali***

*Neuropraksija:* Senzorni akcioni potencijali (SNAP) i složeni nervni akcioni potencijali (CNAP) pokazuju slične promene kao i CMAP posle fokalne nervne lezije. Kod neuropraksije postoji fokalni blok u sprovođenju na mestu lezije sa očuvanim distalnim amplitudama. Kriterijum da bi se moglo govoriti o bloku sprovođenja senzitivnih nervnih vlakana je različit od onog kod CMAP. Kada se beleže akcioni potencijali nerva, postoji normalno smanjenje amplitude sa povećanjem rastojanja između stimulišuće i registrujuće elektrode usled temporalne disperzije i faze poništenja. Amplituda pada za 50-70% na distanci od 25 cm i teško je reći šta je abnormalno. Usporenje takođe može da prati blok u sprovođenju kao i kod CMAP. Odgovor koji se dobija stimulacijom i beleženjem, distalno je normalan kod čiste neuropraksije.

*Aksonotmeza i neurotmeza:* Odmah nakon aksonotmeze SNAP izgleda isto kao i kod neuropraksije. Nervni segment distalno od povrede ostaje ekscitabilan i pokazuje normalnu sprovodljivost dok proksimalni segment ne pokazuje odgovor ili je on vrlo mali. Stoga se

neuropraksija i aksonotmeza ne mogu razlikovati dok se ne dogodi Valerova degeneracija svih senzitivnih vlakana, a to je obično 11 dana nakon povrede. Potrebno je duže vreme za senzorne nerve da pokažu smanjenje amplitude, nego za motorne, odnosno 11 dana naspram devet dana, zato što ranije propada sprovođenje kroz neuromišićnu spojnicu (slika 34).



Slika 34- Određivanje senzitivne brzine sprovođenja. Izvor: Kabinet za EMNG Urgentnog centra Kliničkog Centra Srbije (Ljubaznošću Dr M.Pavićević)

### ***3. Elektromiografija***

*Neuropraksija*: EMG iglom kod čiste neuropraksije pokazuje neurogene promene pokazujući sporne abnormalnosti pri spontanoj aktivnosti (slika 35). Postoje neslaganja da li se nakon čiste neuropraksije registruju fibrilacioni potencijali. U jednoj studiji na majmunima ovakve promene nisu nađene. S druge strane, u studijama na pacovima fibrilacije se dešavaju u blokiranim, ali nedenervisanim mišićnim vlaknima. Mali je broj podataka na ljudima, ali je teško reći da li se desio gubitak nekog aksona, jer studije brzine nervne sprovodljivosti nisu senzitivne za detekciju minimalnog aksonskog gubitka. EMG je mnogo senzitivniji za detekciju gubitka motornih aksona, nego studije brzine nervne sprovodljivosti. Kod kompletnog bloka sprovodljivosti neće biti motornih akcionih potencijala na EMG-u. Kod nekompletne neuropraksije postojaće smanjivanje broja motornih jedinica akcionog potencijala mnogo brže nego normalno. Ove promene nisu specifične za neuropraksiju ili za gubitak aksona. Pošto kod

neuropraksije nema gubitka aksona, pa time ni prorastanja novih aksona, nema promena u MUAP morfologiji (trajanje, amplituda i faznost) u bilo kom vremenu nakon povrede.

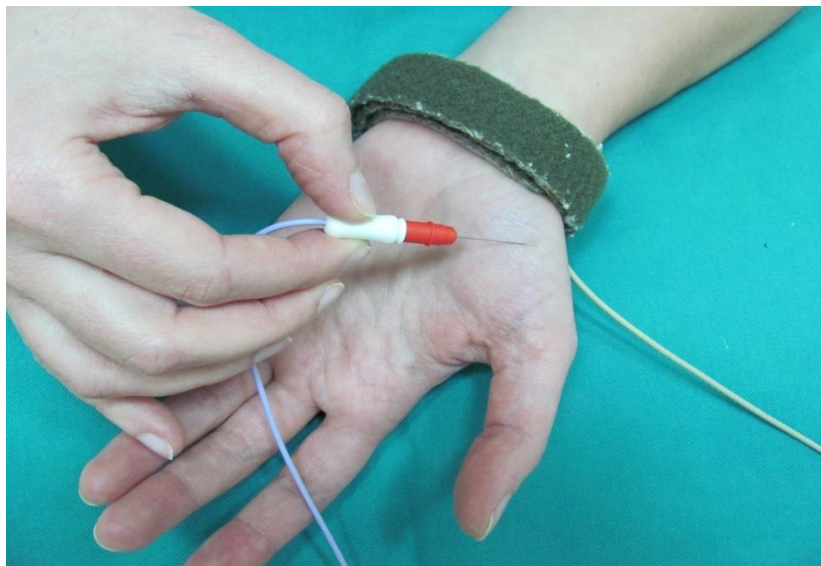
*Aksonotmeza i neurotmeza:* Nakon gubitka aksona, EMG pokazuje potencijalne fibrilacije i pozitivne oštre talase. Vreme između povrede i pojave fibrilacionih potencijala će zavisiti od dužine distalnog okrajka nerva. Kada je lezija distalno, potrebno je samo 10-14 dana da se pojave fibrilacije. Kod proksimalne lezije potrebno je oko 21-30 dana. Stoga ispitivač mora da zna tačno vreme povrede, tako da ne procenjuje težinu povrede suviše rano, niti da pojavu fibrilacija progalsi za pogoršanje inicijalne povrede.

Fibrilacija i gustina pozitivnih oštrih talasa se gradiira skalom od jedan do četiri. Što je broj veći nalaz je gori. Evaluacija amplitude CMAP je neophodna pre donošenja odluke da li se radi o kompletnom ili nekompletnom gubitku aksona. Veličina potencijala fibrilacije se s vremenom smanjuje. Krafft je našao da su potencijali inicijalnih fibrilacija u prvih nekoliko meseci od povrede nekoliko stotina mV. <sup>[137]</sup> Kod lezije koja je stara preko godinu dana neće iznositi više od 100  $\mu$ V. Smanjiće se i broj fibrilacija kako napreduje reinervacija, ali ovaj nalaz, nažalost, nema kliničku primenu iz dva razloga. Prvo, nemamo preciznu skalu kvantitativnog merenja fibrilacione gustine, te poređenje nije moguće. Drugo, čak i kod kompletne lezije gustina fibrilacija će eventualno da se smanji jer mišići postaju fibrotični te opada broj vitalnih mišićnih vlakana, pa smanjenje broja fibrilacija ne pokazuje oporavak, već pre mišićnu fibrozu. Fibrilacije mogu da se pojave i nakon direktne povrede mišića.

Nađeno je da se nakon biopsije mišića javljaju perzistentni fibrilacioni potencijali nakon šest do sedam dana i da traju i do 11 meseci. <sup>[140]</sup> Kod pacijenata sa multiplom traumom povrede mišića mogu da ometaju ovu dijagnostiku. Ako postoje preživeli aksoni nakon inkompletne povrede, preostali MUAP je inicijalno normalne morfologije, ali pokazuje smanjenje. Aksonalno prorastanje se možda manifestuje promenama morfologije postojećih motornih jedinica. Poveća će se amplituda, trajanje je duže, a procenat polifaznih MUAP se povećava po površini motorne jedinice. Ovaj proces se dešava ubrzo nakon povrede.

Kod kompletnih lezija, jedini mogući mehanizam oporavka je aksonalno prorastanje. Rani EMG nalaz kod ovih slučajeva pokazuje male, polifazne, često nestabilne potencijale motornih jedinica koje su se ranije zvali nascent potencijali. Ovaj nalaz govori o najranijim znacima reinervacije i prethode kliničkom znaku voljnog pokreta. Ostali mišići mogu reagovati i dati grešku u rezultatu jer imaju očuvanu inervaciju.

*Mešane lezije:* Kada postoji lezija sa gubitkom aksona i sa blokom u sprovođenju, EMG može pogrešno da se protumači ako se razmatra izolovano. Na primer, ako je kod povrede došlo do destrukcije 50% vlakana, a ostalih 50% vlakana pokazuje blok u sprovođenju, EMG će pokazati 4+ fibrilacione potencijale bez voljnih MUAP. Tada je potrebno pažljivo pogledati testove motorne brzine sporovodljivosti da bi se odlučilo da li je lezija više neuropraksija ili više aksonotmeza. Važno je da se izražene fibrilacije u odsustvu voljnih MUAP ne shvate kao znaci kompletne denervacije.



Slika 35- Elektromiografija. Izvor: Kabinet za EMNG Urgentnog centra Kliničkog Centra Srbije (Ljubaznošću Dr M.Pavićević)

### **1.9.7. LOKALIZACIJA MESTA NERVNE LEZIJE**

Ponekad je ova lokalizacija teška zbog različitih mogućih grešaka pri interpretaciji rezultata. Lokalizacija se obično radi pomoću dve metode: 1) određivanja fokalnog usporavanja ili bloka sprovođenja pri studijama nervne sprovodljivosti ili 2) proučavajući oblike denervacije dobijenih EMG-om.

Da bi se usporavanje ili blok u sprovođenju mogao videti, mora da postoji fokalna demijelinizacija ili ishemija, ili lezija mora da je toliko akutna da se degeneracija distalnog dela još nije dogodila. Na ovaj način se parcijalne ili kompletne neuropraksije mogu dobro lokalizovati putem studija motorne sprovodljivosti kao i veoma akutne aksonalne lezije. Kod

čistih aksonotmeza ili neurotmeza, teže je ako ne i nemoguće lokalizovati leziju pomoću brzina sprovodljivosti. U takvim slučajevima postojaće umereno i difuzno usporenje duž celog nerva usled gubitka najbržih vlakana ili neće biti odgovora uopšte. Sprovodljivost preko mesta lezije neće biti sporija od one duž ostalih segmenata. Ako prođe dovoljno vremena da se dogodi Valerova degeneracija (najmanje devet dana za motorna vlakna i 11 dana za senzitivna) neće biti promene amplitude na mestu prolaska impulsa preko mesta lezije. Znači da čista aksonska lezija ne može da se dobro lokalizuje samo na osnovu studija motorne brzine sprovodljivosti.

Postoje neki slučajevi gde se mogu postaviti indirektni zaključci o lokalizaciji čiste aksonalne lezije. Na primer, ako je motorni odgovor n.ulnarisa veoma mali ili ga nema, a motorni odgovor n.medianusa normalan, to upućuje pre na ulnarnu neuropatiju nego na leziju donjih grana brahijalnog plexusa. Međutim, mesto patologije duž toka ulnarnog nerva se ne može odrediti.

Drugi indirektni dokaz se može izvesti na osnovu senzorne nervne sprovodljivosti. Lezija koja je proksimalno od dorzalnih ganglijskih korenova, odnosno preganglijska lezija (proksimalni koren, cauda equina, kičmena moždina), imaju normalne amplitude akcionih potencijala čak i u slučajevima smanjenog ili odsutnog senzibiliteta. Ovo je posebno loš prognostički znak kada se vidi kod moguće avulzije korena. S druge strane, lezija koja se desila distalno od dorzalnog korenskog ganglionu ima male ili nema SNAP. Na taj način SNAP može biti koristan u diferentovanju korenskih lezija u odnosu na lezije brahijalnog plexusa ili druge postganglionarne lezije. Ograničenje, posebno kod parcijalnih lezija, je da se široki raspon raznih SNAP može videti kod zdravih osoba. Mešane pre i postganglionarne lezije su takođe teške za interpretaciju.

Drugi elektrodijagnostički metod određivanja mesta lezije je EMG. Ako se zna redosled grananja kod različitih mišićnih ispitivanja, može da se odredi mesto lezije između grana koje su najdistalnije kod normalnih mišića i najproksimalnijih grana prvog abnormalnog mišića. Postoje brojni problemi kod ovog pristupa.

Prvo, grane za inervaciju mišića nisu identične kod svih osoba. Postoji velika varijabilnost inervacija te se lezija može pogrešno protumačiti.

Drugo, problem povrede mišića i nalaza pri EMG mogu voditi u grešku. Direktna povreda mišića može dati pozitivne oštre talase i fibrilaciju mesecima nakon povrede. Ovo remeti određivanje mesta lezije. Na primer, u slučaju preloma humerusa i paralize n.radialisa,

m.triceps brachii neretko demonstrira potencijale fibrilacije usled direktne povrede mišića. To može voditi pogrešnom određivanju mesta nervne lezije u aksili ili više, pre nego na nivou radijalnog žljeba.

Treće, problem parcijalnih lezija može da predstavlja problem kada se određuju distalnija mesta lezije. Kod parcijalne lezije n.ulnarisa na nivou lakta često je pošteđena inervacija mišića podlaktice. Ovo je najverovatnije posledica očuvanosti fascikulusa koji učestvuju u inervaciji FDP i FCU zbog njihove relativno zaštićene pozicije. Ovo može navesti da se pomisli da je lezija locirana distalnije, na nivou ručnog zgloba. Slično, lezija koja zahvata n.medianus na nivou nadlaktice može pogrešno da se protumači, jer se promene nađu samo u inervacionom području n.interosseus anteriora. Mora se uvek uzeti u obzir intraneuralna topografija kada se donosi odluka na bazi inervacionog grananja.

### **1.9.8. ELEKTRODIJAGNOSTIČKA EVALUACIJA PROGNOZE**

Određujući patofiziologiju nervne povrede možemo predvideti i prognozu. One povrede koje su kompletno ili većim delom neuropraksija, imaju dobru prognozu za oporavak unutar nekoliko meseci (obično do tri meseca). Povlačenje ishemije i remijelinizacija se obično do tada završe.

Mešane povrede imaju dve ili više faza oporavka. Neuropraksija se oporavlja brzo, a hipertrofija mišićnih vlakana može dati dodatni oporavak, ali se aksonalna komponenta oporavlja sporije jer zavisi od aksonalnog prorastanja preko mesta lezije. Pacijenti obično iskuse brzi parcijalni, ali inkompletni oporavak, kome sledi sporiji puni oporavak. Senzitivni oporavak može značajno da kasni za motornim oporavkom.

Parcijalni aksonski gubitak predstavlja aksonotmezu i parcijalnu neurotmezu (parcijalna sekcija nerva). Kod aksonotmeze oporavak zavisi od prorastanja aksona i regeneracije. Postojeće jedan vid ranog oporavka za kojim sledi kasniji oporavak. Amplituda CMAP obezbeđuje određeni vodič za prognozu. Pokazano je da oni pacijenti koji imaju amplitudu CMAP 30% ili manje na jednoj ruci pokazuju odličan ishod, a oni sa amplitudom 10-30% imaju dobar ali nepotpun oporavak, dok oni sa amplitudom < 10% imaju loš ishod.<sup>[14]</sup>

Kompletna aksonotmeza i neurotmeza imaju najlošiju prognozu. Oporavak zavisi samo od aksonske regeneracije koja može i ne mora da se desi, zavisno od stepena oštećenja nerva. Kod mnogih slučajeva kompletnog aksonskog gubitka nije moguće znati stepen nervnog oštećenja, osim ako se ne uradi hirurška eksploracija, ili se traže znaci rane reinervacije nakon

lezije. Kao posledica toga, preporučuje se da se sačeka dva do četiri meseca i da se traže znaci reinervacije prethodno kompletno denervisanih mišića blizu mesta povrede. One lezije koje imaju neki spontani oporavak se obično mogu tretirati konzervativno jer teško da će hirurško lečenje poboljšati prirodni tok oporavka. U onim slučajevima gde nema znakova aksonalnog rasta, savetuje se hirurška eksploracija i reparacija (tabela 6).

Tabela 6–Određivanje stepena povrede nerva pomoću elektrodijagnostičkih procedura

	EMG		Nervna sprovodljivost Brzina nervne sprovodljivosti	
	Fibrilacije	Akcioni potencijal motorne jedinice	Senzitivna i motorna latenca	CMAP/SNAP
Normalno	Nema	Prisutni	Normalna	Normalni
Neuropraksija	Nema	Nema	Nema je na nivou lezije, normalna ispod ili iznad	Normalni ispod i iznad bloka sprovođenja
Aksonotmeza/neurotmeza	Prisutne	Nema	Odsutna	Odsutni
Inkompletna lezija	Prisutne	Smanjeni u zoni povrede	Normalna ili malo produžena	Redukovani



## 1.10. INDIKACIJE I VREME OPERATIVNOG LEČENJA

Odrediti optimalni način lečenja za pacijenta je složen zadatak koji zavisi od rezultata kompletnog uvida u samog pacijenta, kao i u njegovu povredu. Indikacije i vreme zavise pre svega od mehanizma povređivanja, a zatim od povređene nervne strukture. Pitanja koja se postavljaju kada se govori o nervnoj reparaciji obuhvataju dve oblasti: (1) kada raditi reparaciju i (2) koji tip reparacije upotrebiti. Primarna reparacija se razmatra unutar nekoliko dana od povrede, odložena primarna krajem prve nedelje, a sekundarna posle tog perioda. Hirurške opcije uključuju sledeće: end-to-end suturu, nervni graft, vaskularizovani nervni graft, nervni transfer i neke novije tehnike.

Gupta je pokušao da na pojednostavljeni način prikaže izbor operativnih procedura<sup>[98]</sup>, što je prikazano u tabeli 7:

Tabela 7-Selekcija operativne procedure

<b>Operacija</b>	<b>Krajevi mogu da se aproksimizuju</b>	<b>Vaskularizovano ležište</b>	<b>Mogućnost grafta</b>	<b>Proksimalni kraj intaktan</b>	<b>Distalni kraj intaktan</b>
<b>End-to-end</b>	Da	Da	Da	Da	Da
<b>Nervni graft</b>	Ne	Da	Da	Da	Da
<b>Vaskularizovani graft</b>	Ne	Ne	Da	Da	Da
<b>Tubus</b>	Ne	Ne	Ne	Da	Da
<b>Nervni transfer</b>	Ne	Ne	Ne	Ne	Da

Indikacije za operativno lečenja povreda perifernih nerava mogu se svrstati u četiri grupe:

1. zatvorene povrede, ako se ni posle tri meseca ne jave znaci oporavka
2. otvorene povrede sa jasnom transsekcijom nervnog stabla
3. bolni sindromi, čak i ako se ne očekuje oporavak funkcije posle operacije
4. progresivan funkcionalni deficit zbog razvoja ožiljka

### **1.10.1. INDIKACIJE ZA NEOPERATIVNO LEČENJE**

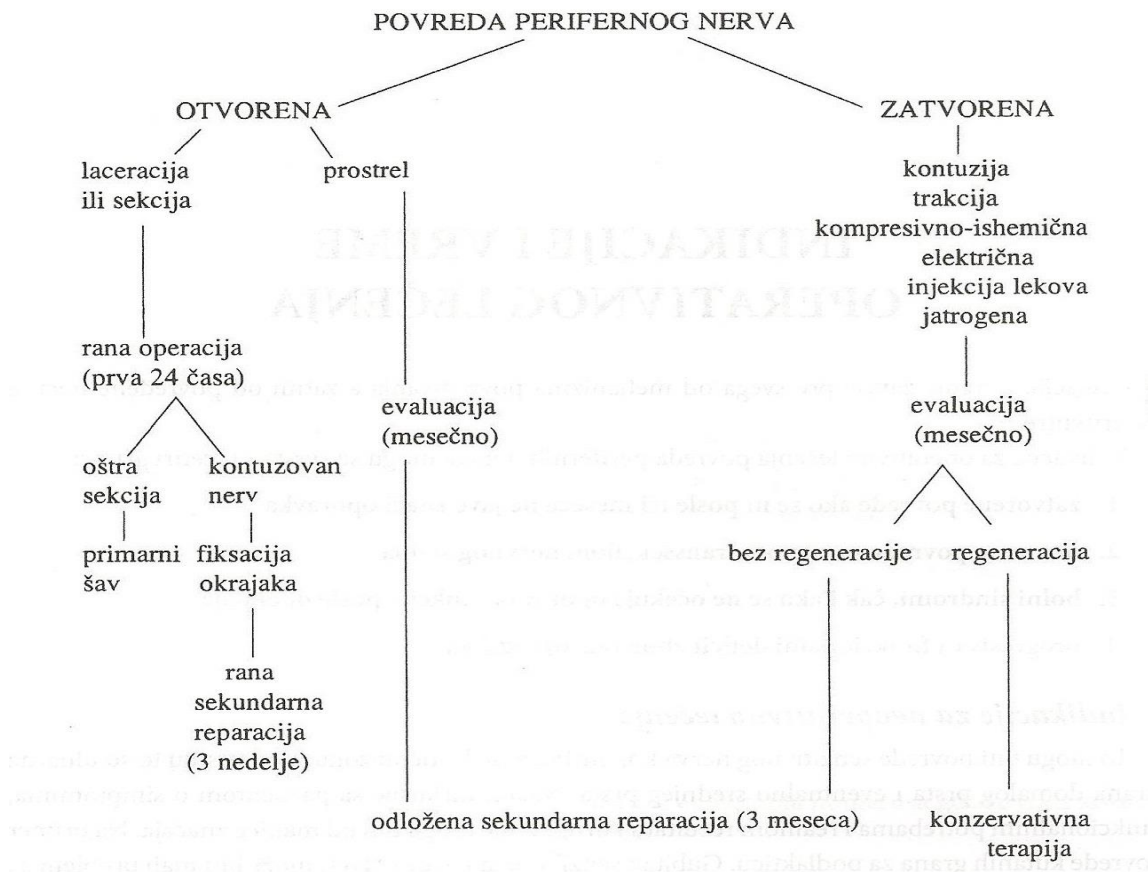
To mogu biti povrede senzitivnog nerva koji ne inerviše kritičnu zonu. Kod prstiju to su ulnarna strana domalog prsta i eventualno srednjeg prsta. Nakon diskusije sa pacijentom o simptomima, funkcionalnim potrebama i realnom rezultatu i druge zone mogu biti od manjeg značaja. Na primer, povrede kutanih grana za podlakticu. Gubitak senzibiliteta u jednoj zoni može biti mali problem za jednog pacijenta, a veliki za drugog (na primer povreda r. supeficialis n. radialis). Reparacija nerva može primarno biti indikovana da redukuje simptome koju su posledica neuroma, a oporavak senzibiliteta je sekundarni cilj. Ako je neoperativno lečenje metoda izbora za datog pacijenta i dati tip povrede, potrebna je terapija koja će da održava opseg pokreta i mišićni tonus. Ovo uključuje dve osnovne procedure: imobilizacija koja sprečava razvoj deformišućih kontraktura i masaže i vežbe da bi se održao opseg pokreta i poboljšala cirkulacija. [55]

### **1.10.2. KONTRAINDIKACIJE NERVNE SUTURE**

- teško opšte stanje (bolest ili povreda), posebno je bitan bilans albumina koji mora da bude za operaciju preko 25 g/l
- velika kontaminacija rane
- infekcija mekih tkiva
- teško oštećena ishrana tkiva (nekroza)
- nesaradnja pacijenta
- nerealna očekivanja pacijenta
- skeletna nestabilnost u toj regiji

### **1.10.3. VREME ZA OPERATIVNO LEČENJE**

Važni faktori su stanje rane, stanje pacijenta, postojanje udruženih povreda (Slika 36).



Slika 36 -Algoritam vremena operativnog lečenja povreda perifernih nerava. Izvor: Povrede i oboljenja perifernih nerava. Samardžić M, Antunović V, Grujičić D. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998.

Cilj hirurške nervne reparacije je da se obezbedi aksonalno prorastanje, odnosno da se suturom stvori „prorastajući tubus“. Ako ovoga nema, regeneracija nerva propada i formira se neurom.

#### **1.10.4. PRIMARNA NEURORAFIJA**

Indikovana je u prvih 6h do 12h ukoliko je povreda čista i naneta oštrim predmetom (nož, žilet, staklo). O primarnoj neurorafiji se može govoriti ako se ona izvede u prva 24h od povređivanja. Rana eksploracija ima niz prednosti: laka identifikacija nervnih okrajaka, minimalna retrakcija okrajaka što omogućava direktnu suturu i dobitak u vremenu potrebnom za regeneraciju.

Postoje i druge situacije koje zahtevaju ranu operaciju, kao što su vaskularne povrede, otok mekih tkiva sa kompresijom neurovaskularnih struktura, prisustvo stranih tela sa bolnim sindromom.

Većina autora se slaže da primarna neurorafija ima prednost nad sekundarnom.<sup>[142,143]</sup> Da bi smo se osigurali da ona stvarno bude uspešna i neometana tokom procesa reparacije, moraju da se ispune određeni kriterijumi. Bitno je stanje rane koja mora biti naneta oštrim predmetom, bez kraš komponente, i u njoj ne sme da ima nekrotičnog tkiva, niti znakova kontaminacije. Takođe je važno razmotriti da li postoji dobro vaskularizovano ležište za nerv.

#### **1.10.5. ODLOŽENA PRIMRANA NEURORAFIJA**

Ona se odnosi na suturu od drugog do 18.dana od povređivanja. Po nekim autorima do nedelju dana od povrede.

#### **1.10.6. RANA SEKUNDARNA NEURORAFIJA**

Ako nisu ispunjeni uslovi za primarnu neurorafiju, kao što su to tupe laceracije, šav se radi kada je većina metaboličkih i strukturnih promena u nervu završena, odnosno između treće i pete nedelje od povređivanja. Neki smatraju da reparacija tada ima vremensko poklapanje sa maksimalnom aksoplazmatskom sintezom, koja se dešava nakon treće nedelje od povrede.<sup>[56,58]</sup>

Drugi aspekt koji se posmatra je pacijent. Često ove povrede postoje kod pacijenta sa multiplom traumom i vitalnom ugroženošću. Tada reparaciju nerva treba odložiti dok se zbrinu ostale povrede. Pacijent mora biti dovoljno stabilan za elektivnu hirurgiju, a mora biti i upoznat sa povredom, operacijom i mogućim ishodom. Prednosti sekundrane neurorafije su: lako raspoznavanje intraneuralne lezije, završena Valerova degeneracija i prazni endoneuralni tubusi, optimalna regenerativna aktivnost neurona, optimalna aktivnost Švanovih ćelija, saniranje udruženih povreda, mogućnost premeštanja nerava u zdravo ležište. Ove prednosti su ipak teoretske jer svaka sekundarna neurorafija zahteva resekciju neuroma.

Ako operacija nije izvršena u pomenutim vremenima, treba nastojati da se uradi do kraja trećeg meseca, s tim da kod visokih povreda treba težiti ranijoj operaciji. Prema nekim autorima krajnji termin u kome treba izvršiti operaciju u cilju oporavka motorike je šest meseci.<sup>[144]</sup> Prema većini autora krajnji termin je do 24 meseca.<sup>[55]</sup> Odlaganje operacije neuporedivo više utiče na motoriku nego na senzibilitet. Uspešni motorni oporavak je zabeležen u nekim slučajevima kada je operacija rađena nakon 18 meseci od povrede, pa i više. Rezultat bi verovatno bio bolji da je

rekonstrukcija nerva urađena ranije. Ako se pacijent vidi i posle ovog vremena, operacija je indikovana sa ciljem postizanja protektivnog senzibiliteta.

U drugim slučajevima starih povreda indikovani su tetivni transferi i druge ortopedske procedure. Nakon veoma dugog vremena, ili kod starih osoba, u obzir dolazi samo palijativna hirurgija. Oporavak senzibiliteta skoro nikada nije potpun, izuzev kod dece. Međutim, oporavak protektivnog senzibiliteta se može postići i ukoliko se operacija izvrši i nakon nekoliko godina nakon povređivanja. Funkcionalni oporavak je dug proces i smatra se da je definitivna procena rezultata moguća po isteku tri do pet godina nakon operacije.

#### **1.10.7. INDIKACIJE ZA REOPERACIJU KOD POVREDE PERIFERNIH NERAVA**

Revizija izvršene suture ili nervne transplantacije indikovana je u sledećim slučajevima: bolna osetljivost na suturnoj liniji, suspektan rascep suture koja je bila pod tenzijom, prva operacija je urađena neodgovarajućom tehnikom, usporenje ili zastoj regeneracije posle kratkotrajnog zadovoljavajućeg oporavka praćenog Tinelovim znakom (operacija je apsolutno indikovana ako znak ne napreduje u toku tri do četiri meseca), izostanka znakova regeneracije unutar očekivanog vremenskog intervala. Tinelov znak pokazuje postojanje regenerišućih vlakana ali ne garantuje uspešan funkcionalni oporavak.

Eksperimentalni podaci jasno pokazuju da akson regeneriše najbrže posle sekundarne reparacije. Međutim ni jedna klinička studija ovo ne dokazuje. Primarna sutura pod odgovarajućim uslovima pokazuje superiornost kod životinja i u kliničkim studijama. Nervna reparacija treba da rezultuje dobro orijentisanom koaptacijom zdravih fascikulusa u dobro vaskularizovanom ležištu pod minimalnom tenzijom. Da bi efekat ove hirurgije bio maksimalan, veoma je važno raspolagati sa mikrohrurškom opremom i obučanim osobljem za ovakve vrste operacija. <sup>[58,145]</sup>

### 1.11. OPŠTI PRINCIPI OPERATIVNE TEHNIKE PERIFERNIH NERAVA

U hirurgiji perifernih nerava koriste se opšta endotrahealna ili regionalna anestezija. Opšta je potrebna kada se planira uzimanje nervnog grefona.

Operacije zahtevaju upotrebu mikroskopa ili uveličavajućih lupa i upotrebu turnikea, odnosno rad u beskrvnom polju.

Od instrumenata je neophodan klasični set za hirurgiju šake i set mikrohirurških instrumenata (slika 37) kao i bipolarni kauter.



Slika 37-Set mikroinstrumenata koji se koriste u operacijama na perifernim nervima. Izvor: Odeljenje mikrohirurgije Urgentnog Centra Kliničkog Centra Srbije

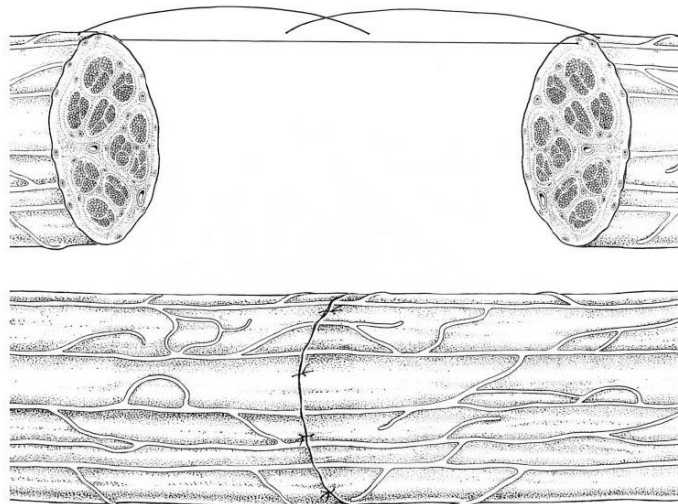
Kao šavni materijal se obično koriste monofilamentni najlonski konac od 6-0 do 10-0 zavisno od nivoa. Smatra se da ovi konci imaju prednost zbog minimalne reakcije na strano telo, trauma u toku insercije šava je minimalna, suturna linija dovoljno otporna na istezanje, površina kontakta šava i nervnog tkiva je minimalna. Smatra se da ako sutura sa koncem 8-0 ne može da izdrži, tenzija je suviše velika i od konkretne suture treba odustati i koristiti graft.

### 1.11.1. OPŠTI HIRURŠKI POSTUPAK

Nakon odgovarajućeg pristupa sa dovoljno velikom incizijom i pažljive hemostaze, nerv se mora proksimalno i distalno od povrede i ožiljka prikazati u dužini koja pri pomeranju zglobova omogućava njegovo pomeranje prema mestu lezije za 3 do 4 cm. Izbegavati presecanje mišićnih vlakana, a odvajanje uvek vršiti longitudinalno. Zatim uraditi spoljašnju neurolizu, odnosno ukloniti ožiljak i okolna meka tkiva od nervnog stabla na mestu povrede. Ovo uraditi cirkumferentno i mobilisati nerv sa svih strana. Ukloniti epineurijum u dužini u kojoj je nerv izmenjen. Uvek ići od očuvanog dela ka oštećenom. Ako se koriste uske trake ili gumice (vasoloops) za „zauzdavanje“ nerva prilikom preparacije, one se mogu upotrebljavati samo za zatezanje, ali ne i za okretanje nerva. Ako nakon ovog vidimo očuvane fascikularne grupe bez promena perineurijuma operativni zahvat se završava. Ako postoje promene, pristupa se interfascikularnoj neurolizi, pri čemu se odvajaju fascikulusi i po potrebi reseciraju neurom ili uklanja izmenjeni perineurijum. Preporučuje se upotreba intraoperativne elektrodijagnostike i registrovanje akcionih potencijala.<sup>[146]</sup>

Ako postoji prekid nervnog stabla rade se nervne end-to-end suture, kojih ima više tipova:

- 1) *Epineuralni šav*, gde se šije adventicija nerva, što se retko koristi jer je nedovoljno.



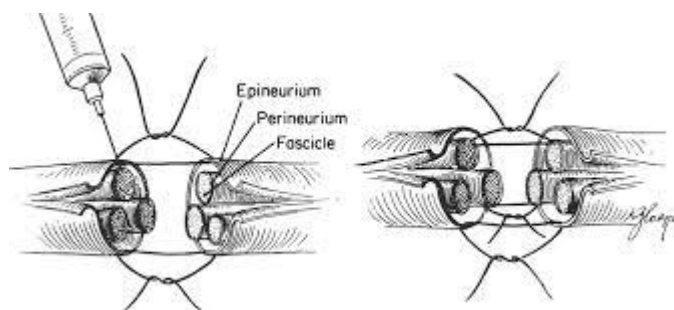
Slika 38-Epineurijalni šav. Igla sa koncem provučena kroz oba nervna okrajka. Izvor:

<http://bme240.eng.uci.edu/students/06s/jdiomamp/current.htm>

2) *Epineurijalni šav* gde se šije epifascikularni epineurijum, što se često primenjuje kod primarne suture presečenog nerva (slika 38). Klasični perineurijalni šav je prvi put publikovan od strane Nelatona 1863.godine. Preduslovi za ovaj šav su: mobilisati nerv tako da se pri pokretima zgloba pomeraju krajevi za tri do četiri cm ka suturnom mestu, odstraniti suvišno areolarno tkivo, resecirati nerv tako da se pojave fascikulusi, a epineurijum lako retrahuje, napraviti detaljnu hemostazu presečenih okrajaka. Dobra sutura znači da je idealna apozicija okrajaka bez kompresije i razdvajanja, a pravilna orijentacija fascikulusa znači da nema rotacije.

Kao orijentacija služe epineuralni krvni sudovi, veličina i pozicija fascikulusa, žljebovi na površini nerva, mezoneurijum, koji ide sa donje strane nerva. Prvo se stave dva šava na 180° jedan naspram drugog. Stavlja se četiri do šest šavova strogo kroz ivicu epineurijuma. Za veće nerve se koristi konac 8-0, a za digitalne nerve konac 10-0. Šavovi se ne vezuju suviše čvrsto (ostaviti malu prazninu u perineurijumu). Spoljašnji izgled suturne linije može biti dobar, a unutrašnja arhitektura potpuno narušena. Ono što utiče na usmeravanje regenerišućih nervnih vlakana je neurotrofični efekat koji kod ove reparacije omogućava dobre rezultate.

3) *Interfascikularni šav* predstavlja šivenje interfascikularnog epineurijuma (slika 39). Ova grupna fascikularna reparacija je preciznija tehnika. Dodatno se odstranjuje epineurijum u dužini dvostrukog dijametra nerva i izdvajaju fascikularne grupe (n.medianus u podlaktici ima pet, n.ulnaris u predelu ručja četiri grupe). Šije se vezivno tkivo između fascikulusa, a za jednu grupu idu dva do tri šava sa koncem debljine 10-0. Ova metoda smanjuje greške u aksonalnoj orijentaciji, a služi za distalne delove nerava.

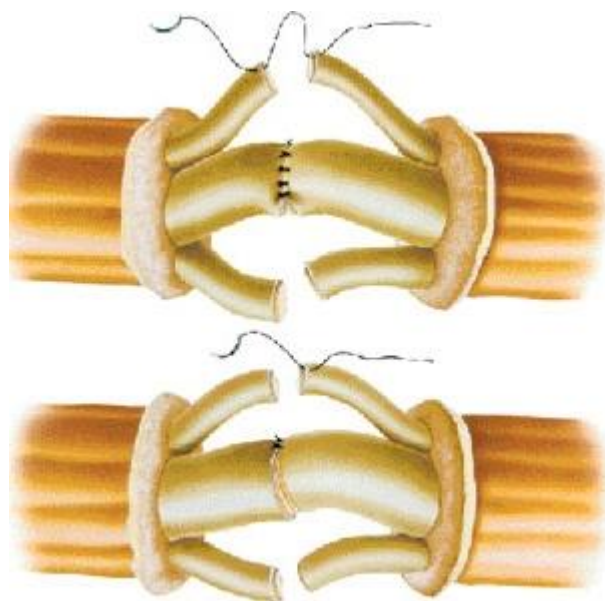


Slika 39-Interfascikularni šav. Fascikularne grupe su odvojene jedn od druge, a igla i konac se provlače kroz interfascikularno vezvino tkivo. Izvor:

4) *Perineurijalni šav* predstavlja šivenje perineurijuma (slika 40). To je fascikularna reparacija, a postala je moguća tek nakon proizvodnje malih igala dijametra 70 mikrometara i

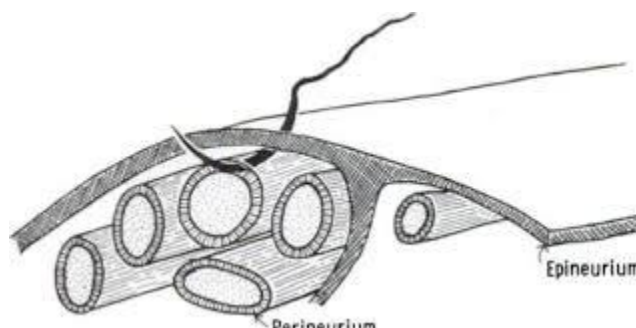


konca dijametara 25 mikrometara 1969.godine. Fascikulus je najmanja jedinica nervnog tkiva kojom se može hirurški manipulirati. Fascikulusi se orijentišu na osnovu debljine, položaja i rasporeda krvnih sudova. Šav se stavlja kroz perineurijum i ne zahvata fascikularni matriks. Stavlja se jedan, eventualno dva šava. Koristi se kod oligofascikularnih nerava sa više od pet većih fascikulusa. Ne stezati čvrsto meko tkivo iznad nerva.



Slika 40. Perineurijalni šav. Igla sa koncem je provučena kroz perineurijum okrajaka presečene fascikularne grupe. Izvor: <http://www.ronaldoazze.com.br/teses/lnp/img13.htm>

5) *Epi-perineurijalni šav* je istovremeno šivenje epifascikularnog epineurijuma i perineurijuma (slika 41).



Slika 41-Epi-perineurialni šav. Konac je provučem istovremeno kroz epineurijum jednog i perineurijum drugog okrajka nerva. Izvor: <http://www.boneandjoint.org.uk/content/jbjsbr/69-B/4/625.full.pdf>

6) Postoje i *vodeći šavovi* koji se postavljaju privremeno inter- ili intrafascikularno i potom se uklanjaju.

Izbor tipa suture zavisi od dijametra nerva i njihove fascikularne građe. Na mestu suture dolazi do infiltracije leukocitima i plazmocitima, a zatim nastaje fibrozna reakcija posle tri dana oko konca (najviše od epineurijuma). Proliferacija veziva gura suturni materijal unutra i smanjuje zonu raspoloživu za prolaz regenerišućih aksona. U smanjenju ove reakcije igra ulogu odstranjenje epineurijuma oko suture, manji broj šavova i što tanji šavni materijal.

### **1.11.2. NESUTURNE TEHNIKE NERVNE ANASTOMOZE**

1. Zbog ove reakcije na suturnoj liniji pokušano je sa drugim metodama kao što je korišćenje fibrinskog lepka (Beriplast®). Lepak ne stavlja unutar samog nerva i tamo gde postoji tenzija na suturnoj liniji. Lepak je dvokomponentan i sastoji se od fibrina i trombina. Daje čvršći odnos pri mobilizaciji, a veću primenu ima kod nervnih transplantacija.

2. Koaptacija nervnih krajeva uz pomoć lasera se vrši na dva načina: koagulacijom kapi krvi na spoju krajeva presečenog nerva ili termičkom epineurijumskom fuzijom (koagulacija presečenih delova). Prednosti ove metode su što smanjuje vreme operacije, lakše se pristupa nervima u nepogodnim lokacijama, nema reakcije na strano telo, smanjuje se disekcija nervnog tkiva.

Komplikacije nervne suture su:

1. hematomi
2. pucanje mesta suture
3. trakcija na mestu suture
4. fibroza i stvaranje ožiljka
5. neurom
6. uklještenje nerva ožiljnim tkivom

Na kraju svake intervencije radi se precizna hemostaza. Kod većih rana se stavlja dren daleko od nerva, sutura kože i imobilizacija u lakoj fleksiji tri nedelje, a potom nošenje zaštitne imobilizacije još tri nedelje, nakon čega sledi duga fizikalna terapija.

Goldberg i saradnici su 2007.godine testirali dejstvo sila na intaktnim digitalnim nervima kadavera i na suturnoj liniji. Intaktni digitalni nerv trpi silu od 6 N. Kidanje se mnogo češće dešava proksimalno, nego distalno. Suturenirani nerv puca na 1–2 N. Maksimalna hiperekstenzija MCP zgloba rezultuje silom od 4 N. Kada MCP nije hiperekstendiran, PIP ne generiše tenziju uopšte. Ako se stave četiri šava, statistički je dokazano da su jača od dva šava. Ovo se pokazalo na kadaveričnom materijalu kao najpromenljiviji faktor koji utiče na suturno mesto. <sup>[147]</sup>

Može se izvesti zaključak da je imobilizacija neophodna i kod suture digitalnih nerava. U literaturi se nalazi samo rad Viponda i saradnika iz 2007.godine gde se navodi da imobilizacija nije potrebna nakon suture digitalnih nerava. Oni su našli da nije bilo razlike u oporavku senzibiliteta nakon suture digitalnih nerava u grupi gde je postoperativno nošena imobilizacija i u grupi gde imobilizacija nije plasirana. <sup>[148]</sup>

### **1.11.3. IZBOR TIPA NERVNE SUTURE**

Ne postoje usaglašeni stavovi koji je metod bolji, tj. da li okrajke treba spojati suturom spoljnjeg epineurijuma (epineurijalna sutura), unutrašnjeg epineurijuma (interfascikularna sutura u sklopu grupne fascikularne reparacije) ili perineurijuma (perineurijalni šav u sklopu fascikularne reparacije, pri čemu potencijalno dolazi do najvećeg oštećenja nervnih vlakana). Većina autora smatra da metode nisu komparabilne već izbor metode zavisi od tipa nerva i njegove fascikularne građe, kao i visine lezije.

Indikacije su definisali Džabalej (Jabalay) 1984.godine i Vilgis (Wilgis) 1988.godine:

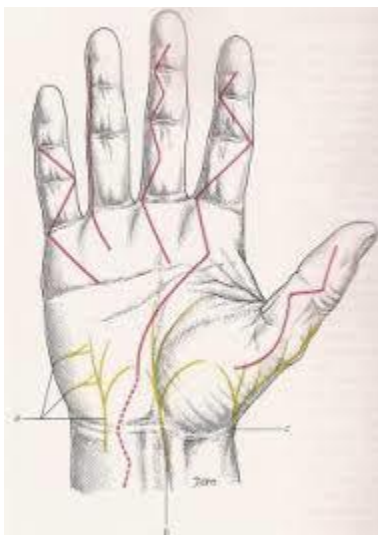
- epineurijalna reparacija je indikovana kod monofascikularnih nerava
- grupna fascikularna reparacija je indikovana kod polifascikularnih nerava na nivoima gde su grane za određene funkcije jasno formirane i mogu se lako identifikovati unutar stabla
- fascikularna reparacija je indikovana na terminalnim granama koje su čisto motorne ili senzitivne u blizini svojih target organa. Pored toga, ova metoda je indikovana i kod parcijalnih sekcija sa prekidom dela fascikulusa, kao što je na primer, slučaj kod digitalnih nerava koji obično sadrže pet fascikulusa

- može se primeniti kombinacija ovih metoda kao kod povrede n.ulnarisa u nivou ručja gde se radi fascikularna reparacija motorne grane i grupna fascikularna reparacija senzornih grana pojačana epineurijalnom suturom. <sup>[149,150]</sup>

Postoje male razlike u rezultatima pojedinih metoda. Epineurijalna sutura je pogodna za akutne laceracije, a grupna fascikularna reparacija za motorne nerve i slično. Za dobar funkcionalni oporavak važna je orijentacija fascikulusa.

#### 1.11.4. HIRURŠKI PRISTUPI DIGITALNIM NERVIMA

Planiranje incizije je od velike važnosti zbog toga što neadekvatne incizije mogu dovesti do ožiljavanja i kontraktura prstiju. Treba izbeći ukrštanje fleksornih nabora po perpendikularnoj osovini. Digitalnim nervima se pristupa duž volarne strane prstiju. Koriste se dva tipa incizije (slika 42):



Slika 42 - Cik-cak incizija kože. Izvor: <http://www.peggerssupersummaries.com/wp-content/uploads/2012/01/hand-tendon-injuries-v1.3.pdf>

1) *Brunerova cik-cak incizija* koja omogućava široku intraoperativnu ekspoziciju neurovaskularnih struktura, adekvatno snabdevanje krvlju kožnih flapova i manje ožiljavanje. Koristi se i kod sveže traume i kod elektivnih operacija, ali nije indikovana kod sumnje na infekciju. Incizija kože ide dijagonalno preko volarnog aspekta svake falange, počevši od radijalnog dela distalnog horizontalnog fleksionog nabora. Incizija dalje nastavlja svoj tok preko sledeće falange. Ako se eksplorišu susedni prsti, incizije se moraju tako isplanirati da proksimalni delovi incizije konvergiraju u interdigitalnom prostoru, pa ako je potrebna dalja eksploracija u dlan, dalji tok incizija divergira, te se ne kompromituje vaskularizacija, jer je tako

formirani flap dovoljno širok. Kada se prikaže omotač fleksornih tetiva, lateralno od srednje linije prsta je arterija, a neposredno ispod arterije je volarni digitalni nerv.

2) *Bunnelova lateralna incizija* ide kroz lateralnu srednju ivicu prsta. Koristi se kod sumnje na mogućnost infekcije jer je moguće saniranje rane per secundam. Prst je u maksimalnoj fleksiji, incizija ide od distalne falange između jagodice prsta i lateralnog dela nokatne ploče, put proksimalno, duž najisturenijih delova DIP, PIP i MCP fleksionih nabora. Odigne se kožni flap koji vaskularizaciju prima dorzalno. Kod elektivnih operacija izbeći ularnu stranu palca i malog prsta i radijalne strane kažiprsta, srednjeg i domalog prsta. Palmarna ekstenzija ovog pristupa mora biti cik-cak.

Disekciju kožnih flapova vršiti pažljivo, subdermalno, da bi se izbegle njihove ishemije i posledične nekroze. Manipulacija svim tkivima na šaci mora biti nežna, bez gnječenja tkiva, stezanja i tenzije.

Zatvaranje rane je neresorptivnim koncem debljine 4-0 ili 5-0. Reparirani ili oslobođeni nerv uvek dobro zaštititi u novom ležištu. Ožiljak ekscidirati, a ako je potrebno planirati pokrivanje defekta kože rekonstruktivnim intervencijama.

Pažljivo postoperativno proveriti mesto suture. MCP zglob staviti u fleksiju, a PIP i DIP u ekstenziju. Kod suture n.ulnarisa MCP staviti na 30 ° fleksije da bi se sprečio deformitet, a pri tome dozvoliti vežbe prstiju.

Posle nervnih reparacija potpuno imobilisati ceo ekstremitet deset dana, a zatim uvesti lagane vežbe. Nakon tri do četiri nedelje ukloniti kompletno imobilizaciju i pacijenta upozoriti da postepeno povećava obim pokreta.

#### **1.11.5. NERVNA TRANSPLANTACIJA**

Neposredno posle povrede javlja se primarni defekt nervne supstance koji predstavlja kombinaciju gubitka nervnog tkiva i retrakcije nervnih okrajaka. U kasnijoj fazi nastaju ožiljne promene i dužina defekta se može povećati i do šest puta. Kada se ovaj sekundarni defekt izmeri u fiziološkoj poziciji zglobova on je absolutan, a u poziciji fleksije i ekstenzije dostiže svoj minimum, odnosno maksimum i zove se relativan.

Metode kojima se smanjuje sekundarni defekt su:

1. široka operativna ekspozicija

2. mobilizacija nerva koja se može izvršiti u dužini od 8 do 12 cm na svakom kraju, ali nikad ne mobilisati više od 6 do 8 cm jer se ošteti vaskularizacija nerva

3. transpozicija nerva može se vršiti samo na nekim nervima i u nekim regionima i uvek uključuje mobilizaciju (na primer n. ulnaris se može transponirati kod medijalnog epikondila za 3 do 5 cm, a n. medianus iznad m. pronator teresa za 2 cm)

4. fleksija susednih zglobova i to samo na 10° do 15° zbog opasnosti od razvoja kontraktura (za digitalne nerve može se prevazići defekt do 1 cm pozicioniranjem prsta)

5. osteotomije i skraćenje kosti što je opravdano kod pseudoartroza.

Tenzija na suturnoj liniji deluje dvojako:

- na samu suturnu liniju gde veći broj šavova povećava fibrozu, zatim razdvajanje fascikulusa i stvaranje praznog prostora koji se ispunjava vezivnim tkivom

- na proksimalni segment nerva praveći edem, hemoragije u omotačima, rupturu vezivnog tkiva, degeneraciju nervnih vlakana zbog istežanja i povećanja intraneuralnog pritiska.

Mijamoto (Miyamoto) je dokazao da reparacija pod tenzijom od 25 gr oštećuje cirkulaciju u nervu. Prvo se oštećuju poprečne anastomoze, a kasnije i intrafascikularni sudovi, što se širi na peri- i epineurijalne sudove uz formiranje trombotičnih masa.<sup>[151]</sup>

Još 1870. godine Filipe (Phillipeaux) i Vulpion su pokazali da nervna vlakna mogu regenerisati kroz graft, a Albert je 1878. godine prvi put u praksi primenio homograft sa amputiranog ekstremiteta za reparaciju 3 cm dugog defekta n. medianusa posle odstranjenja tumora. Svež autologni graft prvi je upotrebio Dims (Deams) 1896. godine.

Kod velikih nervnih defekata pristupa se transplantaciji ako dužina defekta prelazi 2 cm, a apsolutno ako prelazi 3-4 cm. Po nekim autorima graft je indikovano ako je defekt nerva gornjeg ekstremiteta oko 4-5 cm.<sup>[152,56]</sup> Kod digitalnih nerava defekt do 1 cm može da se nadoknadi savijanjem prsta, a preko toga se mora upotrebiti graft.

Postoje tri tipa autograftova na bazi razlika u njihovoj cirkulaciji: *slobodni* koji se spontano revaskularizuju, *graftovi na peteljci* i *graftovi sa mikrovaskularnom anastomozom* (reparacija u ishemičnom ležištu, veliki proksimalni defekti i debeli graftovi). Slobodni autologni graft ostaje glavna tehnika. Graft takođe prolazi kroz proces Valerove degeneracije da bi se obezbedio prazni tubus za aksonalnu regeneraciju. Preživljavanje Švanovih ćelija u graftu je kritično za taj proces. Zato graft i mora biti dobro vaskularizovan. Povoljniji su tanji graftovi sa vlaknima velikog dijametra što je karakteristika kožnih nerava. Pošto je

nemoguće da graft ima istu fascikularnu osnovu kao povređeni nerv, poželjno je da on bude što prostiji i sa paralelnim fascikulusima. Tako se smanjuje kretanje regenerišućih aksona, što opet odgovara kožnim nervima. Nerv treba da je lako dostupan i da ne bude u susedstvu povređenog nerva zbog prekrivanja zone inervacije. Preoperativno uvek dobro informisati pacijenta o ovoj operaciji. Najčešće se koriste kao graftovi sledeći nervi:

- *n.suralis* koji daje prosečno oko 30 cm, maksimalno 40 cm grafta, lako je dostupan, ima nekoliko većih fascikulusa, ostaje minimalni senzorni deficit, dijametra je oko 2 do 3 mm, bočne grane su dovoljne za digitalne graftove

- *n.radialis superficialis* daje 12 do 20 cm grafta, ima konstantnu arterijsku vaskularizaciju koja je paralelna nervu, nevažan je za funkciju ekstremiteta, savetuje se njegoa upotreba kod potrebe za dugim graftovima ili kod ožiljnog ležišta. On može da podržava ishranu dodatnih slobodnih graftova

- *n.cutaneus antebrachii medialis* daje do 20 cm grafta

- *n.cutaneus brachii medialis* daje 8 do 14 cm grafta

- *n.cutaneus antebrachii lateralis* daje do 15 cm grafta

- *n.cutaneus femoris lateralis* daje do 8 cm grafta

- *nn.intercostales*

Gupta sumarno prikazuje najčešće korišćene donorne nerve<sup>[98]</sup> u sledećoj tabeli 8:

Tabela 8-Najčešći donorni nervi

Donorni nerv	Dobijena dužina (cm)	Senzorni deficit
<b>N.interosseus posterior (distalni deo)</b>	15-20	Dorzum ručnog zgloba
<b>N.cutaneus antebrachii lateralis</b>	15	Lateralna strana podlaktice
<b>N.cutaneus antebrachii medialis</b>	20	Medijalna i prednja strana podlaktice
<b>R.superficialis n.radialis</b>	25	Dorzoradijalna strana šake
<b>N.cutaneus femoris lateralis</b>	30	Lateralna strana bedra
<b>N.cutaneus femoris anterior</b>	40	Medijalna i prednja strana

		butine
<b>N.suralis</b>	40	Lateralna strana stopala i posteriorni deo pete
<b>N.saphenus</b>	25-40	Medijalna strana stopala

### 1.11.5.1. TEHNIKE NERVNE TRANSPLANTACIJE

Postoje tri tipa autograftova:

1) *Kabl graft* je prvi primenio Sedon 1947.godine, a čini ga nekoliko vrpca tankog nerva koji se spajaju sa nervnim okrajcima. Koristi se epineuralna sutura. Deo njihove površine nije u kontaktu sa ležištem <sup>[153]</sup>

2) *Puni trunkalni graft* čini jedna vrpca odgovarajuće debljine u odnosu na recipijentni nerv. Koristi se epineuralna sutura. Može se koristiti kao vaskularizovani nervni graft ili se može podeliti u fascikularne grupe i potom ih individualno transplantirati (split trunk graft)

3) *Interfascikularni graft* je uveo Milesi 1967.godine. On usklađuje debljinu, precizira orijentaciju, daje bolju vaskularizaciju i time smanjuje fibrozu. Individualni fascikularni graft je neuobičajen i može se upotrebiti za digitalne nervne defekte ili kod tenarne motorne grane n.medianusa. <sup>[154]</sup>

Graft treba da bude za 10 do 15 cm veći od dužine defekta zbog naknadne retrakcije. Seći zupčastim makazama sloj po sloj, uz punu ekstenziju zglobova. Suralis graft uvek okrenuti zbog mogućeg gubitka regenerišućih aksona kroz bočne grane. Graft staviti u zdravo ležište, izbeći ožiljne zone (tunelizirati na dva mesta ili upotrebiti duži graft i zaobići mesto ožiljka). Paziti da incizije ne ukrštaju putanje budućih graftova. Izbeći i kontakt sa repariranom tetivom. Pre suture graft se ostavi nekoliko minuta uz fascikularnu grupu da se krajevi slepe zbog kohezivnog dejstva fibrina (koaptacija za 20 minuta daje dovoljnu snagu da vlakna stoje i bez suture). Ovo se može pojačati upotrebom lepka. Dovoljna su jedan do dva šava. Obično se stavlja četiri do šest transplantata na 20 do 30 fascikulusa. Graftove treba raširiti da se obezbedi što veći kontakt sa ležištem. Nekad je potrebna reparacija i resutura na drugoj suturnoj liniji. Pre zatvaranja rane skinuti turnike i uspostaviti hemostazu. Izbeći aspiracione drenove. Kod kompleksnih povreda prvo zbrinuti povrede kostiju, defekte kože, lezije tetiva i mišića, a transplantaciju nerva raditi sekundarno.



Korišćenje vaskularizovanih nervnih graftova ima nekoliko potencijalnih prednosti. Izbegava se inicijalni period ishemije, koji obično traje dva do tri dana, kao što je to slučaj kod nevaskularizovanog grafta. Eliminira se potreba za vaskularizovanim recipijentnim ležištem, koji ovde može biti loše vaskularizovan i ožiljan, a može se upotrebiti donorni nerv većeg poprečnog preseka bez opasnosti od centralne nekroze. To može biti r.superficialis n.radialis koga ishranjuje a.radialis ili n.ulnaris čiju peteljku čini a.collateralis ulnaris superior.

Korišćenje alograftova nosi rizik primene imunosupresivne terapije, što opet utiče na opstajanje neophodnih Švanovih ćelija. U eksperimentima na životinjama, korišćeni su alograftovi uz imunosupresiju. Nađeno je da su Švanove ćelije preživele. Rezultati regeneracije su bili onda isti kao i kod primene autografta. Budući napredak imunosupresije može unaprediti ovu tehniku (razvoj blokiranja t-limfocitne kostimulacije), ali je ona za sada bez kliničke primene. U radu Hesa i saradnika korišćeni su zamrznuti kadaverični alografti impregnirani autolognim Švanovim ćelijama za reparaciju kompleksnih povreda perifernih nerava. Oni navode da je ovo potencijalno sigurna i efektivna metoda u rekonstrukciji ekstenzivnih nervnih defekata. <sup>[155]</sup>

#### **1.11.6. ALTERNATIVE NERVNIM GRAFTOVIMA**

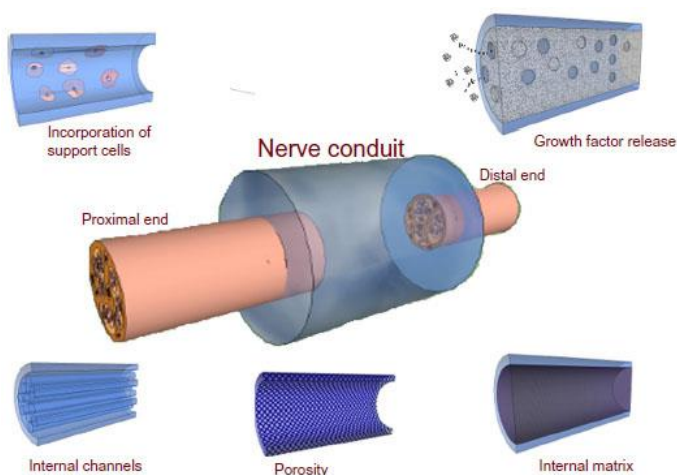
Defekt se može nadoknaditi nervnom transplantacijom i neneuralnim tubusom koji omogućava neurotizaciju duž praznog prostora. Nedostaci uzimanja transplantata su anestezija u zoni inervacije donora, ožiljne promene i moguć razvoj bolnog neuroma. Neneuralni graftovi mogu biti vene, sa ili bez mišićnog tkiva, tetive i bioapsorbilni tubusi poliglikolne kiseline ili silikona, teflona ili polisulfona. Kod njih ostaje problem što ne sadrže Švanove ćelije. Klinička primena ovih tubusa je ograničena na digitalne nerve i defekte dužine od 1-3 cm.

Roganović i saradnici su koristili autologni denaturisani mišićni graft kod nadoknade defekta radijalnog nerva. Našli su dobre rezultate samo kod nadoknade manjih defekata. <sup>[156]</sup>

Mekinon (Mackinnon) i Delon (Dellon) 1990.godine su prvi objavili rad o rekonstrukciji defekta kod 15 povreda digitalnih nerava upotrebom tubusa od poliglikona. <sup>[157]</sup> Istraživanja sa neresorptivnim tubusima su pokazala da vode nervnoj kompresiji i sprečavaju difuziju hranljivih materija u lumen, pa se prešlo na koncept autolognih materijala, kao što su arterije i vene. Pošto uzimanje venskog grafta ima manji donorni morbiditet od arterije, rađena su istraživanja sa njenom upotrebom. Međutim, vena ima težnju da kolabira i da zbog ožiljnog tkiva više ne može

da se distendira. Postoji pokušaj i da se njen lumen puni matriksom kao što je to kolageni sunder. Zbog ovoga se smatra da arteficialni tubusi imaju željene mehaničke osobine i nemaju morbiditet donorne regije.<sup>[101]</sup>

U upotrebi su i tubusi od resorptivnih i neresorptivnih materijala za premošćavanje segmentalnih defekata od par milimetara. Prema nekima, oni se mogu koristiti i za defekt do tri cm. Smatra se da upotreba ovih tubusa stvara mikroklimu za razne hemijske faktore koji utiču na regulaciju nervne regeneracije ubrzavajući je.<sup>[158]</sup> Danas se ovi tubusi pune neurotrofičnim faktorima sa ciljem stimulacije regeneracije i prorastanja regenerišućih aksona. (slika 43)



Slika 43. Tubus za premošćavanje defekta nerva. Izvor:

<https://www.dovepress.com/peripheral-nerve-conduits-technology-update-peer-reviewed-fulltext-article-MDER>

### 1.11.7. NERVNI TRANSFER

Pored end-to-end suture, upotrebe nervnih graftova i korišćenje nenerualnih tubusa, postoji i mogućnost nervnog transfera. Proksimalna nervna povreda se ovim putem transformiše u distalnu. Kod ove tehnike se uzmu manje važni fascikulusi donornog nerva da bi se inervisali važni kritični motorni ili senzitivni primaoci, distalnije, bliže target organima. Incijalno je ova tehnika korišćena kod povreda brahijalnog pleksusa, ali se danas može upotrebiti i za distalnije povrede gornjeg ekstremiteta. Retko se koristi i rezervisan je za masivne povrede kada druge metode nervne reparacije nisu moguće, kao ni tetivni transfer. Kod ove tehnike koristi se proksimalni deo intaktnog nerva da reinerviše distalni deo mnogo značajnijeg nerva čiji je proksimalni kraj uništen.<sup>[159]</sup> Ovo je takođe metod kada se povreda viđa kasno (posle šest meseci). Primer ovoga je transfer terminalne grane n.accessoriusa na n.suprascapularis ili

nekoliko nn.intercostales za n.musculocutaneus. Takođe se može uraditi replantacija ventralnih korenova kod avulzije korenova spinalnih nerava. Koristi se i kod kranijalnih nervnih povreda.

#### **1.11.8. END-TO-SIDE REPARACIJA**

To je tehnika spajanja distalnog kraja povređenog nerva bočno za nepovređeni nerv, kada proksimalni kraj nerva nije dostupan. Uvedena je od 1990.godine. Iako se klinički pokazala dobrom, glavna kontroverza je mehanizam kojim dolazi do prorastanja aksona u distalni kraj spojenog nerva.<sup>[160]</sup> Primećeno je kolateralno prorastanje aksonskih pupoljaka ali ovo verovatno nije glavni mehanizam. Neki stepen oštećenja donornog nerva je verovatno neizbežan da bi se pokrenula aktivacija neurona i počelo prorastanje aksona. Čak i ako pri ovome dolazi do oporavka mišića koje inerviše distalni segment, još uvek se ova tehnika češće koristi za senzitivne nervne rekonstrukcije.<sup>[2]</sup>

Papalia i saradnici su istraživali rezultate end-to-side reparacije na pacovima, tako što su na sredini nadlaktice radili spajanje n.medianusa i njegovog antagoniste n.radialisa. Do oporavka voljne mišićne aktivnosti mišića inervisanih n.medianusom je došlo posle deset dana i dostiglo je 42% od normale na kraju 30. nedelje. Histološke znake prorastanja aksona su dobili i drugi autori pri primeni ove tehnike nervne rekonstrukcije.<sup>[161]</sup> Tako su Manaseri i saradnici spajali n.ulnaris i n.medianus kod pacova i našli da hemotaktički faktori stimulišu regeneraciju u ovim slučajevima što može uticati na dalja istraživanja i kasniju kliničku primenu kod ekstenzivnog gubitka nervnog tkiva.<sup>[162]</sup>

Trenutno se radi veliki broj istraživanja na molekularnom nivou aksonskog rasta i hemijskih kaskada koje se dešavaju tokom procesa regeneracije. Kako se saznanja o ovome stalno uvećavaju, saznaje se više o regenerativnim procesima što može dovesti do razvoja boljeg načina lečenja.

#### **1.11.9. REKONSTRUKCIJA IREPARABILNIH POVREDA PERIFERNIH NERAVA**

Ireparabilne povrede perifernih nerava se rešavaju transpozicijama mišića i tetiva, artrodezama zglobova, korektivnim osteotomijama i primenom senzitivnih mikrovaskularnih reznjeva. Artrodezama i osteotomijama obezbeđuje se stabilizacija zglobova u korigovanoj i funkcionalno pogodnoj poziciji, najčešće u slučajevima fiksiranih deformiteta i nestabilnosti.

Transpozicijom mišića i tetiva nastoji se adekvatnom zamenom paralizovanih mišića obnoviti dinamika snage i pokreta. Senzitivni mikrovaskularni režnjevi se koriste da bi se obezbedio protektivni i taktilni senzibilitet na dlanskoj strani šake i prstiju. <sup>[163]</sup>

## **1.12. FAKTORI KOJI UTIČU NA REZULTATE REPARACIJE NERAVA**

Korišćenje optičkog uvećanja u hirurgiji nerava je značajno povećalo uspešnost reparacije jer postoji logična potreba za preciznim postavljanjem intraneuralnih fascikulusa za dobar funkcionalni rezultat.<sup>[164,165]</sup> Ovo su pokazali rani eksperimentalni radovi iz ovih oblasti.<sup>[166,167]</sup> Međutim, samo nekoliko kliničkih serija je uspelo da potvrdi ova iščekivanja.<sup>[44]</sup>

Eksperimentalni radovi pokazuju malu razliku između epineuralnih i perineuralnih sutura.<sup>[168,169]</sup> Mnogi faktori imaju uticaj na funkcionalni oporavak nakon povrede nerva, a na samo mali broj njih hirurg može imati uticaja. I pored toga treba obratiti pažnju na ove faktore jer njihovo poznavanje može da obezbedi i doktoru i pacijentu realna očekivanja ishoda reparacije. U jednoj velikoj studiji na 653 pacijenta sa povredama perifernih nerava, Omer je prateći različite parametre, zapravo dao algoritam i terapije i progonoze koja se može očekivati nakon povrede perifernih nerava.<sup>[170]</sup>

Terzis, 1947. godine klasifikuje faktore koji utiču na rezultate nervne reparacije deleći ih na one proksimalno, na nivou same lezije i na one distalno od mesta lezije.<sup>[171]</sup>

### **1.12.1. FAKTORI PROKSIMALNO OD POVREDE**

*Težina i nivo povrede*, jer Valerova degeneracija ide obično do prvog Ranvijerovog čvora, ali kod mnogo težih lezija može se pružati do prednjih korenova ili ganglijskih neurona.<sup>[172]</sup> Ustanovljeno je da se hromatolitička reakcija razlaganja Nislove supstance može eksperimentalno sprečiti korišćenjem nervnog faktora rasta koji potpomaže ćelijsku ishranu.<sup>[173]</sup> Postoje i shvatanja da raspad Nislove supstance nije degeneracija, već da se radi o aktivnom reparativnom procesu, gde RNA agregacija prelazi u mnogo aktivniju, ali manje vidljivu formu.<sup>[174]</sup> Može se kod težih povreda raditi i o povredi na dva nivoa, gde jedna od povreda daje tešku destrukciju tela nervne ćelije, pa su rezultati distalne reparacije razočaravajući.

### **1.12.2. FAKTORI NA NIVOU POVREDE**

Najbitniji je *nivo povrede*, tako da što je lezija proksimalnija brža će biti početna stopa regeneracije, ali će lošiji biti funkcionalni rezultat, zbog raspona koji treba preći i problema interfascijalnog cross-overa. Što je povreda proksimalnija, veći je tubularni kolaps distalno, time

i ožiljavanje i degenerativne promene ciljnih organa. Sve se dešava pre nego što regenerišući aksoni dostignu svoje odredište. Proksimalna mišićna grupa ima bolju šansu od distalnih mišića.<sup>[4]</sup> Ako je proksimalna povreda još i tracionog tipa, to može povući telo neurona iz prednjih rogova, rezultujući smrću neurona, kada regeneracije neće ni biti.

Bitan je i *tip nerva*. Čisto motorni ili čisto senzitivni nervi će se regenerisati mnogo pouzdanije nego mešoviti, gde postoji mogućnost prorastanja vlakana kroz neodgovarajuće omotače. Ako se poredе rezultati pojedinačnih nerava gornjeg ekstremiteta, većina autora nalazi lošiji nalaz za n.ulnaris. <sup>[3,175,176,4]</sup>

*Težina i vrsta povrede* što može ići od neuropraksije do aksonotmeze. Oštre sekcije bolje regenerišu nego kraš ili avulzione povrede.<sup>[4]</sup>

*Oštećenje okolnog tkiva* može dovesti do gubitka mišićnog ležišta ili/i kožnog pokrivača. Mogu biti uništeni krvni sudovi što daje ishemično oštećenje mnogo većeg segmenta nego što je to uzrokovala primarna povreda. Loš kožni pokrivač takođe rezultuje devaskularizacijom nerva. Teška oštećenja mekih tkiva vode jakim ožiljnim promenama. Udružene povrede kostiju, tetiva ili mišića, očito smanjuju sposobnost oporavka zbog velike količine inflamiranog tkiva i formiranja ožiljka.<sup>[4]</sup>

### 1.12.3. FAKTORI DISTALNO OD POVREDE

*Distalni endotelijalni tubusi* se smanje na 70 % od svoje prvobitne veličine već za nedelju dana, ali izgleda da zadrže kapacitet za uvećanje kada aksonalna vlakna nanovo uđu u tubule. Kabant i saradnici (Cabant i sar, 1982) su pokazali da regenerišući akson, mijelinizovan ili ne, često pronalazi novi endoneurijalni tubus i da se remijelinizacija dešava samo u ovim, novoformiranim tubulima. <sup>[54]</sup> Lundborg (Lundborg) i Hanson (Hansson) su 1980. godine potvrdili da će nove tube i fascikuli premostiti defekt ukoliko se uvedu u mezotelialnu tubu. U svetlu ovih eksperimenata razlozi za preciznu, mikroskopski kontrolisanu, fascikularnu suturu nerva su pod znakom pitanja. <sup>[177]</sup>

*Terminalni organi* završne motorne ploče degenerišu nakon povrede nerva. Nastupa atrofija mišićnih vlakana i fibroza, što ograničava potencijal za uspostavljanje funkcije kada se reinervacija dogodi. Završne motorne ploče poseduju kapacitet za regeneraciju. Postoje rasprave o stepenu u kome senzitivni završni organi degenerišu i regenerišu. Kauna (Cauna) je 1966. godine ukazao da inkapsulirani završni organi koji nisu neuralnog porekla preživljavaju neodređeni period. <sup>[178]</sup> Delon 1976. godine pokazuje da Majsnerov korpuskul degeneriše kod

majmuna nakon odvajanja nerva, a nakon reinervacije regeneriše. Flapovi ili kožni graftovi za rekonstrukciju izgubljenog mekog tkiva na prstima, ne razvijaju nove specijalizovane nervne završetke, uprkos povratka senzibiliteta. Klinički podaci govore o povratku senzibiliteta čak i posle perioda od 20 godina, a motorne funkcije ne više od dve godine. <sup>[179]</sup>

#### **1.12.4. DRUGI FAKTORI KOJI UTIČU NA REPARACIJU NERAVA**

Najvažniji faktor su *godine pacijenta*. Najbolji rezultati su kod dece. Nema dokaza da stopa regeneracije utiče, već se pretpostavlja da su superiorni rezultati posledica velikog kapaciteta cerebralne adaptacije nakon povrede. Godine utiču da li će hirurg kod ekstremne ili visoke lezije raditi suture nerva ili tetivni transfer. Najbolji kapacitet je nađen kod dece do deset godina života. Oni imaju veliki potencijal za centralnu adaptaciju, tako da mnogo lakše nauče novi „govor“ šake nakon novog rasporeda vlakana pri regeneraciji. <sup>[180]</sup> Godine mogu da objasne više od 50% varijanti funkcionalnog senzibiliteta nakon povrede nerva kapacitetom verbalnog učenja, dok se 13% ili 17% može objasniti vizuelno-prostornim logičkim kapacitetom, što je takođe moždana funkcija. Guera i saradnici nalaze značajno bolji motorni oporavak kod dece i osoba do 20 godina starosti (dobar rezultat oporavka je nađen kod 79% pacijenata u ovoj grupi) i kada se radi rana reparacija. <sup>[181]</sup>

*Vreme i tehnika reparacije* izgleda da najmanje utiču, a to su jedini faktori na koje hirurg može da utiče. Skoro svi autori se danas zalažu za primarnu ili odloženu primarnu reparaciju. <sup>[182,183,4]</sup> Velike kraš povrede udružene sa ekstenzivnim oštećenjem mekih tkiva i kontaminacijom su jedini izuzeci od primarne reparacije. Čak i kod ovakvih slučajeva, primarna sutura nakon adekvatnog debridmana treba da bude cilj, posebno kod replantacione mikrohirurgije, da bi se izbegao rizik sekundarne eksploracije (umereni nervni gubitak se može nadoknaditi skraćanjem kosti). Vreme uslovljava regeneraciju na više načina, kao što je regulacija transkripcije i faktora rasta, proliferacije Švanovih ćelija, smrt neurona, posebno senzitivnih i denervacija target organa. Neurobiološki podaci favorizuju ranu reparaciju (unutar prve nedelje), što potvrđuju i klinički rezultati. U jednom radu, Krarup i saradnici poredi rezultate primarne reparacije n.ulnarisa odmah nakon povrede i rekonstrukciju graftom n.medianusa i n.radialisa sedam meseci posle povrede, kod istog pacijenta koji je zadobio amputaciju ruke na nivou distalne nadlaktice. Rezultati motornog oporavka za n.ulnaris su 25-50%, a za n.medianus 10-25%. Senzitivni oporavak u zoni malog prsta je dostigao 25%, a za prva tri prsta 1-5%. <sup>[184]</sup>

Postoji teoretska škola koja zastupa odlaganje hirurške intervencije od 10 do 12 dana, zato što se neuroni za to vreme oporave, aksoplazmatski tok je maksimalan, a aksonska vlakna brzo regenerišu. Ovo smanjuje na najmanju meru verovatnoću formiranja kolagene blokade).<sup>[185,53,186]</sup> Međutim, Kabant i saradnici 1982. godine smatraju da se regeneracija dešava odmah, a da je druga nedelja tehnički najteži period za eksploraciju i reparaciju zbog prisustva granulacionog tkiva i induracije rane.<sup>[54]</sup>

Što se tiče *tehnika nervne reparacije*, one su se razvile razvojem mikroskopa i šavnog materijala. Uprkos logici, fascikularna reparacija (sinonimi su interfascikularna, funikularna i perineurijalna) nije pokazala klinički upadljive rezultate u odnosu na epineurijalnu suturu. Eksperimentalno postoje suprotni izveštaji.<sup>[187,188,167]</sup> Eksperimentalnu superiornost perineuralne fascikularne reparacije nad epineurijalnom proklamuju Bora, 1967. godine i Jamamoto (Yamamoto), 1974. godine.<sup>[166,189]</sup> Studije na životinjama variraju od metoda evaluacije i tehnike kao i stepena uveličanja. Sa druge strane Bora 1976. godine, Bure i O Brajan (O'Brien) 1978. godine i Jang i saradnici daju dokaze da nema nikakve funkcionalne razlike između ove dve tehnike.<sup>[168,169,190]</sup>

Sedon je 1954. godine popularisao epineurijalni metod reparacije, a spominje i metodu lepljenja fibrinom.<sup>[191]</sup> Friman zastupa različite adhezivne tehnike, uključujući mikropore i teflon trake ili poliuretane.<sup>[192]</sup> Daker i Hejs preporučuju silikonske kafove, a Lundborg 1980. godine umotavanje mesta suture u pseudosinovijalni omotač napravljen od silikona.<sup>[174,177]</sup> Korišćeni su i kolagen, poliglikolna kiselina, venski kablovi i slično. Berger i saradnici 1970. godine dokazuju da lepak i kafovi pogoršavaju blokadu ožiljavanjem i da mesto suture podleže ekscesivnoj epineuralnoj fibrozi, a da omotači potiskuju ožiljak intraneuralno.<sup>[193]</sup> Ni za jednu od ovih tehnika nije pouzdano dokazano da bi bila superiornija od mikrohirurške tehnike. Može se pokazati kao bolja na mestima koja su za suturu neprihvatljiva, kao što je slušni kanal za n. facialis. Motorna stimulacija fascikulusa i diferentovanje senzornih i motornih vlakana acetil-holinesteraznom aktivnošću i karbo-anhidraznom aktivnošću su korišćeni kao pomoć u orijentaciji.<sup>[107,103,195]</sup>

*Tenzija na suturnom spoju* je najvažniji pojedinačni faktor koji utiče na reparaciju nerva. Milesi i saradnici su 1972. godine dokazali da količina proliferišućeg veziva direktno zavisi od stepena tenzije.<sup>[44]</sup> Mnogobrojni radovi su pokazali da do tenzije može doći i naknadnom mobilizacijom ekstremiteta.<sup>[196,151]</sup> Lundborg i Rajdens (Rydens) su 1973. godine pokazali da



zatezanje nerva na 15% dovodi do obliteracije vaskularnog toka na svim nivoima cirkulacije nerva, a efekat opada na 8%.<sup>[197]</sup> Sa druge strane, Rodki i saradnici su kod mačaka pokazali da nema razlike u rezultatima kod suture sa defektom do 2 cm i nervnog grafta.<sup>[198]</sup> Cuge i saradnici su propagirali bolje rezultate korišćenjem debljeg konca 5-0 ili 6-0 na epineurijumu, dalje od krajeva nerva. Po njima ovo uklanja tenziju na mestu fascikularne suture koja se radi tanjim koncem.<sup>[199]</sup>

Navodi se i značaj *kulturnog i socio-ekonomskog statusa*, pa čak i pušenja, na funkcionalni ishod nakon povrede perifernih nerava. Smatra se da nivo kulturnog razvoja i ekonomski status utiču na pacijentovu saradnju prilikom rehabilitacije.<sup>[4]</sup>

Dok su faktori koji utiču na prognozu uglavnom intuitivni, mnogo teže je odrediti pacijentov *status oporavka*.<sup>[98]</sup> U naporu da se stvori standardna skala za merenje ishoda operacije, Britanski lekari su stvorili skalu motornog i senzitivnog oporavka (Medical research council skala- MCR). Ona je danas u širokoj upotrebi. Nažalost, veoma je subjektivna, zbog čega je poređenje ovih nalaza između različitih institucija veoma teško. Uvedene su i druge skale, kao što je to na primer Semes-Vejnstenovo monofilamentno testiranje, ali ono još nije široko prihvaćeno u literaturi.

Pored samog merenja rezultata i pacijentovo zadovoljstvo ishodom je takođe važno, a ovu varijablu je teško meriti. Čak i kada se postigne odličan ili dobar rezultat, pacijent može biti potpuno nezadovoljan. *Pacijentovo zadovoljstvo ishodom* možemo popraviti ranom komunikacijom i objašnjenjem o prirodi povrede i očekivanom rezultatu.

### 1.13. REHABILITACIJA

Nakon operacije, neprekidni nadzor nad pacijentom i uključenje u proces rehabilitacije su neophodni. Potrebno je praćenje napredovanja regenerišućeg aksona, korišćenjem elektrodijagnostičkih testova i Tinellovog znaka. Neophodno je detektovati zastoj aksonske regeneracije, posebno blizu mesta reparacije, jer to može značiti potrebu za reoperacijom. Tada se radi resekcija ožiljnog tkiva i rekonstrukcija nerva. Terapijski aspekt je neophodan za funkcionalni oporavak.

Aksonski rast je samo deo procesa koji mora da se desi da bi se dobio dobar funkcionalni rezultat nakon reinervacije senzornih organa, jer je pokazao da ona ne korelira sa oporavkom same funkcije. <sup>[200]</sup> Ovaj se nalaz poklapa sa nalazom boljeg rezultata kod dece, što znači, da postoji veoma važna centralna komponenta. Nekoliko studija je pokazalo da uvođenje protokola senzorne reedukacije značajno poboljšava funkcionalni ishod dovodeći do kortikalne reorganizacije. <sup>[15,201,202]</sup> U osnovi, novi deo mozga mora da shvati šta to oseća, što pokazuje zašto okolina bogata senzornim stimulusima pomaže u ovom procesu. Pored senzorne reedukacije, terapeut koji se bavi šakom radi sa pacijentom da bi se poboljšala snaga i koordinacija da bi šaka postala funkcionalna. <sup>[203,204]</sup>

Stoga je postoperativni postupak usmeren na zarastanje rane, održavanje pokretljivosti zglobova i uspostavljanje longitudinalnih ekscurzija nerava. Imobilizacija se u proseku nosi oko tri nedelje (od deset dana do šest nedelja). Susedni zglobovi se stavljaju u takozvanu sigurnu poziciju. Ekstremne pozicije s ciljem prevazilaženja nervnog defekta nisu indikovane. Za šaku ova pozicija bi bila fleksija MCP zglobova i ekstenzija IP zglobova. Nakon suture n.ulnarisa, blokiranje MCP zglobova na 30° fleksije omogućava aktivne pokrete IP zglobova, ali sprečava hiperekstenzioni deformitet MCP. Abdukciona udloga sprečava kontrakturu prvog interdigitalnog prostora kada je izgubljena abdukcija palca. Nakon uklanjanja imobilizacije plasiraju se dinamičke ortoze.

### 1.13.1. REEDUKACIJA SENZIBILITETA

#### Oporavak senzibiliteta šake nakon suture nerva

Nakon regeneracije nerva, novi konfuzni set signala ide od šake ka mozgu. Značajno je smanjena gustina inervacije. Aksonska regeneracija na novoj lokaciji rezultuje nepreciznom topografskom specifičnošću. Na primer, nakon reparacije n.medianusa, aksoni koji treba da odu ka srednjem prstu dolaze u dlan. Pored toga, narušena je inervacija ciljnih organa. Rezultantni signali u mozgu nakon senzitivne stimulacije mogu biti neprepoznati. Zato je senzorna reedukacija dizajnirana da pomogne pacijentu da prepozna novi input na upotrebljivi način. Sposobnost promene kortikalne mape senzornih impulsa i sposobnost da se prepoznaju promenjeni senzorni stimulusi zove se kortikalni plasticitet. Ova sposobnost je posebno izražena kod dece. Organizovani program reedukacije senzibiliteta može da pomogne pacijentu u postizanju maksimalnog oporavka nakon suture nerva i regeneracije. U ovoj reedukaciji učestvuju hirurg, fizijatar i pacijent. Vežbe treba uvesti za svaki stepen u pravo vreme.

Čak i kod najpreciznije mikrohirurške suture nerva veliki broj regenerišućih aksona nikada ne stigne do target tkiva. Jedan broj biva uhvaćen u ožiljak, drugi ulazi u epineuralno tkivo umesto u distalnu endoneuralnu tubu, treći uđu u tubu, ali odu ka drugim topografskim poljima (na primer akson koji inerviše distalni deo palca, reinerviše dlan ili kažiprst). Konačno, jedan broj aksona će izrasti do korektne topografske lokacije, ali neće uspeti da reinerviše senzorni terminalni organ (vlakna koja prvenstveno inervišu Majnsnerov korpuskul mogu stići do Merkelovog neuronskog kompleksa). Efekat ovog pomešanog pravca je, da kada ovakav impuls stigne do somatosenzornog korteksa, pacijent ima percepciju da mu je na primer prst stimulisan, ali je nesposoban da poveže ove impulse sa ranijim obrascima u asocijativnom korteksu. Iako on zna da nešto dodiruje njegovu šaku, nesposoban je da prepozna stimulus.

Svrha reedukacije senzibiliteta je da utrenira pacijenta da koristi svoj reinervisani senzorni aparat sa maksimalnim potencijalom, na primer da ga utrenira da prepozna promenjenu kortikalnu impresiju.

Krajnji kapacitet taktilne diskriminacije normalne šake nije bio definisan. Da bi postavili normalne vrednosti Veberovog klasičnog testa diskriminacije dve tačke, One (Onne) i Delon su proučavali zdrave pacijente i neoperisane kontralateralne šake povređenih. Ponavljano praćenje senzibiliteta ovih pacijenata je često pokazivalo napredovanje u testu u odnosu na inicijalni pregled. Ovaj potencijal je bio ispod rezultata kod slepih.<sup>[205]</sup>Ovo praćenje su radili Hajnrih

(Heinrichs) i Murhaus (Moorehouse) kod slepih bez dijabetesa. Njihove vrednosti su bile 1,5 mm, a u kontrolnoj grupi 3-5 mm.<sup>[206]</sup>

Termin senzorne reedukacije uvodi Vajn Peri (Wynn Parry) 1966.godine koji objavljuje prvi zvanični program kod pacijenata nakon suture nerva.<sup>[207,208]</sup> Delon i saradnici su ponudili fiziološku bazu reedukacije i izveli jedan broj jednostavnih testova za merenje retreniranosti pacijenata. Studije koje su izvedene bar deset godina ranije kod hemiplegičara i 30 godina ranije na životinjama su pokazale da uklanjanje parijetalnog lobusa rezultuje astereognozijom, ali da su životinje mogle da se nanovo utreniraju.<sup>[15]</sup>

Kolins (Collins) i Baji-Rita (Bach-y-Rita) su opisali različite aspekte senzorne reedukacije koje su istraživali u vizuelnom sistemu. Njihova iskustva sugerišu izvanredni kapacitet cerebralne reorganizacije i razvoja taktilnog vizuelnog supstitucionalnog sistema, ali nakon preliminarnog programa reedukacije senzibiliteta.<sup>[209]</sup>

Senzorna reedukacija se deli u tri strategije: *desenzitizacija, rana faza diskriminacije i lokalizacije i kasna faza diskriminacije i taktilne gnozije*. Početni napor je usmeren ka tome da pomogne pacijentu da razume potencijalne rizike koji postoje usled nedostatka protektivnog senzibiliteta.

Kada se desi rani oporavak, desenzitizacija se nastavlja programom postepenog stimulisanja, što će postepeno smanjiti neprijatne senzacije i razviti toleranciju na stimulse većeg intenziteta.<sup>[1]</sup>

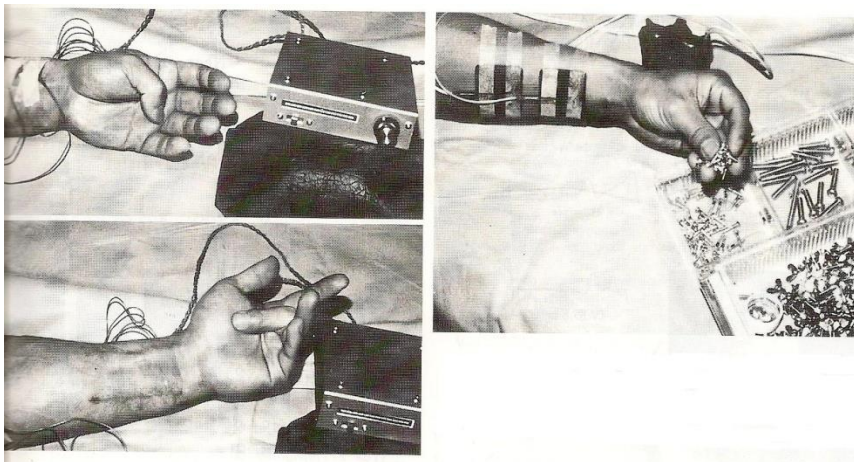
Kada u dlanu može da se drži aktivirana zvučna viljuška jačine 30 ciklusa, počinje rana faza diskriminacije i lokalizacije. Tokom ove faze pacijent se obučava da razlikuje statički i dinamički dodir. Senzorni stimulisi se primenjuju sa otvorenim i zatvorenim očima.

Kada se jasno mogu identifikovati mobilni i konstantni dodir, počinje kasna faza treninga. Cilj kasne faze je da se uspostavi taktilna gnozija. Taktilna gnozija je sposobnost šake da „vidi“ objekte i da objasni detalje kao što su oblik, tekstura i temperatura. Kako percepcija pacijenta napreduje koriste se sve složeniji objekti u treningu. U kasnoj fazi se uključuju i drugi modaliteti senzibiliteta, kao što su zvučne i mirisne senzacije. Koristi se bilateralni trening da bi se integrisale informacije kontralateralne i iste strane. Istražuje se i upotreba nekih farmakoloških supstanci, na primer lokalnog anestetika u vidu krema na podlakticu što poboljšava senzibilitet šake nakon povrede.<sup>[210]</sup>

Pored senzorne reedukacije postoji i motorna reedukacija. Ovde se pomoću odgovarajućih aparata obezbeđuje audio i vizuelni biofeedback, proizvodeći EMG signale u mišićima.

#### EMG-Biofeedback terapija za poboljšanje postoperativne motorne funkcije

Niskofrekventne terapije se koriste godinama da bi se stimulisali paralisani mišići i sprečila mišićna atrofija. Poslednjih godina, razvijen je metod treninga, gde se koriste minimalni akcioni potencijali paralisnog mišića ili mišićne grupe. EMG signali dobijeni od mišića koje inerviše regenerišući nerv se konvertuju u zvučni ili svetlosni signal, a pojačani su senzornim stimulusom iz eksternog izvora, što se na kraju sve konvertuje u novi motorni signal. Za uspešnu terapiju, bitna je pacijentova saradnja i razumevanje. Pacijent mora da nauči i sprovodi tehniku vežbajući na zdravoj ruci i da potvrdi EMG aktivnost da bi povećao svoju motivaciju. Kod pacijenata koji imaju povrede više nerava ili mišića, akcioni potencijali na EMG mogu da se indukuju individualnim mišićem, da bi se obnovila primarna funkcija svakog mišića (slika 44. ).<sup>[211]</sup>



Slika 44- Fizikalna terapija sa reedukacijom i motorne i senzitivne funkcije (slike levo prikazuju EMG biofeedback terapiju koja se koristi za reedukaciju mišića kada je regeneracija nerva dostigla nivo 1 i 2; slika desno prikazuje transkutane električne stimulacije nerva koje se koriste kod parestezija i bola) Izvor: Hirasawa Y. Peripheral nerve sutures. J Orthop Sci 1996;1:214-29.

### **1.13.2.METOD SENZORNE REEDUKACIJE**

Program zahteva započinjanje serije specifičnih vežbi u pravo vreme nakon neurorafije. Delon i saradnici su proučavali sekvence oporavka senzibiliteta proučavajući odgovor pacijenta na konstantni dodir, dodir u pokretu i vibracije (30 – 256 Hz).<sup>[212]</sup> Senzacije dodira se prenose velikim mijelinskim vlaknima grupe A. Ona se mogu klasifikovati na brzo i sporo adaptirajuća vlakna. Brzo adaptirajuća daju brz odgovor kada je stimulus prvi put delovao i zatim prestanu da odašilju impulse iako dodir i dalje može da deluje. Sporo adaptirajuća nastavljaju da odašilju impulse sve dok stimulus deluje. Stepenn okidanja je direktno proporcionalan intenzitetu stimulusa, veći pritisak, brže odašiljanje. Brzo adaptirajuća vlakna se mogu podeliti na bazi njihovog odgovora na vibratorne stimulse: jedna grupa maksimalno reaguje na niske frekvence (30 Hz), a druga na visoke frekvence (256 Hz).

Postoji i različita veza sa senzornim terminalnim organima: sporo adaptirajuća idu od Merkelovog ćelijskog neuronskog kompleksa, brzo adaptirajuća od Majsnerovog korpuskula (sa niskom frekvencom odgovora), brzo adaptirajuća od Paćinijanijevog (Pacnian) korpuskula (sa visokom frekvencom odgovora).

Kada se pacijent pregleda pomoću ovih testova prvo ima oporavak vibratornog senzibiliteta od 30 Hz, a zatim brzo sledi percepcija dodira u pokretu (laki udar prstom). Nakon znatnog odlaganja vraća se percepcija konstantnog dodira i konačno vibracije od 256 Hz. Sposobnost percepcije bola i temperature postiže se mnogo pre svih ovih modaliteta.

Ove sekvence oporavka senzibiliteta su vremenski raspored na kojem bazira početak vežbi senzibiliteta. Zapocinjanje vežbi pre nego što se oporavio odgovarajući fibro-receptorni sistem jedino vodi frustraciji i neuspehu, dok zapocinjanje vežbi u pravo vreme može ubrzati oporavak, dati pacijentu samopouzdanje i dati najbolji rezultat u najkraćem roku.

#### **1.13.2.1. RANA FAZA SENZORNE REEDUKACIJE**

Ova faza može zapoceti kada se povratila percepcija 30Hz i dodira u pokretu u prethodno utrnuloj regiji. Međutim, ona mora poceti pre nego što oporavak dostigne proksimalnu falangu. Ciljevi u ovoj fazi su da se razlikuje percepcija pokreta od konstantnog dodira i pritiska i da reedukuje vlakna koja su pogrešnog pravca i koja mogu da uzrokuju pogrešnu lokalizaciju. Pacijent koristi meki instrument, na primer gumicu za brisanje, da podigne i spusti u zonama koje se reedukuju. On prvo posmatra vežbe, zatim zatvori oči i koncentriše se šta oseća. Zatim

otvori oči da potvrdi da se to stvarno dešava. On treba da verbalizuje šta god da oseća (pr. ”osećam da se nešto penje ili spušta od kažiprsta do dlana”).

Kako regeneracija napreduje i pacijent dobije sposobnost percepcije konstantnog dodira isti tip vežbi se ponavlja sa izuzetkom da se primeni stalni stimulus umesto onaj u pokretu.

Novoregenerisani sistem vlakno-receptor je nezreo i ima visok prag, pa mora da se koristi stimulus velikog intenziteta da bi se desila percepcija. Stoga, gumicu treba pritisnuti toliko jako da pacijent oseti, ali da ne izazove percepciju bola.

Stimulacija može da se izvodi i pomoću zvučne viljuške obe frekvence stavljene na vrhove prstiju iako nisu prepoznati ni konstantni dodir, ni dodir u pokretu. Ovo se dešava zato što je pacijent uspostavio neophodni vlakno-receptor sistem za dodir na vrhovima prstiju, ali postoje praznine. Unutar dve do tri nedelje intenzivne rane faze reedukacije, ove praznine treba da budu prevaziđene. U ovakvim slučajevima zvučna viljuška je koristan vodič za uvođenje specifičnih vežbi senzibiliteta.

Rana faza reedukacije treba da započne na vrhovima prstiju 4–6 meseci nakon suture n.medianusa i n.ulnarisa na nivou ručnog zgloba.

### **1.13.2.2. KASNA FAZA SENZORNE REEDUKACIJE**

Cilj kasne faze je da vodi pacijenta ka oporavku taktilne gnozije. Ove vežbe moraju uvesti objekat identifikacije. Kada se trenira na ovaj način, taktilna diskriminacija koja se meri sa 2PD testom i testom u pokretu se poboljšava.

Nikada nije kasno započeti s kasnom fazom. S druge strane, suviše rano započinjanje vodi pacijenta ka neuspehu u prepoznavanju zadataka i može povećati frustraciju i pacijenta i terapeuta. Idealno je da kasna faza započne odmah pošto se vratila percepcija dodira u pokretu i konstantnog dodira na vrhovima prstiju sa dobrom lokalizacijom. Ovo se može desiti najranije šest do osam nedelja nakon suture n.medianusa i n.ulnarisa u predelu ručnog zgloba. Prihvaćeno je da taktilna gnozija ne može biti prisutna pre nego što je moguća diskriminacija dve tačke oko 12-15 mm. Pored toga, kod n.medianusa, čak i kod 2PD testa od 25 mm, Delon je primetio da ako je 2PD test u pokretu manji od 6 mm, pacijent može identifikovati objekat manipulišući njime između palca i kažiprsta.<sup>[212]</sup>

Kasna faza prvo uvodi komplet poznatih kućnih predmeta različitog oblika, veličine i strukture. Procedura ide sledećim tokom: uhvate se predmeti otvorenih očiju, uhvate se

zatvorenih očiju uz koncentraciju, pa ponovo otvorenih očiju uz pojačanje. Nakon što izvede vežbe, terapeut ga testira, beležeći broj objekata koje je tačno identifikovao i vreme u sekundama potrebno za identifikaciju. Ovako se obezbedi vizuelna evidencija za pacijenta, terapeuta i fizijatra, da li ima progresu, a pacijent ima cilj u sledećoj terapiji, što povećava njegovu motivaciju.

Pacijent napreduje od većih objekata jednostavnog oblika i različitog sastava, ka objektima koji su manji, a koji se više razlikuju po obliku i veličini, nego po strukturi. Ovi poslednji zahtevaju mnogo suptilniju diskriminaciju. U ovoj fazi pacijent će obnoviti klasični 2PD test i 2PD u pokretu na vrednosti manje od 6 mm.

Kada diskriminacija dve tačke u pokretu dostigne 4 mm, pacijent će biti u stanju da identifikuje najmanji objekat korektno, čak i ako ispadne iz hvata, pošto se sporo adaptirajući receptor-vlakno sistem nije regenerisao i dovoljno sazreo.

Očito je da kasna faza obezbeđuje i motornu reedukaciju. Ona se može prilagoditi i specifičnom zanimanju pacijenta ili za dnevne aktivnosti.

### **1.13.3. REZULTATI SENZORNE REEDUKACIJE**

Trenutno postoji aktivni senzorni program reedukacije u USA, Australiji, Kanadi, Engleskoj, Francuskoj, Italiji, Japanu, Švedskoj i Švajcarskoj. Vajn Peri (Wynn Parry) i Salter su objavili rezultate, ali bez broja ispitivanih pacijenata i vremena potrebnog za postizanje tih rezultata. Koristeći graduacioni sistem Higheta iz 1954. godine, rezultati pokazuju oporavak u 33% kod n.medianusa i n.ulnarisa na stepen S 3+ i 50% n.medianusa i 25% n.ulnarisa na S4. U poređenju sa generalno lošim rezultatima sutura ovih nerava, ovi pacijenti pokazuju značajan napredak. Praktično ni jedan odrasli pacijent nije pokazao oporavak na S4 nakon suture na nivou ručnog zgloba.<sup>[213]</sup>

Postoje i rezultati Vilgisa (Wilgis) i Maksvela (Maxwell) kod odraslih pacijenata sa digitalnim nervnim graftovima: 53% njihovih pacijenata pokazuje oporavak na S3+, a 67% na S4. Ovo opet ukazuje na značajne rezultate kod graftova digitalnih nerava u odnosu na pacijente koji nisu bili podvrgnuti senzornoj reedukaciji.<sup>[214]</sup>

Studija Delona i Džabaleja (Jabaley) kod suture digitalnih nerava i naknadnom senzornom reedukacijom dve godine posle operacije, pokazuje 12% sa oporavkom na S3+, a 82% na nivo S4, što upućuje na njenu korisnost nakon ovakvih operacija.<sup>[15]</sup>



#### 1.13.4. GNOSTIČKI PRSTENOVI (Brunelli 1981)

Predstavljaju set od tri prstena na čijim se spoljnim površinama nalaze slova, arapski brojevi i geometrijske figure. Unutrašnja strana prstenova je glatka (slika 45).



Slika 45-Gnostički prstenovi. Izvor: Brunelli GA, Battiston B, Dellon AL. Gnostic rings: usefulness in sensibility evaluation and sensory reeducation. J Reconstr Microsurg 1992;8(1):31-

4.

Prstenovi su različite veličine. Na prvom su simboli od 15 mm, na drugom od 10 mm i na trećem od 5 mm. Ovi prstenovi se koriste i u evaluaciji senzibiliteta i kod senzorne reedukacije.

Za testiranje, pacijent treba da prepozna simbole zatvorenih očiju. Na svakom prstenu je pet različitih simbola.

Prepoznavanje na najvećem prstenu nosi za svaki simbol 12 poena (ukupno 60), na srednjem po 6 poena (ukupno 30), a na najmanjem po 2 poena (ukupno 10). Znači, ako se prepoznaju svi simboli na sva tri prstena, maksimalni skor iznosi 100. Normalni nalaz obično iznosi 100, ali kod ljudi koji rade teške fizičke poslove (kaloziteti na prstima) i kod starijih skor od 90 se takođe smatra normalnim.<sup>[215]</sup>

Mogu se koristiti i kod senzorne reedukacije i to za digitalne nerve posle četiri meseca od povrede. Pacijentu se savetuje da vežba nekoliko puta na dan.

Treba da zna koji su simboli na prstenovima, treba da ih prepozna sa zatvorenim očima,

Proverava da li je tačno prepoznao otvarajući oči, počinje od većeg ka manjim prstenovima.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Utvrditi strukturu povređenih iz obe grupe po: polu, godinama, mehanizmu povređivanja, vremenu proteklom od povrede do operacije, udruženosti sa povredama drugih tkiva, koji prst je povređen, dominantnosti ruke, navici pušenja
2. Utvrditi učestalost spontanog oporavka senzibiliteta u inervacionom području povređenog digitalnog nerva
3. Utvrditi povezanost pojedinih obeležja (godine, mehanizam povređivanja, nivo povrede, udruženost povreda) sa stepenom oporavka senzibiliteta kod operisanih i neoperisanih.
4. Porediti stepen oporavka senzibiliteta kod obe grupe.

### 3. MATERIJAL I METODE

U ovo istraživanje su uključene dve grupe pacijenata. Prva grupa su pacijenti gde je rađena sutura povređenih digitalnih nerava, a druga grupa su pacijenti kod kojih ova sutura nije rađena.

Pretpostavka je da kod povrede digitalnih nerava šake dolazi do delimičnog ili kompletnog spontanog oporavka senzibiliteta i u onim slučajevima koji nisu operativno lečeni ili gde sutura nije mogla biti iz različitih razloga urađena.

Ova teza je imala za cilj istraživanje u nekoliko pravaca. Da prikaže dosadašnje rezultate lečenja, da analizira uspešnost funkcionalnog oporavka, da uporedi naše rezultate sa rezultatima drugih autora, kao i da pruži podatke za dalji praktični rad i istraživanja iz ove oblasti. Studija je bila prospektivnog karaktera, a podaci su obrađeni odgovarajućim statističkim metodama.

Istraživanje je sprovedeno na odeljenju za rekonstruktivnu hirurgiju šake i mikrohirurgiju Urgentnog Centra u periodu od 30.06.2013. do 30.06.2015. Svi pacijenti su pregledani u ortopedskoj ambulanti hitne službe Urgentnog Centra ili su hospitalizovani na gore navedenom odeljenju. Studija je prospektivna i rađena je na dve grupe pacijenata.

Epidemiološke podatke smo dobili iz istorije bolesti, a kliničke podatke pregledom pacijenata i intraoperativnim nalazom. Udruženost sa povredama koštano-zglobnih struktura smo ustanovili na osnovu radiografija u dva pravca (AP i profilnih) povređene šake načinjenih na prijemu i eventualno postoperativno. U studiju je uključeno ukupno 150 pacijenata.

Kriterijum za uključivanje pacijenata u studiju je povreda digitalnih nerava šake i to n.digitalis palmaris proprii, a potom su pacijenti podeljeni na grupu operisanih (110) i grupu neoperisanih (40). Svi pacijenti iz prve grupe su lečeni operativno primarnom neurorafijom.

Kriterijumi za uključivanje u grupu neoperisanih su bili:

- a) pacijenti kod kojih sutura digitalnog nerva nije mogla da se uradi zbog velikog oštećenja mekih tkiva, posebno kožnog pokrivača, velikog defekta nervne supstance, distalne lezije gde dolazi do rasipanja nervnih fascikulusa u okolno tkivo ili gde je postojala infekcija
- b) pacijenti kod kojih je povreda inicijalno previđena
- c) pacijenti koji su se javili prvi put na pregled mesec i više dana od povrede
- d) pacijenti koji su odbili operativno lečenje.

Analiza različitih obeležja i poređenje dobijenog stepena oporavka vršena je između ove dve grupe. Kontrolnu grupu je činila suprotna nepovređena ruka. Pacijenti su praćeni od šest meseci do godinu dana.

U ovu studiju nisu bili uključeni pacijenti kod kojih je rađena replantacija.

Svi pacijenti su nakon skidanja imobilizacije i odstranjenja eventualnog osteosinteskog materijala upućivani na rehabilitaciju u Urgentni Centar u Jedinicu za rehabilitaciju šake. Dužina nošenja imobilizacije je zavisila od vrste povrede, odnosno od udruženosti povrede nerava sa povredama tetivnih i koštano-zglobnih struktura. Kod izolovanih povreda nerava dužina nošenja imobilizacije je bila tri nedelje.

Analizirali smo pojedine faktore i njihov uticaj na oporavak senzibiliteta distalno od mesta povrede nerva.

### **3.1. HIRURŠKI PROTOKOL**

#### Preoperativna priprema pacijenta

Po prijemu, vršena je procena opšteg stanja pacijenta. Bolesnik je obavezno dobijao AT zaštitu i antibiotsku profilaktičku terapiju (dva, a nekad i tri antibiotika, zavisno od mehanizma povrede, stepena oštećenja i kontaminacije tkiva). Urađen je detaljan klinički pregled povređenog ekstremiteta, inspekcija rane i radiografija šake u dva pravca.

#### Operativno lečenje

Pacijenti su rađeni u regionalnoj anesteziji (BPB) i u beskrvnom polju uz upotrebu turnikea. Tokom operacije redosled je bio sledeći:

a) *Eksploracija povređenih struktura* i konstatacija oštećenja povređenih tkiva. Pristupalo se volarnom, Brunerovom cik-cak incizijom.

b) *Mekotkivni debridman* uz uklanjanje svih makroskopski oštećenih struktura koje bi ostale avaskularne i podlegle nekrozi, te bile pogodna podloga za razvoj infekcije, otežano zarastanje, razvoj fibroze i ožiljavanje, a time dovele do narušavanja funkcionalnog oporavka. Debridman na šaci je uvek poštedan i pažljiv, posebno na nervima jer šaka nema »viška« tkiva.

c) *Koštani debridman* i stabilizacija preloma uvek prethode operaciji na nervima. Skraćenje kosti nekad omogućava suturu ostalih tkiva, posebno nerva i arterije bez tenzije, a

često i lakše zatvaranje kožnog pokrivača. Osteosinteza je rađena K iglama i to najčešće sa dve K igle za falange.

d) *Sutura tetiva* je sledila nakon koštane stabilizacije. Uglavnom se radilo o povredi površnih i dubokih fleksora prstiju, dugog fleksora palca, a ređe o povredi ekstenzornih tetiva. Tetive su šivene atraumatskim, neresorptivnim koncem 2-0 ili 3-0 (Ti-cron®, Ethibond®). Korišćen je uvek Krackow šav, čime su omogućene rane aktivne vežbe povređenog prsta nakon plasiranja dinamičke imobilizacije.

e) *Sutura digitalnih nerava*, jednog ili oba, end-to-end, epineurijalnim šavom sa koncem Ethilon®, debljine 9-0 ili 10-0. Obavezno se izbegavala tenzija na suturnom mestu. Sutura nerva je rađena uvek uz upotrebu operativnog mikroskopa.

f) *Sutura digitalnih arterija* termino-terminalnom anastomozom ako su bile povređene. Vršena je koncem 10-0. U nekim slučajevima arterije nisu bile povređene, a kod nekih pacijenata anastomoza nije mogla da se uradi zbog velikog oštećenja krvnog suda, bilo zbog same prirode povrede, bilo zbog nestručne ligature postavljene u drugoj ustanovi ili na hitnoj službi. Venski graftovi za nadoknadu defekata arterije nisu u ovoj studiji korišćeni.

g) *Zatvaranje rane* je vršeno nakon pažljive hemostaze. U našoj seriji nismo imali postoperativnu infekciju rane.

#### Postoperativno praćenje

Postoperativna imobilizacija je stavljana sa ručnim zglobovima u fleksiji od oko 30 stepeni, MCP zglobovima u fleksiji od oko 60 stepeni, a PIP i DIP zglobovima u blagoj fleksiji. Imobilizacija je kod izolovanih povreda digitalnih nerava nošena tri nedelje, a potom su pacijenti upućivani na fizikalnu terapiju. Pacijenti su dobijali antibiotsku terapiju (obično dva antibiotika), OHB12 ampule na drugi dan, a u slučaju suture digitalnih arterija i antikoagulantnu terapiju (intravenski ili subkutano). Kod povrede fleksornih tetiva imobilizacija je nošena četiri nedelje, a kod ekstenzornih tetiva pet do šest nedelja. Osteosintetski materijal (K igle) je odstranjen posle sanacije preloma falangi potvrđenih radiografijom.

### 3.2. METODE PROCENE REZULTATA

Zabeležili smo sledeće parametare:

Mehanizam povrede

Mehanizam govori o širini zone povrede. Usku zonu daju tanka i oštra sečiva, a širu zonu povređivanja tupu oruđa gde se često kombinuju sile gnječenja, a ponekad i avulzije. Prema mehanizmu povrede pacijente smo podelili u sledeće grupe:

- grupa 1 (oštri predmeti kao što su staklo, žilet, skalpel, keramika, lim)
- grupa 2 (oruđa sa širim i tupljim sečivom, kao što su cirkular, brusilica, freza, testera, presa, padovi teških predmeta na šaku i slično).

Pol pacijenta

- grupa 1 (muškipol)
- grupa 2 (ženski pol)

Zanimanje pacijenta

- grupa 1 (student ili učenik)
- grupa 2 (adiministrativni radnik)
- grupa 3 (fizički radnik)
- grupa 4 (penzioner)

Godine pacijenta

Pacijente smo prema starosti u momentu povređivanja podelili u sledeće grupe.

- do 20 godina
- od 21 do 32 godina
- od 33 do 48 godina
- preko 49 godina

Udruženost povreda

Pacijenti su prema udruženosti povreda svrstani u sledeće grupe:

- 1 grupa (izolovana povreda nerva)
- 2 grupa (povreda tetiva)
- 3 grupa (povreda falangi ili povrede zglobova)

Dominantnost povređene ruke

Pacijenti su svrstani u sledeće kategorije:

- kategorija 1 (dominantna ruka)

– kategorija 2 (nedominantna ruka)

Koji prst je povređen

- grupa 1 (palac)

- grupa 2 (kažiprst)

- grupa 3 (srednji prst)

- grupa 4 (domali prst)

- grupa 5 (mali prst)

Vreme proteklo od povrede do operacije

- grupa 1 (isti dan)

- grupa 2 (24h od povrede)

- grupa 3 (48h od povrede)

- grupa 4 (72h od povrede)

Navika pušenja

-grupa 1 (pušač)

-grupa 2 (nepušač)

### 3.3. PRAĆENJE OPORAVKA SENZIBILITETA

Za procenu oporavka senzibiliteta korišćena je Medical Research Council skala (MCR) koja glasi:

– S0-odsustvo senzibiliteta u autonomnoj zoni

– S1-oporavak dubokog kutanog senzibiliteta za bol u autonomnoj zoni nerva

– S2-povratak jednog stepena površnog kutanog senzibiliteta za bol i taktilnog senzibiliteta u autonomnoj zoni nerva

– S3-oporavak površnog senzibiliteta za bol i taktilnog senzibiliteta u autonomnoj zoni sa nestankom svakog prethodnog prekomernog odgovora (hiperestezija)

– S3+- kao S3 ali i oporavak 2PD u autonomnoj zoni na 7 do 15 mm

– S4-kompletni oporavak senzibiliteta ( 2PD 2-6mm).

**Taktilni senzibilitet** je testiran dodirom vate za lak dodir, a vrhom olovke za grub dodir.

**Test diskriminacije dve tačke (2PD)** ili Veber-Moberg test je vršen distalno od mesta povrede duž toka ispitivanog nerva. Ukazuje na sposobnost razlikovanja istovremenog dodira dve tačke. Treba ga upotrebiti samo kada je prisutna percepcija stalnog dodira. On pokazuje

najmanje rastojanje koje pacijent može da razlikuje kao dve odvojene tačke dodira. Može se koristiti instrument koji se zove Disk-diskriminator, ali je Moberg pojednostavio test koristeći običnu spajalicu. Pacijent prvo posmatra test. Test nije do kraja standardizovan, ali se smatra da su normalne vrednosti za decu 2 mm, a za odrasle 4-6 mm. Vrednosti od preko 15 mm se smatraju patološkim. Intenzitet pritiska je takav da ne izaziva bol, već da na mestu pritiska koža pobeli. Prema Mobergu, koristi se deset odvojenih stimulusa, a sedam tačnih od deset odgovora se smatra validnim. Beleži se najmanja vrednost u milimetrima koju pacijent još uvek prepoznaje kao dva dodira. Merenje se uvek vrši i na istom prstu suprotne, nepovređene ruke.

**Hiperestezijske** – beleži se podatak da pacijent distalno od mesta povrede oseća “mravinjanje”, “žarenje” i sličan tzv. prekomerni odgovor.

**Bolni senzibilitet** – percepcija bola se testira ubodom igle i uvek se radi na kraju ispitivanja.

Na osnovu ovog ispitivanja pacijenti su svrstani prema MCR skali u grupe od S0 do S4.

Procena oporavka senzibiliteta je vršena od minimum šest meseci do dve godine od povrede.

Funkcionalni rezultat smo beležili korišćenjem DASH upitnika (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire), kojeg su pacijenti popunjavali istog dana kada je popunjavan upitnik i vršeno merenje oporavka senzibiliteta. On je dizajniran da meri narušenost funkcije bilo kog dela gornjeg ekstremiteta imože da se koristi za jedno ili više oboljenja. Sastoji se od 30 pitanja. Vrednosti se kreću od 0 do 100, a vrednost izračunava sam računar kada unesemo odgovore pacijenta. Rezultat je bolji što je vrednost skora manja. DASH skor je subjektivno merilo i ukazuje na pacijentovo viđenje sopstvene funkcionalne nesposobnosti.



## 4. Rezultati

Studija je obuhvatila 150 pacijenata sa povredom digitalnog nerva šake. U toj grupi operativno je lečeno 110, a neoperativno 40.

### 4.1. Epidemiološke karakteristike

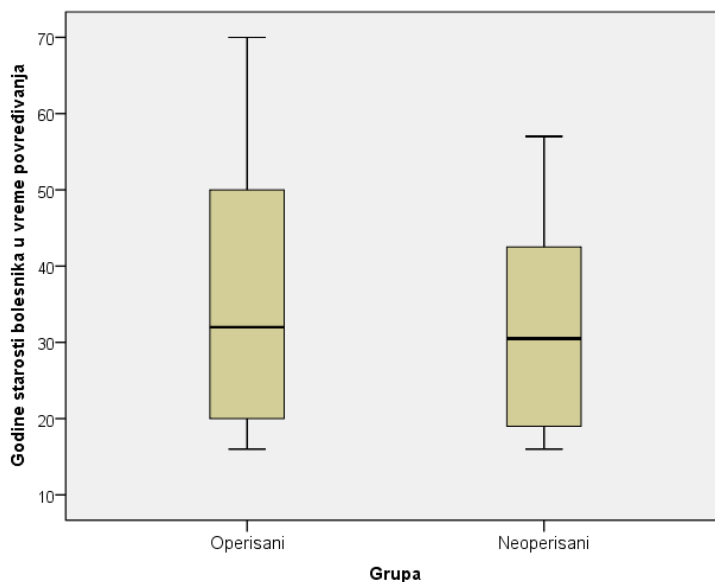
Poredili smo godine starosti u momentu povređivanja u grupi operisanih i grupi neoperisanih (Tabela 9). Najmlađi pacijent je imao 16 godina, a najstariji 70 godina, sa srednjom vrednošću od 34,87 godina u obe grupe.

Tabela 9- Godine starosti pacijenata u grupi operisanih i neoperisanih

		Godine starosti bolesnika u vreme povređivanja					
		N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
Grupa	Neoperisani	40	31,72	12,72	30,50	16,00	57,00
	Operisani	110	36,01	15,01	32,00	16,00	70,00
	Ukupno	150	34,87	14,52	32,00	16,00	70,00

Studentovim t-testom nije dobijena statistički značajna razlika u starosti bolesnika između grupe operisanih i neoperisanih ( $t = 1,607$ ;  $p = 0,110$ ). Operisani pacijenti su bili nešto stariji sa prosekom od 36,01 godine, a u grupi neoperisanih taj prosek je iznosio 31,72 godine.

Grafikon 1



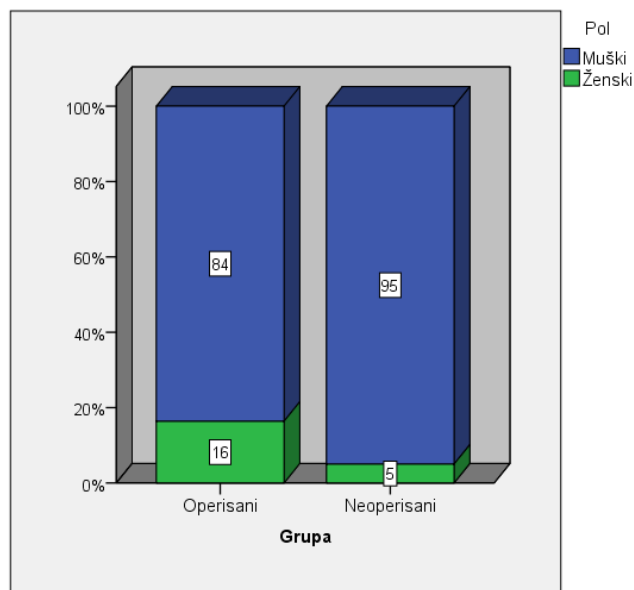
Poredili smo distribuciju pacijenata po polu u grupi operisanih i grupi neoperisanih (Tabela 10).

Tabela 10- Distribucija pacijenata po polu u grupi operisanih i neoperisanih

			Pol		Ukupno
			Muški	Ženski	
Grupa	Operisani	N	92	18	110
		%	83,6%	16,4%	100,0%
	Neoperisani	N	38	2	40
		%	95,0%	5,0%	100,0%
Svega		N	130	20	150
		%	86,7%	13,3%	100,0%

Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po polu između grupe operisanih i grupe neoperisanih (Hi-kvadrat = 3,278; p = 0,070). Muškarci su u prvoj grupi činili 83,6%, a u drugoj 95% pacijenata.

Grafikon 2



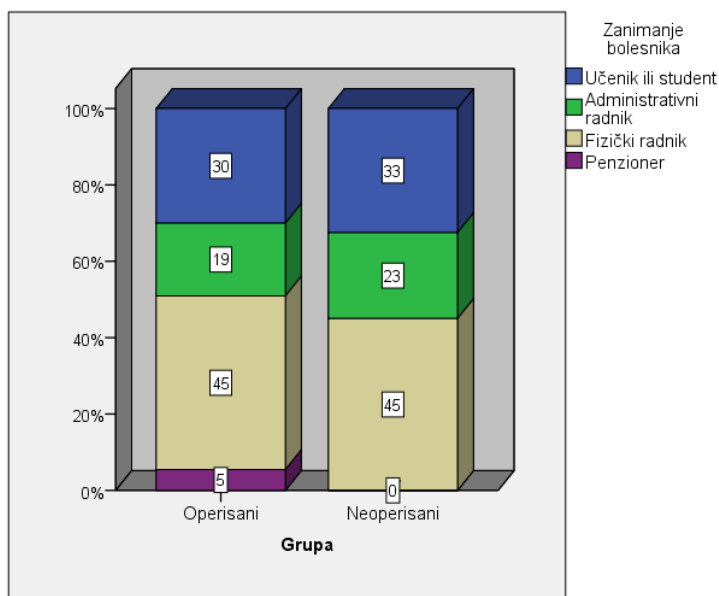
Poredili smo distribuciju pacijenata po zanimanju u grupi operisanih i grupi neoperisanih (Tabela 11).

Tabela 11- Distribucija pacijenata po zanimanju u obe grupe pacijenata

		Grupa		Ukupno	
		Operisani	Neoperisani		
Zanimanje bolesnika	Učenik ili student	N	33	13	46
		%	30,0%	32,5%	30,7%
	Administrativni radnik	N	21	9	30
		%	19,1%	22,5%	20,0%
	Fizički radnik	N	50	18	68
		%	45,5%	45,0%	45,3%
	Penzioner	N	6	0	6
		%	5,5%	0,0%	4,0%
Ukupno		N	110	40	150
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po zanimanju između grupe operisanih i grupe neoperisanih (Hi-kvadrat = 2,413;  $p = 0,535$ ). U obe grupe je najviše bilo fizičkih radnika (45%), a potom učenika i studenata (30%).

Grafikon 3

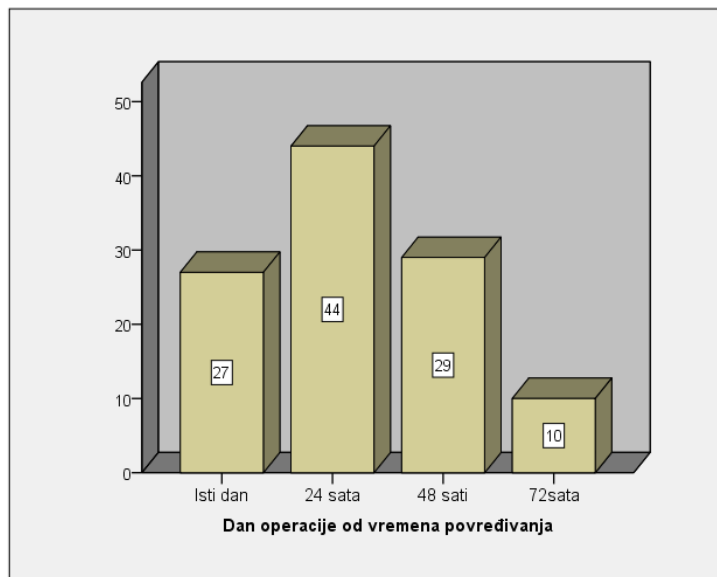


Prema vremenu operacije najviše pacijenata je operisano u okviru 24h od povređivanja (64,5%) (Tabela 12).

Tabela 12- Distribucija pacijenata prema vremenu operacije u odnosu na povredu

			Grupa		Ukupno	
			Operisani	Neoperisani		
Dan operacije od vremena povređivanja	Isti dan operisan	N	27	0	27	
		%	24,5%	0,0%	18,0%	
	24h od povređivanja	N	44	0	44	
		%	40,0%	0,0%	29,3%	
	48h od povređivanja	N	29	0	29	
		%	26,4%	0,0%	19,3%	
	72h od povređivanja	N	10	0	10	
		%	9,1%	0,0%	6,7%	
Neoperisani	N	0	40	40		
	%	0,0%	100,0%	26,7%		
Ukupno			N	110	40	150
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Grafikon 4



Poredili smo odnos pušača i nepušača u obe grupe pacijenata (Tabela 13).

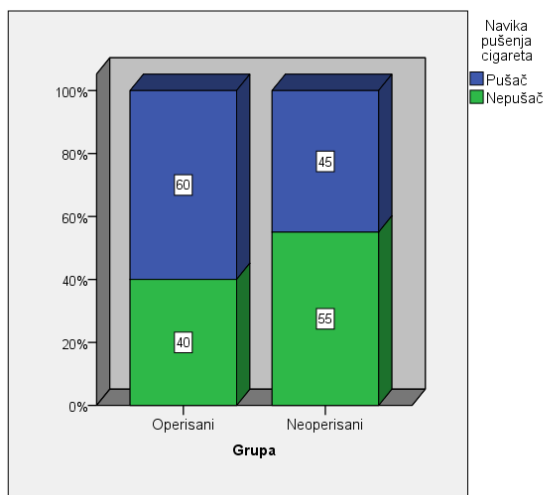
Tabela 13- Distribucija pacijenata u odnosu na pušenje u obe grupe

		Grupa		Ukupno	
		Operisani	Neoperisani		
Navika pušenja cigareta	Pušač	N	66	18	84
		%	60,0%	45,0%	56,0%
	Nepušač	N	44	22	66
		%	40,0%	55,0%	44,0%
Ukupno		N	110	40	150
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po navici pušenja cigareta između grupe operisanih i grupe neoperisanih (Hi-kvadrat = 2,679;  $p = 0,102$ ).

U grupi operisanih bilo je više pušača (60%), a grupi neoperisanih pušači su iznosili 40%.

Grafikon 5



Poredili smo odnos povređivanja dominantne i nedominantne ruke u obe grupe pacijenata (Tabela 14).

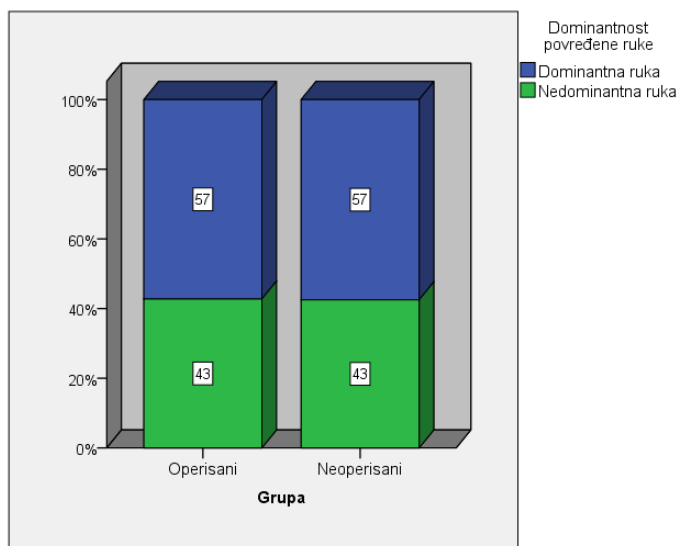
Tabela 14- Distribucija pacijenata prema dominantnosti povređene ruke u obe grupe

	Dominantnost povređene ruke	Ukupno
--	-----------------------------	--------

			Dominantna ruka	Nedominantna ruka	
Grupa	Operisani	N	63	47	110
		%	57.3%	42.7%	100.0%
	Neoperisani	N	23	17	40
		%	57.5%	42.5%	100.0%
Svega		N	86	64	150
		%	57.3%	42.7%	100.0%

Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po dominantnosti povređene ruke između grupe operisanih i grupe neoperisanih (Hi-kvadrat = 0,001;  $p = 0,980$ ). Dominantna ruka je povređivana u nešto više od polovine slučajeva kod obe grupe pacijenata (57,3%, odnosno 57,5%).

Grafikon 6



Poredili smo distribuciju pacijenata prema mehanizmu povređivanja kod obe grupe pacijenata (Tabela 15).

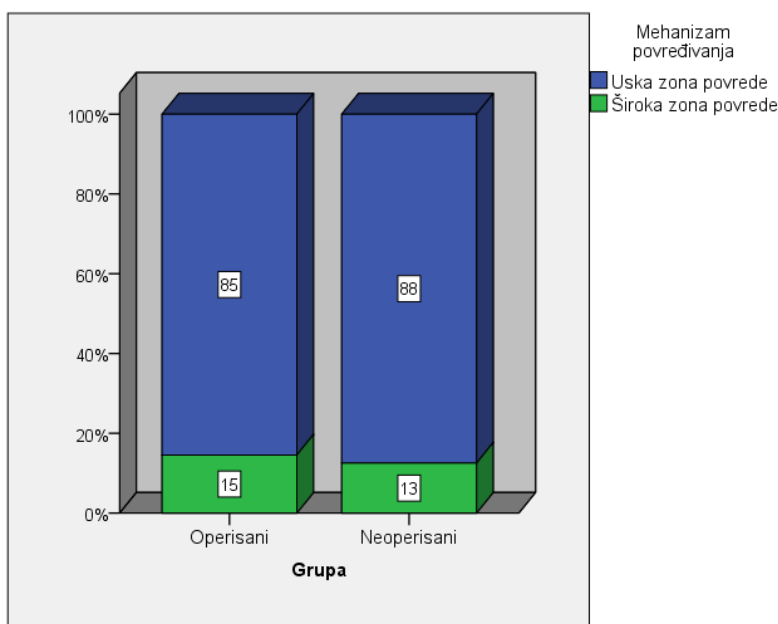
Tabela 15- Distribucija pacijenata prema mehanizmu povređivanja u obe grupe

			Grupa		Ukupno
			Operisani	Neoperisani	
Mehanizam	Uska zona	N	94	35	129

povređivanja	povrede	%	85,5%	87,5%	86,0%
	Široka zona	N	16	5	21
	povrede	%	14,5%	12,5%	14,0%
Ukupno		N	110	40	150
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po mehanizmu povređivanja između grupe operisanih i grupe neoperisanih (Hi-kvadrat = 2,679; p = 0,102). U obe grupe pacijenata češća je bila uska zona povrede (85,5% i 87,5%).

Grafikon 7



Poredili smo distribuciju pacijenata prema povređenom prstu u obe grupe (Tabela 16).

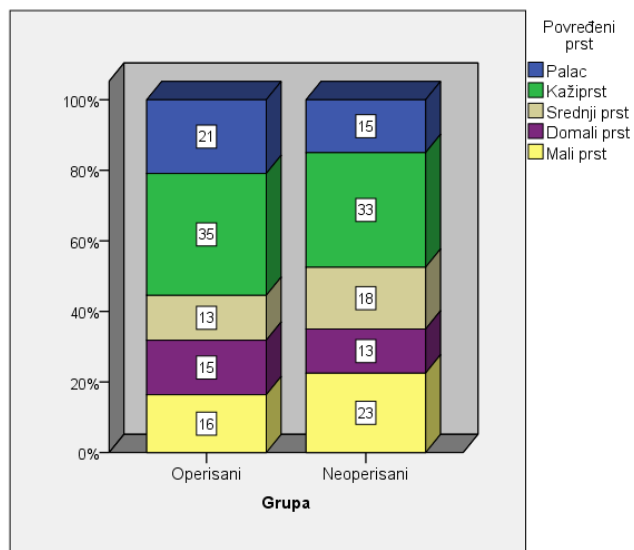
Tabela 16- Distribucija pacijenata prema vrsti povređenog prsta u obe grupe

		Grupa			Ukupno
		Operisani	Neoperisani		
Povređeni prst	Palac	N	23	6	29
		%	20,9%	15,0%	19,3%
	Kažiprst	N	38	13	51
		%	34,5%	32,5%	34,0%
	Srednji	N	14	7	21

	prst	%	12,7%	17,5%	14,0%
	Domali	N	17	5	22
	prst	%	15,5%	12,5%	14,7%
	Mali prst	N	18	9	27
Ukupno		N	110	40	150
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po povređenom prstu između grupe operisanih i grupe neoperisanih (Hi-kvadrat = 1,183; p = 0,167). U obe grupe je najčešće povređivan kažiprst (34,5% i 32,5%), a sledi ga po učestalosti palac u grupi operisanih (20,9%), odnosno mali prst u grupi neoperisanih (18%). Najređe je povređivan srednji prst u grupi operisanih (12,7%), odnosno domali prst u grupi neoperisanih (12,5%).

Grafikon 8



Poredili smo odnos udruženosti povreda nerva sa ostalim strukturama u obe grupe pacijenata (Tabela 17).

Tabela 17- Distribucija pacijenata prema udruženosti povreda u obe grupe

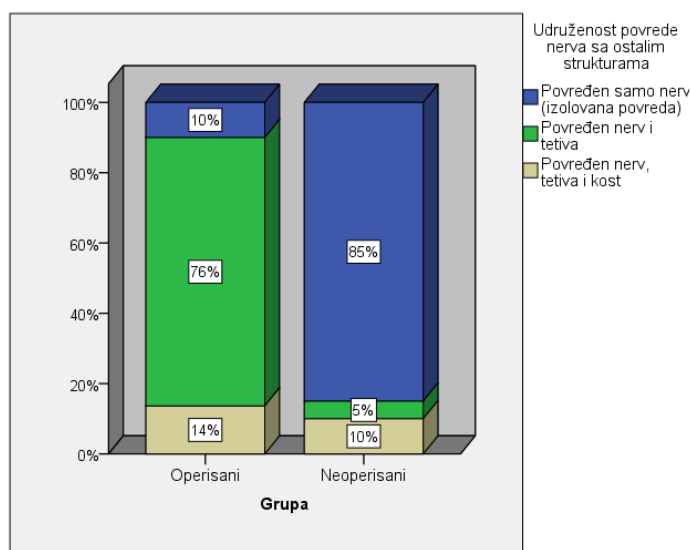
	Grupa	Ukupno
--	-------	--------



			Operisani	Neoperisani	
Udruženost povrede nerva sa ostalim strukturama	Povređen samo nerv (izolovana povreda)	N	11	34	45
		%	10,0%	85,0%	30,0%
	Povređen nerv i tetiva	N	84	2	86
		%	76,4%	5,0%	57,3%
	Povređen nerv, tetiva i kost	N	15	4	19
		%	13,6%	10,0%	12,7%
Ukupno		N	110	40	150
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Hi-kvadrat testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po udruženosti povrede nerva sa ostalim strukturama između grupe operisanih i grupe neoperisanih (Hi-kvadrat = 81,632;  $p < 0,001$ ). U grupi operisanih pacijenata izolovane povrede digitalnog nerva su retke (samo u 10%) slučajeva. U ovoj grupi najveći broj pacijenata ima i povređenu tetivu (76,4%), dok u grupi neoperisanih skoro jedna trećina povređenih ima izolovanu povredu digitalnog nerva (30%). Ovim se može reći da su povrede šake znatno teže u grupi operisanih pacijenata.

Grafikon 9



#### 4.2. Oporavak senzibiliteta

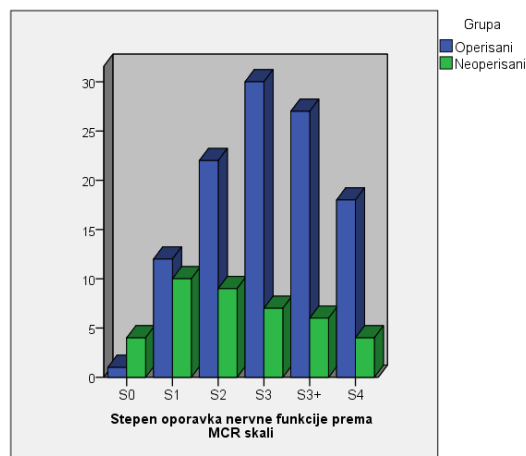
Rezultate oporavka senzibiliteta prema MCR skali u obe grupe pacijenata smo prikazali u tabeli 18. Najveći broj pacijenata u grupi operisanih je dostigao nivo oporavka S3(27,3%), a potom S3+ (24,55). Sledi nivo S2 sa 20%, zatim S4 sa 16,4%, S1 10,9% a bez oporavka (S0) ima 0,9% pacijenata. Rezultati su lošiji u grupi neoperisanih gde je dobar i odličan rezultat (S3,S3+ i S4) postiglo 42,5%, u odnosu na grupu operisanih (68,2%) (Tabela 18).

Tabela 18- Stepen oporavka senzibiliteta prema MCR skali u obe grupe

		Grupa		Ukupno		
		Operisani	Neoperisani			
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	1	4	5	
		%	0,9%	10,0%	3,3%	
	S1	N	12	10	22	
		%	10,9%	25,0%	14,7%	
	S2	N	22	9	31	
		%	20,0%	22,5%	20,7%	
	S3	N	30	7	37	
		%	27,3%	17,5%	24,7%	
	S3+	N	27	6	33	
		%	24,5%	15,0%	22,0%	
	S4	N	18	4	22	
		%	16,4%	10,0%	14,7%	
	Ukupno		N	110	40	150
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Man-Vitni U testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali između grupe operisanih i grupe neoperisanih ( $Z = 2,981; p = 0,003$ ). Bolji rezultati oporavka nerve funkcije su u grupi operisanih pacijenata.

Grafikon 10



Funkcionalni postoperativni rezultat prema DASH upitniku u obe grupe pacijenata smo prikazali u sledećoj tabeli (Tabela 19).

Tabela 19- Vrednosti DASH skora u obe grupe

	DASH skor					
	N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
Grupa Neoperisani	40	11,03	12,95	5,00	,00	42,00
Operisani	110	6,69	10,24	1,50	,00	40,00
Ukupno	150	7,85	11,15	2,00	,00	42,00

Man-Vitni U testom nije dobijena statistički značajna razlika u DASH skor u između grupe operisanih i grupe neoperisanih ( $Z = 1,566$ ;  $p = 0,117$ ). Ovo se može objasniti da su operisani pacijenti imali teže povrede (tetivne i koštane) što značajno pogoršava funkciju šake i time se iskazuje u vrednosti DASH skora.

#### 4.3. Uticaj pojedinih obeležja na rezultat oporavka senzibiliteta kod operisanih pacijenata

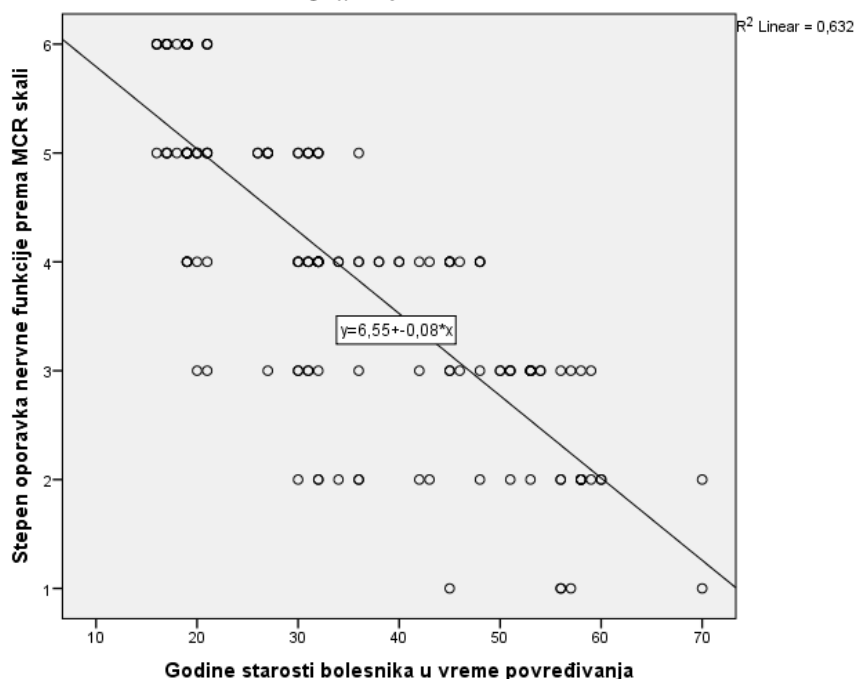
Jačinu povezanosti između godina starosti, stepena oporavka nervne funkcije prema MCR skali i DASH skora procenjivali smo primenom Spirmanovog koeficijenta korelacije ranga.

Dobijena je visoko statistički značajna negativna korelacija starosti bolesnika sa stepenom oporavka nervne funkcije prema MCR skali (Spirmanov  $R_o = -0,812$ ;  $p < 0,001$ ) i visoko statistički značajna pozitivna povezanost sa DASH skorom (Spirmanov  $R_o = 0,758$ ;  $p < 0,001$ ). Takođe je dobijena visoko statistički značajna negativna korelacija stepena oporavka nervne funkcije prema MCR skali i DASH skora ( $R_o = -0,871$ ;  $p < 0,001$ ) (Tabela 20).

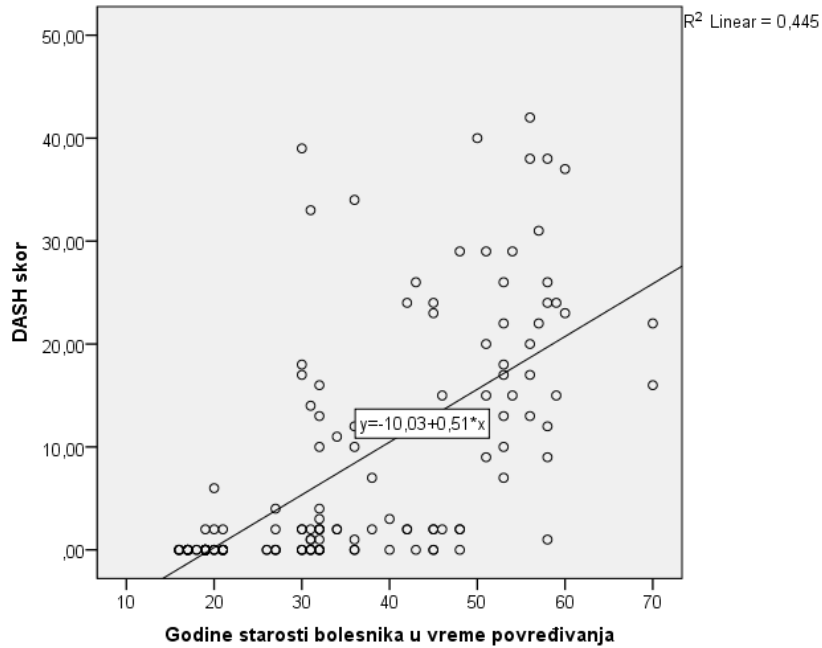
Tabela 20- Odnos stepena oporavka prema MCR skali i DASH skoru i godina pacijenata

Correlations				
		Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali		DASH skor
Spearman's rho	Godine starosti bolesnika u vreme povređivanja	Ro	-,812	,758
		P	,000	,000
		N	150	150
	Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	Ro		-,871
		P		,000
		N		150

Grafikon 11



Grafikon 12



Prikazana je u sledećoj tabeli razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali između grupa definisanih vremenom proteklom od povrede do operacije i grupe neoperisanih (Tabela 21).

Tabela 21- Odnos stepena oporavka senzibiliteta prema MCR skali i vremenu operacije u odnosu na povredu

			Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali						Ukupno
			S0	S1	S2	S3	S3+	S4	
Dan operacije od vremena povredivanja	Isti dan	N	0	4	9	6	6	2	27
		%	0,0%	14,8%	33,3%	22,2%	22,2%	7,4%	100,0%
	24h	N	0	4	8	15	9	8	44
		%	0,0%	9,1%	18,2%	34,1%	20,5%	18,2%	100,0%
	48h	N	1	3	4	8	7	6	29
		%	3,4%	10,3%	13,8%	27,6%	24,1%	20,7%	100,0%
	72h	N	0	1	1	1	5	2	10
		%	0,0%	10,0%	10,0%	10,0%	50,0%	20,0%	100,0%
	Neoperisani	N	4	10	9	7	6	4	40

		%	10,0%	25,0%	22,5%	17,5%	15,0%	10,0%	100,0%
Svega	N		5	22	31	37	33	22	150
	%		3,3%	14,7%	20,7%	24,7%	22,0%	14,7%	100,0%

Kraskal-Volisovim testom procenjivana je razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali između grupa definisanih vremenom proteklom od povrede do operacije i grupe neoperisanih. Dobijena je statistički značajna razlika ( $H = 12,911$ ;  $p = 0,012$ ). Bolje rezultate oporavka senzibiliteta izražene MCR skalom smo imali u grupi operisanoj nakon 24h, 48h i 72h. Ovo se može objasniti da su najteže povrede zahtevale operaciju istog dana od povređivanja, te je i njihov funkcionalni rezultat lošiji.

Međugrupna poređenja Man-Vitni U testom (Tabela 22).

Tabela 22- Poređenje oporavka senzibiliteta u odnosu na dan operacije

Uporedene grupe po vremenu proteklom od povrede do operacije	Man-Vitni test	
	Z	p
Isti dan - 24h	1,558	0,119
Isti dan - 48h	1,452	0,147
Isti dan - 72h	1,883	0,060
Isti dan - neoperisani	1,247	0,212
24h - 48h	0,191	0,848
24h - 72h	1,077	0,282
24h - neoperisani	2,726	0,006
48h - 72h	0,826	0,409
48h - neoperisani	2,399	0,016
72h - neoperisani	2,346	0,019

Grafikon 13

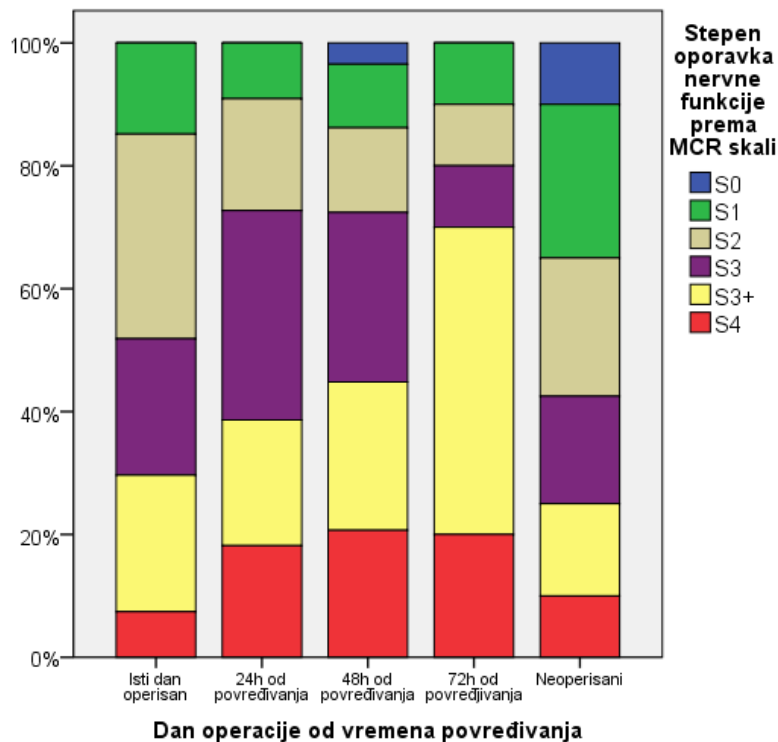


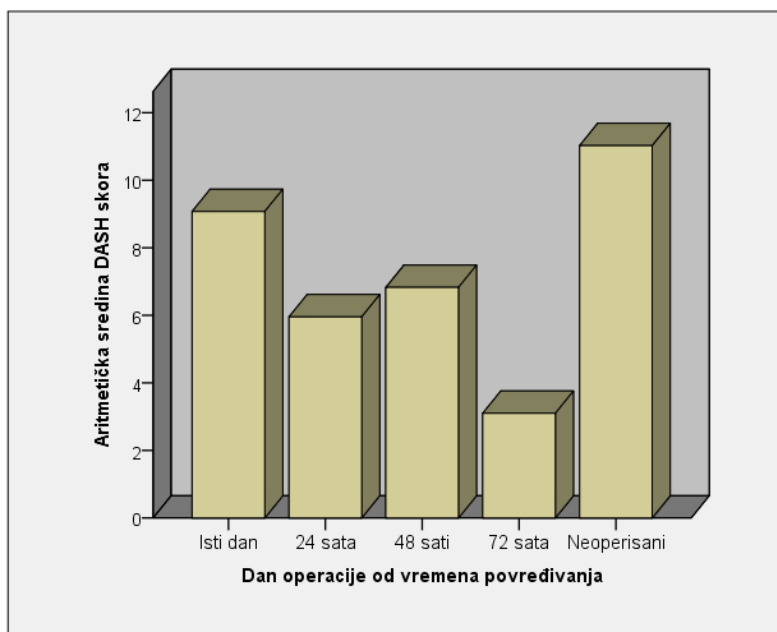
Tabela 23- Vrednosti DASH skora u odnosu na dan operacije

		DASH skor					
		N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
Dan operacije od vremena povređivanja	Isti dan operisan	27	9.07	10.97	2.00	.00	37.00
	24h od povređivanja	44	5.95	9.93	2.00	.00	40.00
	48h od povređivanja	29	6.83	10.97	1.00	.00	38.00
	72h od povređivanja	10	3.10	6.57	.00	.00	20.00
	Neoperisani	40	11.03	12.95	5.00	.00	42.00
	Ukupno	150	7.85	11.15	2.00	.00	42.00

Kraskal-Volisovim testom nije dobijena statistički značajna razlika u DASH skoru ( $H = 6,414$ ;  $p = 0,170$ ). Bolje rezultate, odnosno manju vrednost DASH skora, smo imali u grupi operisanoj

nakon 24h, 48h i 72h. Ovo se može objasniti da su najteže povrede zahtevale operaciju istog dana od povređivanja, te je i njihov funkcionalni rezultat izražen DASH skorom lošiji.

Grafikon 14



Dobne grupe napravili smo po vrednosti kvartila godina starosti svih 150 bolesnika . Tako 25. percentil iznosi 20 godina, 50. percentil 32 godine a 75. percentile 48 godina.

Tabela 24- Godine starosti bolesnika u vreme povređivanja

N	Valid	150
	Missing	0
Percentiles	25	20.00
	50	32.00
	75	48.00



Tabela 25- Stepen oporavka senzibiliteta prema dobnim grupama

			Dobne grupe				Ukupno	
			do 20 g.	20-32 g.	33-48 g.	49 i više g.		
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	0	0	0	1	1	
		%	0.0%	0.0%	0.0%	3.4%	0.9%	
	S1	N	0	0	0	12	12	
		%	0.0%	0.0%	0.0%	41.4%	10.9%	
	S2	N	0	0	6	16	22	
		%	0.0%	0.0%	26.1%	55.2%	20.0%	
	S3	N	2	12	16	0	30	
		%	7.1%	40.0%	69.6%	0.0%	27.3%	
	S3+	N	10	16	1	0	27	
		%	35.7%	53.3%	4.3%	0.0%	24.5%	
	S4	N	16	2	0	0	18	
		%	57.1%	6.7%	0.0%	0.0%	16.4%	
	Svega		N	28	30	23	29	110
			%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Kraskal-Volisovim testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na dobne grupe bolesnika ( $H = 87,655$ ;  $p < 0,001$ )  
 Međugrupna poređenja stepena oporavka nervne funkcije prema MCR skali Man-Vitni U testom je prikazano u sledećoj tabeli.

Tabela 26- Međusobno poređenje dobnih grupa

Upoređene dobne grupe	Man-Vitni test	
	Z	p
do 20 g. - 20-32 g.	0,428	< 0,001
do 20 g. - 33-48 g.	5,921	< 0,001
do 20 g. - 49 i više g.	6,680	< 0,001
20-32 g. - 33-48 g.	4,543	< 0,001
20-32 g. - 49 i više g.	6,790	< 0,001
33-48 g. - 49 i više g.	5,597	< 0,001

Grafikon 15

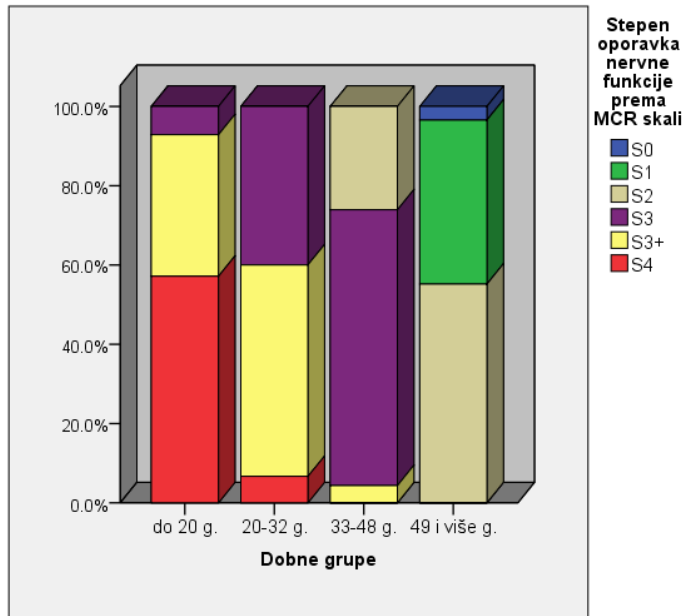


Tabela 27- Odnos vrednosti DASH skora i starosti pacijenata

Dobne grupe	N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
do 20 g.	40	.25	1.03	.00	.00	6.00
20-32 g.	44	4.32	8.63	.50	.00	39.00
33-48 g.	32	8.25	10.13	2.00	.00	34.00
49 i više g.	34	20.97	10.14	20.00	1.00	42.00
Ukupno	150	7.85	11.15	2.00	.00	42.00

Kraskal Volisovim testom dobili smo visoko statistički značajnu razliku u DASH skoru ( $H = 73,935$ ;  $p < 0,001$ ) u odnosu na starost pacijenata. Mlađi pacijenti imaju značajno bolje rezultate.

Tabela 28 - Međugrupna poređenja DASH skora Man-Vitni U testom

Upoređene dobne grupe	Man-Vitni test	
	Z	p
do 20 g. - 20-32 g.	2,850	0,004
do 20 g. - 33-48 g.	4,867	< 0,001
do 20 g. - 49 i više g.	6,780	< 0,001
20-32 g. - 33-48 g.	3,111	0,002
20-32 g. - 49 i više g.	6,538	< 0,001
33-48 g. - 49 i više g.	4,446	< 0,001

Grafikon 16

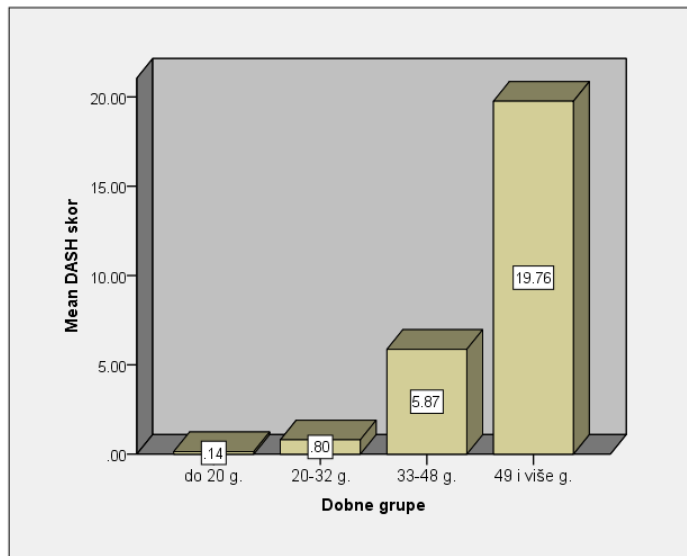


Tabela 29- Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na pol

			Pol		Ukupno
			Muški	Ženski	
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	0	1	1
		%	0.0%	5.6%	0.9%
	S1	N	12	0	12
		%	13.0%	0.0%	10.9%
	S2	N	15	7	22
		%	16.3%	38.9%	20.0%
	S3	N	27	3	30
		%	29.3%	16.7%	27.3%
	S3+	N	21	6	27
		%	22.8%	33.3%	24.5%
	S4	N	17	1	18
		%	18.5%	5.6%	16.4%
	Svega	N	92	18	110
		%	100.0%	100.0%	100.0%

Man Vitni U testom nije dobijena statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na pol bolesnika ( $Z = 0,824$ ;  $p = 0,410$ )

Tabela 30- Vrednosti DASH skora u odnosu na pol

Pol	N	Mean	SD	Med	Min	Maks
Muški	92	6.38	10.25	1.50	.00	40.00
Ženski	18	8.28	10.36	1.50	.00	29.00
Ukupno	110	6.69	10.24	1.50	.00	40.00

Man Vitni U testom nije dobijena statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na pol bolesnika ( $Z = 0,353$ ;  $p = 0,724$ ). Muškarci i žene postižu podjednake rezultate oporavka nervne funkcije.

Tabela 31- Stepen oporavka nervne funkcije u odnosu na dan operacije

			Dan operacije od vremena povređivanja				Ukupno	
			Isti dan	24 sata	48 sati	72 sata		
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	0	0	1	0	1	
		%	0.0%	0.0%	3.4%	0.0%	0.9%	
	S1	N	4	4	3	1	12	
		%	14.8%	9.1%	10.3%	10.0%	10.9%	
	S2	N	9	8	4	1	22	
		%	33.3%	18.2%	13.8%	10.0%	20.0%	
	S3	N	6	15	8	1	30	
		%	22.2%	34.1%	27.6%	10.0%	27.3%	
	S3+	N	6	9	7	5	27	
		%	22.2%	20.5%	24.1%	50.0%	24.5%	
	S4	N	2	8	6	2	18	
		%	7.4%	18.2%	20.7%	20.0%	16.4%	
	Svega		N	27	44	29	10	110
			%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Kraskal Volisovim testom nije dobijena statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na vreme proteklo od povređivanja do operacije ( $H = 4,690$ ;  $p = 0,196$ )

Tabela 32- Vrednosti DASH skora u odnosu na dan operacije

Dan operacije od vremena povređivanja	N	Mean	SD	Med	Min	Maks
Isti dan	27	9.07	10.97	2.00	.00	37.00
24 sata	44	5.95	9.93	2.00	.00	40.00
48 sati	29	6.83	10.97	1.00	.00	38.00
72 sata	10	3.10	6.57	.00	.00	20.00
Ukupno	110	6.69	10.24	1.50	.00	40.00

Kraskal Volisovim testom nije dobijena statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na vreme proteklo od povređivanja do operacije ( $H = 4,690$ ;  $p = 0,196$ )

Tabela 33- Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na naviku pušenja

			Navika pušenja cigareta		Ukupno	
			Pušač	Nepušač		
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	1	0	1	
		%	1.5%	0.0%	0.9%	
	S1	N	11	1	12	
		%	16.7%	2.3%	10.9%	
	S2	N	18	4	22	
		%	27.3%	9.1%	20.0%	
	S3	N	18	12	30	
		%	27.3%	27.3%	27.3%	
	S3+	N	13	14	27	
		%	19.7%	31.8%	24.5%	
	S4	N	5	13	18	
		%	7.6%	29.5%	16.4%	
	Svega		N	66	44	110
			%	100.0%	100.0%	100.0%

Man-Vitnijevim U testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na pušački status bolesnika ( $Z = 4,348$ ;  $p < 0,001$ ).

Grafikon 17

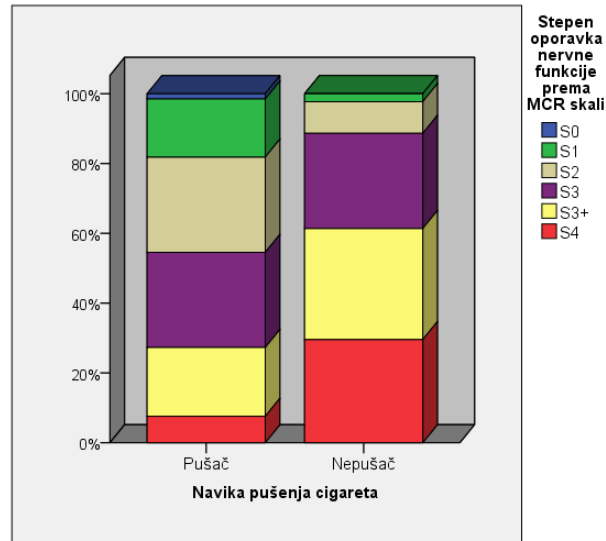


Tabela 34- Odnos navike pušenja i rezultata DASH skora

Navika pušenja cigareta	N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
Pušač	66	9.42	11.70	2.00	.00	40.00
Nepušač	44	2.59	5.52	.00	.00	24.00
Ukupno	110	6.69	10.24	1.50	.00	40.00

Man-Vitnijevim U testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na pušački status bolesnika ( $Z = 2,952$ ;  $p = 0,003$ )

Grafikon 18

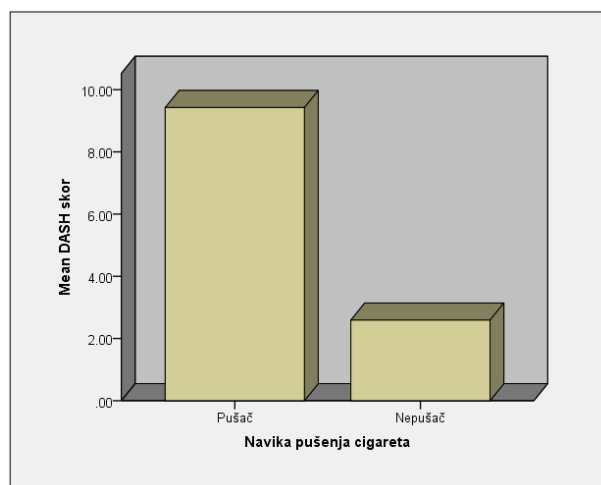


Tabela 35- Stepen oporavka nervne funkcije u odnosu na dominantnost povredene ruke

		Dominantnost povredene ruke		Ukupno	
		Dominantna ruka	Nedominantna ruka		
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	1	0	1
		%	1.6%	0.0%	0.9%
	S1	N	7	5	12
		%	11.1%	10.6%	10.9%
	S2	N	15	7	22
		%	23.8%	14.9%	20.0%
	S3	N	13	17	30
		%	20.6%	36.2%	27.3%
	S3+	N	15	12	27
		%	23.8%	25.5%	24.5%
	S4	N	12	6	18
		%	19.0%	12.8%	16.4%
Svega		N	63	47	110
		%	100.0%	100.0%	100.0%

Man-Vitnijevim U testom nije dobijena statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na dominantnost povređene ruke ( $Z = 0,099$ ;  $p = 0,921$ ).

Tabela 36- Vrednosti DASH skora u odnosu na dominantnost povređene ruke

Dominantnost povređene ruke	N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
Dominantna ruka	63	7.62	10.33	2.00	.00	38.00
Nedominantna ruka	47	5.45	10.09	1.00	.00	40.00
Ukupno	110	6.69	10.24	1.50	.00	40.00

Man-Vitnijevim U testom nije dobijena statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na dominantnost povređene ruke ( $Z = 0,681$ ;  $p = 0,496$ ).

Tabela 37- Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na mehanizam oporavka

		Mehanizam povređivanja		Ukupno	
		Uska zona povrede	Široka zona povrede		
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	1	0	1
		%	1.1%	0.0%	0.9%
	S1	N	8	4	12
		%	8.5%	25.0%	10.9%
	S2	N	14	8	22
		%	14.9%	50.0%	20.0%
	S3	N	27	3	30
		%	28.7%	18.8%	27.3%
	S3+	N	26	1	27
		%	27.7%	6.3%	24.5%
	S4	N	18	0	18
		%	19.1%	0.0%	16.4%
	Ukupno	N	94	16	110
		%	100.0%	100.0%	100.0%



Man-Vitnijevim U testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na mehanizam povređivanja bolesnika ( $Z = 3,751$ ;  $p < 0,001$ ). Bolji oporavak imaju pacijenti sa uskom zonom povrede.

Grafikon 19

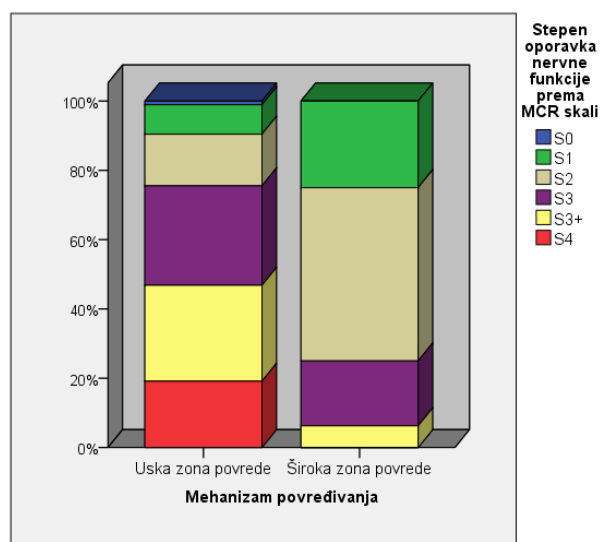


Tabela 38- Vrednosti DASH skora u odnosu na mehanizam povređivanja

Mehanizam povređivanja	N	Mean	SD	Med	Min	Maks
Uska zona povrede	94	5.51	9.49	.00	.00	40.00
Široka zona povrede	16	13.62	12.02	12.50	.00	38.00
Ukupno	110	6.69	10.24	1.50	.00	40.00

Man-Vitnijevim U testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na mehanizam povređivanja bolesnika ( $Z = 3,477$ ;  $p = 0,001$ ).

Grafikon 20

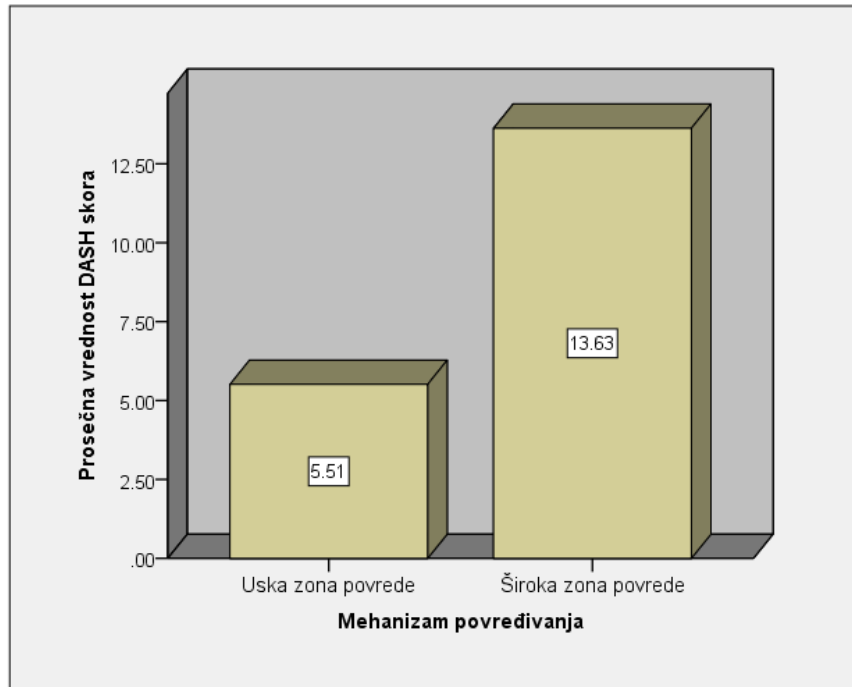


Tabela 39- Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na povređeni prst

			Povređeni prst					Ukupno
			Palac	Kažiprst	Srednji prst	Domali prst	Mali prst	
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	1	0	0	0	0	1
		%	4.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%
	S1	N	3	4	2	1	2	12
		%	13.0%	10.5%	14.3%	5.9%	11.1%	10.9%
	S2	N	3	10	4	1	4	22
		%	13.0%	26.3%	28.6%	5.9%	22.2%	20.0%
	S3	N	7	10	2	5	6	30
		%	30.4%	26.3%	14.3%	29.4%	33.3%	27.3%
	S3+	N	5	8	5	6	3	27
		%	21.7%	21.1%	35.7%	35.3%	16.7%	24.5%
	S4	N	4	6	1	4	3	18
		%	17.4%	15.8%	7.1%	23.5%	16.7%	16.4%

Svega	N	23	38	14	17	18	110
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Kraskal Volisovim testom nije dobijena statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na povređeni prst ( $H = 3,632$ ;  $p = 0,458$ ).

Tabela 40- Vrednosti DASH skora u odnosu na povređeni prst

Povređeni prst	N	Mean	SD	Med	Min	Maks
Palac	23	6.65	10.62	2.00	.00	37.00
Kažiprst	38	8.03	11.00	2.00	.00	40.00
Srednji prst	14	8.29	11.55	2.50	.00	38.00
Domali prst	17	2.59	6.34	.00	.00	24.00
Mali prst	18	6.56	10.02	.50	.00	29.00
Ukupno	110	6.69	10.24	1.50	.00	40.00

Kraskal Volisovim testom nije dobijena statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na povređeni prst ( $H = 4,641$ ;  $p = 0,326$ ).

Tabela 41- Stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na udruženost povreda

			Udruženost povrede nerva sa ostalim strukturama			Ukupno
			Povređen samo nerv (izolovana povreda)	Povređen nerv i tetiva	Povređen nerv, tetiva i kost	
Stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	0	1	0	1
		%	0.0%	1.2%	0.0%	0.9%
	S1	N	1	8	3	12
		%	9.1%	9.5%	20.0%	10.9%
	S2	N	1	14	7	22
		%	9.1%	16.7%	46.7%	20.0%
	S3	N	2	25	3	30
		%	18.2%	29.8%	20.0%	27.3%
	S3+	N	5	20	2	27
		%	45.5%	23.8%	13.3%	24.5%
	S4	N	2	16	0	18
		%	18.2%	19.0%	0.0%	16.4%

Svega	N	11	84	15	110
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Kraskal Volisovim testom je dobijena statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na udruženost povrede nerva sa ostalim strukturama ( $H = 9,353$ ;  $p = 0,009$ ). Lošije rezultate imaju pacijenti sa povredama I drugih struktura.

Grafikon 21

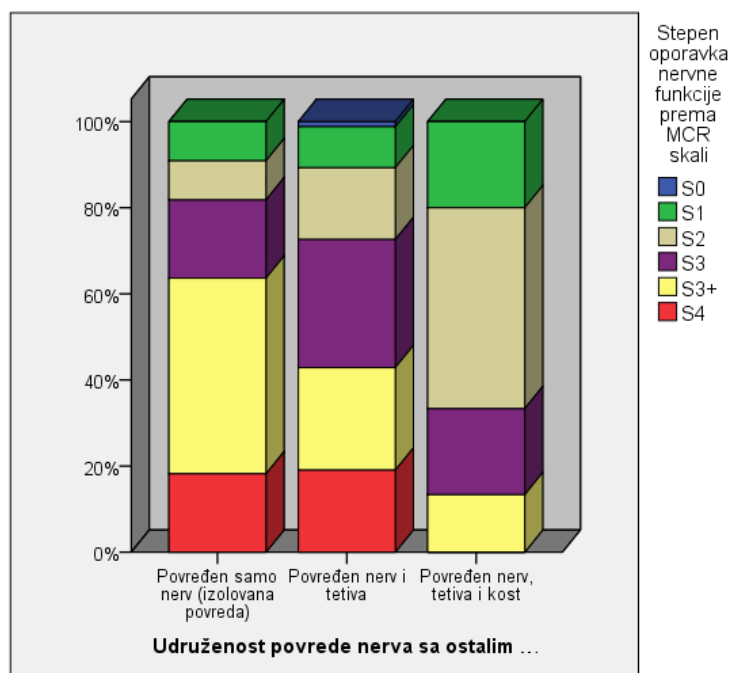
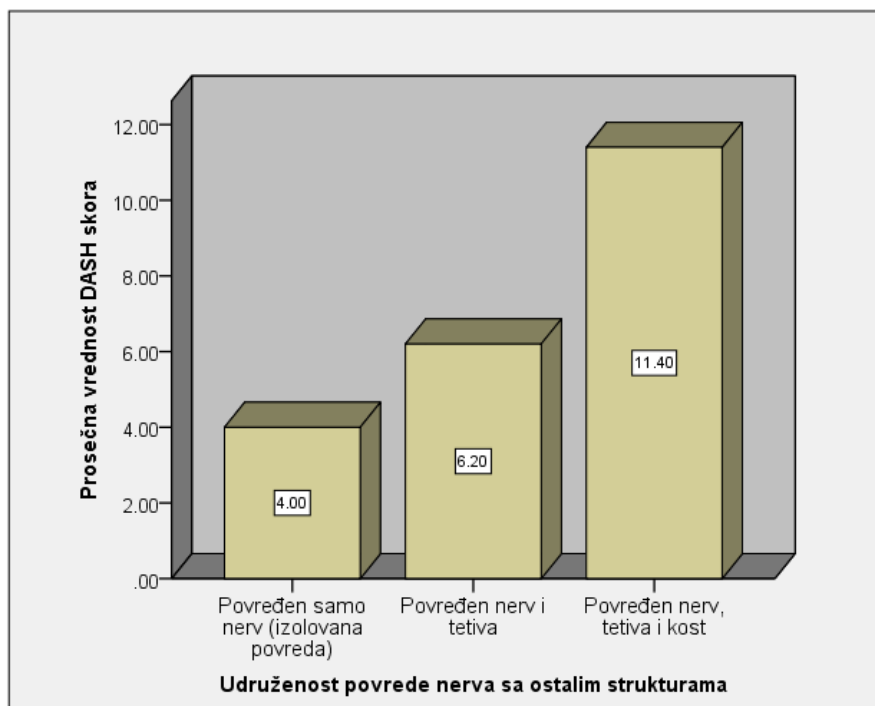


Tabela 42- Vrednosti DASH skora u odnosu na udruženost povreda

Udruženost povrede nerva sa ostalim strukturama	N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
Povređen samo nerv (izolovana povreda)	11	4.00	7.96	.00	.00	24.00
Povređen nerv i tetiva	84	6.20	10.25	.50	.00	40.00
Povređen nerv, tetiva i kost	15	11.40	10.85	12.00	.00	38.00
Ukupno	110	6.69	10.24	1.50	.00	40.00

Kraskal Volisovim testom je dobijena statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na udruženost povrede nerva sa ostalim strukturama ( $H = 9,353$ ;  $p = 0,009$ ).

Grafikon 22



#### 4.4. Uticaj pojedinih obeležja na rezultat oporavka senzibiliteta kod neoperisanih pacijenata

Tabela 43- Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na starost pacijenata

		Dobne grupe				Ukupno	
		do 20 g.	20-32 g.	33-48 g.	49 i više g.		
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	0	0	1	3	4
		%	0.0%	0.0%	11.1%	60.0%	10.0%
	S1	N	0	3	6	1	10
		%	0.0%	21.4%	66.7%	20.0%	25.0%
	S2	N	1	7	0	1	9
		%	8.3%	50.0%	0.0%	20.0%	22.5%
	S3	N	3	2	2	0	7

	%	25.0%	14.3%	22.2%	0.0%	17.5%
S3+	N	5	1	0	0	6
	%	41.7%	7.1%	0.0%	0.0%	15.0%
S4	N	3	1	0	0	4
	%	25.0%	7.1%	0.0%	0.0%	10.0%
Svega	N	12	14	9	5	40
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Kraskal Volisovim testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na dobne grupe ( $H = 22,864$ ;  $p < 0,001$ ).

Međugrupna poređenja stepena oporavka nervne funkcije prema MCR skali Man-Vitni U testom.

Tabela 44- Međugrupno poređenje oporavka nervne funkcije u grupi neoperisanih

Upoređene dobne grupe	Man-Vitni test	
	Z	p
do 20 g. - 20-32 g.	3,091	0,002
do 20 g. - 33-48 g.	3,575	< 0,001
do 20 g. - 49 i više g.	3,174	0,002
20-32 g. - 33-48 g.	2,115	0,034
20-32 g. - 49 i više g.	2,616	0,009
33-48 g. - 49 i više g.	1,444	0,149

Grafikon 23

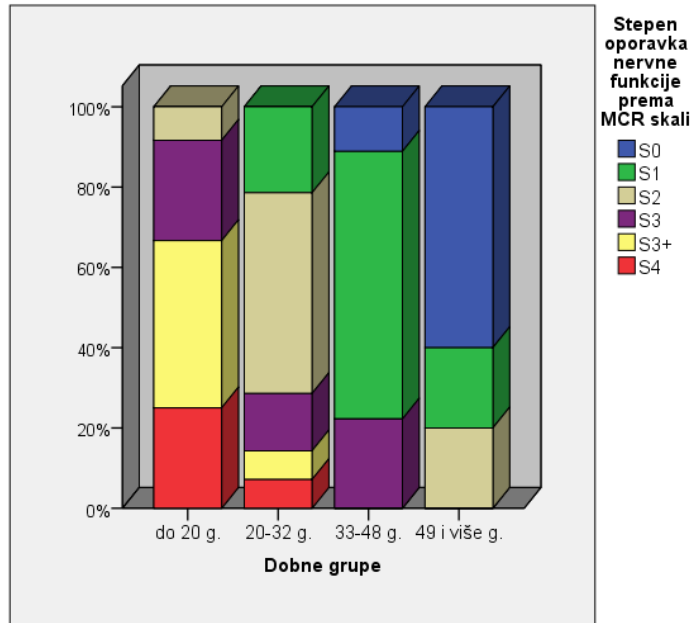


Tabela 45- Vrednosti DASH skora u odnosu na starost pacijenta u grupi neoperisanih

Dobne grupe	N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
do 20 g.	12	.50	1.73	.00	.00	6.00
20-32 g.	14	11.86	12.39	11.50	.00	39.00
33-48 g.	9	14.33	12.58	12.00	.00	34.00
49 i više g.	5	28.00	9.62	29.00	18.00	42.00
Ukupno	40	11.03	12.95	5.00	.00	42.00

Kraskal Volisovim testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na dobne grupe ( $H = 20,595$ ;  $p < 0,001$ ).

Tabela 46 - Međugrupna poređenja DASH skora Man-Vitni U testom

Upoređene dobne grupe	Man-Vitni test	
	Z	p
do 20 g. - 20-32 g.	2,203	0,001
do 20 g. - 33-48 g.	3,585	< 0,001
do 20 g. - 49 i više g.	3,700	< 0,001
20-32 g. - 33-48 g.	0,412	0,680
20-32 g. - 49 i više g.	2,465	0,014
33-48 g. - 49 i više g.	1,871	0,061

Grafikon 24

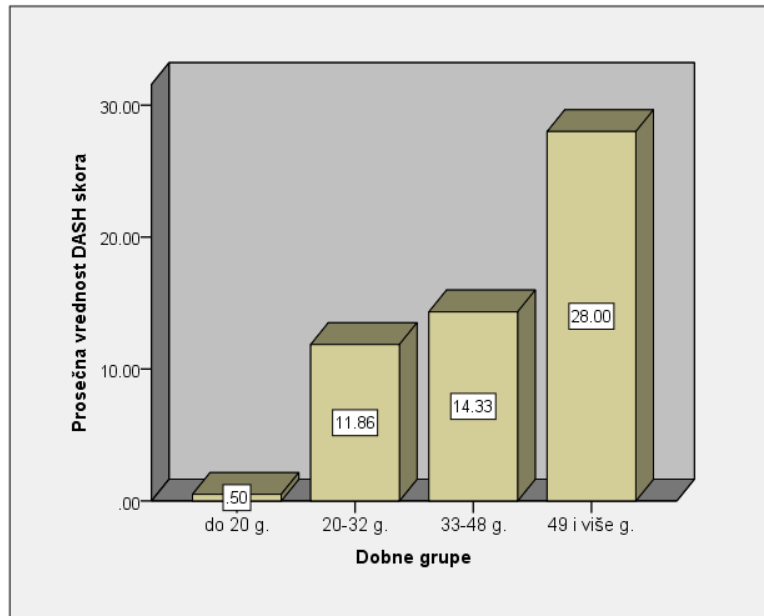


Tabela 47- Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na pol u grupi neoperisanih

			Pol		Ukupno
			Muški	Ženski	
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	3	1	4
		%	7.9%	50.0%	10.0%
	S1	N	10	0	10
		%	26.3%	0.0%	25.0%
	S2	N	9	0	9
		%	23.7%	0.0%	22.5%
	S3	N	7	0	7
		%	18.4%	0.0%	17.5%
	S3+	N	5	1	6
		%	13.2%	50.0%	15.0%
	S4	N	4	0	4
		%	10.5%	0.0%	10.0%
	Svega	N	38	2	40
		%	100.0%	100.0%	100.0%



Man Vitnijevim U testom nije dobijena statistički značajna razlika po polu ( $Z = 0,316$ ;  $p = 0,752$ ).

Tabela 48- Vrednosti DASH skora u odnosu na pol u grupi neoperisanih

Pol	N	Mean	SD	Med	Min	Maks
Muški	38	10.50	12.14	5.00	.00	39.00
Ženski	2	21.00	29.70	21.00	.00	42.00
Ukupno	40	11.03	12.95	5.00	.00	42.00

Man Vitnijevim U testom nije dobijena statistički značajna razlika po polu ( $Z = 0,481$ ;  $p = 0,630$ ).

Tabela 49- Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na naviku pušenja u grupi neoperisanih

			Navika pušenja cigareta		Ukupno	
			Pušač	Nepušač		
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	3	1	4	
		%	16.7%	4.5%	10.0%	
	S1	N	4	6	10	
		%	22.2%	27.3%	25.0%	
	S2	N	6	3	9	
		%	33.3%	13.6%	22.5%	
	S3	N	3	4	7	
		%	16.7%	18.2%	17.5%	
	S3+	N	1	5	6	
		%	5.6%	22.7%	15.0%	
	S4	N	1	3	4	
		%	5.6%	13.6%	10.0%	
	Svega		N	18	22	40
			%	100.0%	100.0%	100.0%

Man Vitnijevim U testom nije dobijena statistički značajna razlika u grupi puštača i nepuštača ( $Z = 1,565$ ;  $p = 0,117$ ).

Grafikon 25

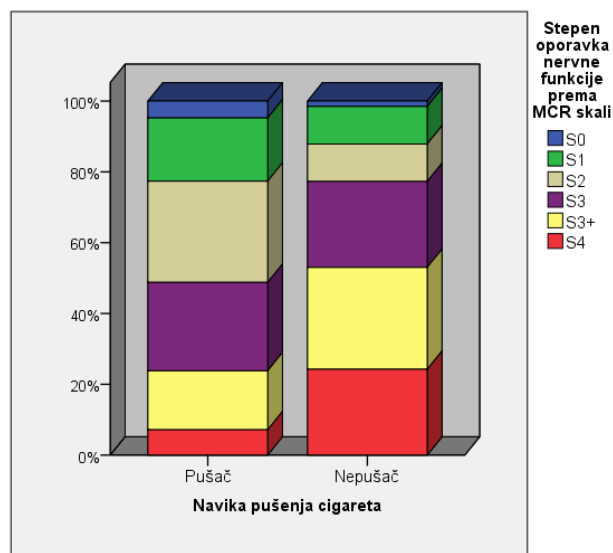


Tabela 50- Vrednosti DASH skora u odnosu na naviku pušenja u grupi neoperisanih

Navika pušenja cigareta	N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
Pušač	18	12.67	13.81	8.50	.00	42.00
Nepušač	22	9.68	12.37	.00	.00	33.00
Ukupno	40	11.03	12.95	5.00	.00	42.00

Man Vitnijevim U testom nije dobijena statistički značajna razlika u odnosu na naviku pušenja ( $Z = 1,335$ ;  $p = 0,182$ ).

Tabela 51- Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na dominantnost povređene ruke u grupi neoperisanih

			Dominantnost povređene ruke		Ukupno
			Dominantna ruka	Nedominantna ruka	
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	3	1	4
		%	75.0%	25.0%	100.0%
	S1	N	5	5	10
		%	50.0%	50.0%	100.0%

	S2	N	5	4	9
		%	55.6%	44.4%	100.0%
	S3	N	4	3	7
		%	57.1%	42.9%	100.0%
	S3+	N	4	2	6
		%	66.7%	33.3%	100.0%
	S4	N	2	2	4
		%	50.0%	50.0%	100.0%
Svega	N	23	17	40	
	%	57.5%	42.5%	100.0%	

Man Vitnijevim U testom nije dobijena statistički značajna razlika prema dominantnosti povređene ruke ( $Z = 0,070$ ;  $p = 0,944$ ).

Tabela 52- Vrednosti DASH skora u odnosu na dominantnost povređene ruke

Dominantnost povređene ruke	N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
Dominantna ruka	23	10.78	14.04	2.00	.00	42.00
Nedominantna ruka	17	11.35	11.73	12.00	.00	31.00
Ukupno	40	11.03	12.95	5.00	.00	42.00

Man Vitnijevim U testom nije dobijena statistički značajna razlika prema dominantnosti povređene ruke ( $Z = 0,339$ ;  $p = 0,734$ ).

Tabela 53- Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na mehanizam povređivanja u grupi neoperisanih

		Mehanizam povređivanja		Ukupno	
		Uska zona povrede	Široka zona povrede		
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	3	1	4
		%	75.0%	25.0%	100.0%
	S1	N	6	4	10
		%	60.0%	40.0%	100.0%

	S2	N	9	0	9
		%	100.0%	0.0%	100.0%
	S3	N	7	0	7
		%	100.0%	0.0%	100.0%
	S3+	N	6	0	6
		%	100.0%	0.0%	100.0%
	S4	N	4	0	4
		%	100.0%	0.0%	100.0%
Svega	N	35	5	40	
	%	87.5%	12.5%	100.0%	

Man-Vitnijevim U testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na mehanizam povređivanja ( $Z = 2,584$ ;  $p = 0,010$ ).

Grafikon 26

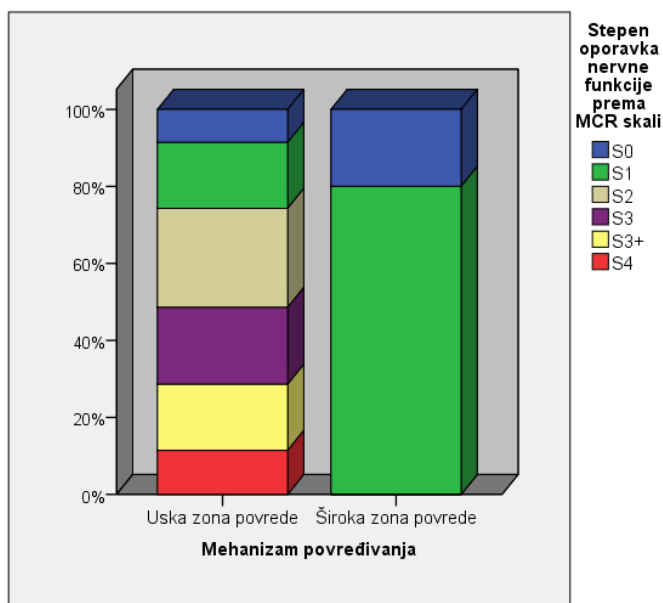


Tabela 54- Vrednosti DASH skora u odnosu na mehanizam povređivanja u grupi neoperisanih

Mehanizam povređivanja	N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
Uska zona povrede	35	9.00	11.62	2.00	.00	39.00
Široka zona povrede	5	25.20	14.20	29.00	10.00	42.00
Ukupno	40	11.03	12.95	5.00	.00	42.00

Man-Vitnijevim U testom dobijena je statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na mehanizam povređivanja ( $Z = 2,325$ ;  $p = 0,020$ ).

Grafikon 27

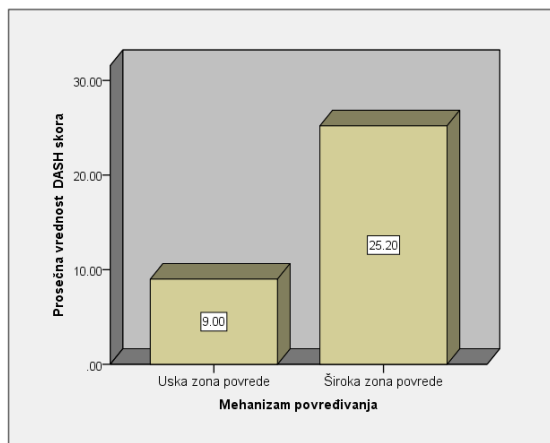


Tabela 55- Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na povređeni prst

			Povređeni prst					Ukupno
			Palac	Kažiprst	Srednji prst	Domali prst	Mali prst	
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	1	1	2	0	0	4
		%	25.0%	25.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	S1	N	3	2	2	1	2	10
		%	30.0%	20.0%	20.0%	10.0%	20.0%	100.0%
	S2	N	0	4	1	1	3	9
		%	0.0%	44.4%	11.1%	11.1%	33.3%	100.0%
	S3	N	1	2	0	1	3	7
		%	14.3%	28.6%	0.0%	14.3%	42.9%	100.0%
	S3+	N	1	2	2	1	0	6
		%	16.7%	33.3%	33.3%	16.7%	0.0%	100.0%
	S4	N	0	2	0	1	1	4
		%	0.0%	50.0%	0.0%	25.0%	25.0%	100.0%
Svega	N	6	13	7	5	9	40	
	%	15.0%	32.5%	17.5%	12.5%	22.5%	100.0%	

Kraskal Volisovim testom nije dobijena statistički značajna razlika u odnosu na povređeni prst (H = 4,019: p = 0,403).

Tabela 56- Vrednosti DASH skora u odnosu na povedeni prst

Povređeni prst	N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
Palac	6	17.00	14.89	19.50	.00	34.00
Kažiprst	13	12.62	14.53	13.00	.00	42.00
Srednji prst	7	11.00	11.36	10.00	.00	31.00
Domali prst	5	5.80	8.32	.00	.00	18.00
Mali prst	9	7.67	13.06	2.00	.00	39.00
Ukupno	40	11.03	12.95	5.00	.00	42.00

Kraskal Volisovim testom nije dobijena statistički značajna razlika u odnosu na povređeni prst (H = 1,942: p = 0,746).

Tabela 57- Stepen oporavka prema MCR skali u odnosu na udruženost povreda u grupi neoperisanih

		Udruženost povrede nerva sa ostalim strukturama			Ukupno		
		Povređen samo nerv (izolovana povreda)	Povređen nerv i tetiva	Povređen nerv, tetiva i kost			
Stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali	S0	N	2	1	1	4	
		%	50.0%	25.0%	25.0%	100.0%	
	S1	N	6	1	3	10	
		%	60.0%	10.0%	30.0%	100.0%	
	S2	N	9	0	0	9	
		%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	
	S3	N	7	0	0	7	
		%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	
	S3+	N	6	0	0	6	
		%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	
	S4	N	4	0	0	4	
		%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	
	Svega		N	34	2	4	40
			%	85.0%	5.0%	10.0%	100.0%

KraskalVolisovim testom je dobijena visoko statistički značajna razlika prema udruženosti povreda ( $H = 9,568$ ;  $p = 0,008$ ). Bolje rezultate postižu pacijenti sa izolovanom povredom nerva.

Grafikon 28

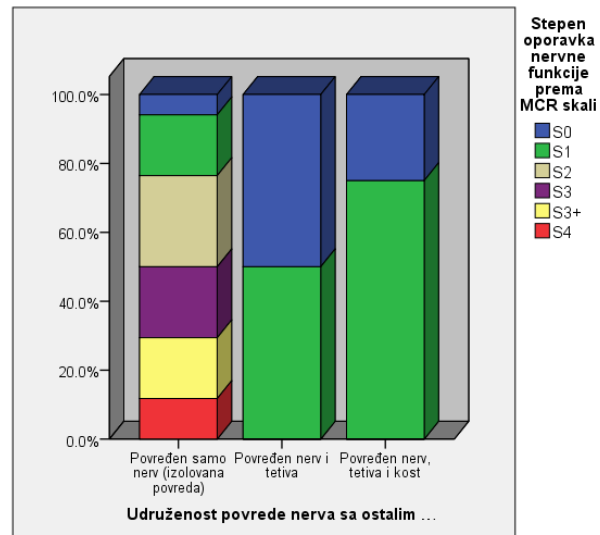
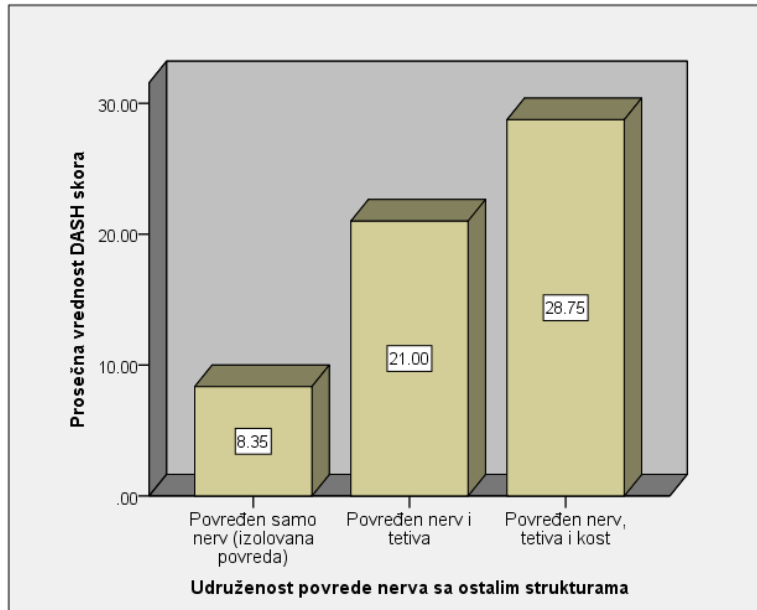


Tabela 58- Vrednost DASH skora u odnosu na udruženost povreda

Udruženost povrede nerva sa ostalim strukturama	N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
Povređen samo nerv (izolovana povreda)	34	8.35	11.13	2.00	.00	39.00
Povređen nerv i tetiva	2	21.00	14.14	21.00	11.00	31.00
Povređen nerv, tetiva i kost	4	28.75	13.60	31.50	10.00	42.00
Ukupno	40	11.03	12.95	5.00	.00	42.00

KraskalVolisovim testom dobijena je visoko statistički značajna razlika ( $H = 7,800$ ;  $p = 0,020$ ).

Grafikon 29





## 5. DISKUSIJA

U ortopedskoj hirurgiji povrede perifernih nerava su česte, posebno kod povreda gornjeg ekstremiteta. Od svih pacijenata primljenih usled traume 2-3% se odnosi na povredu perifernih nerava. <sup>[96]</sup> Ako se ovome dodaju i povrede brahijalnog pleksusa i korenova incidenca se povećava na 5%. <sup>[96]</sup> Prema radu Asplunda i saradnika povrede perifernih nerava se javljaju sa učestalošću od 13-23/100 osoba/godišnje. <sup>[216]</sup> Učestalost ovih povreda je u konstantnom porastu poslednjih godina, najverovatnije usled porasta saobraćajnog i industrijskog traumatizma. <sup>[4]</sup> Od svih povreda perifernih nerava gornjeg ekstremiteta, najčešće su povrede n.radialisa, slede ga povrede n.ulnarisa i n.medianusa. <sup>[95]</sup> Povrede nerava donjeg ekstremiteta su ređe. Prema Dahlinu najčešće otvorene povrede, kompletne ili parcijalne su sekcije digitalnih nerava sa incidencom od 6,2/100 000 slučajeva/godišnje. <sup>[2]</sup> Tuncali i saradnici su našli da od svih povreda perifernih nerava ruke 46,3% otpada na digitalne nerve. <sup>[3]</sup> Najčešće su povrede nerava kod kraš povreda (1,9%). <sup>[102]</sup>

Kada pred sobom imamo povredu šake, uvek treba da obratimo pažnju kakvo je stanje digitalnih nerava. Razumevanje činjenice kako gubitak senzibiliteta prstiju narušava funkciju šake upućuje na važnost koju ima program postoperativne rehabilitacije. Iako se ne radi o motornim nervima, uticaj na precizan hvat i stisak šake je veliki. Jedno od istraživanja je ispitivalo preciznost funkcije hvata pri podizanju objekata nakon replantacije i kod unilateralne povrede digitalnog nerva, kao i kod zdravih osoba sa digitalnom blok anestezijom. Našli su da su svi ispitanici uspešno podigli predmete, ali da koriste mnogo veću snagu stiska pri podizanju težih predmeta. Oni zapravo kompezuju gubitak senzibiliteta pojačanjem snage stiska i pokazuju preklapanje prstiju pri obuhvatanju predmeta. <sup>[117]</sup> Digitalni nervi takođe obezbeđuju protektivni senzibilitet i čuvaju kožu od opekotina, promrzlina i drugih povreda.

I pored ovakve učestalosti i značajnog funkcionalnog ograničenja koje ove povrede daju, postoji malo literature iz ove oblasti. <sup>[148]</sup>

Iako posedujemo dosta znanja o mehanizmima povrede i nervne regeneracije, još uvek ne raspoložemo metodom koja bi dala siguran i pun oporavak funkcije. <sup>[217]</sup>

Tačna dijagnoza je esencijalna za preduzimanje odgovarajućeg načina lečenja. Klinički pregled i nalaz pri intraoperativnoj eksploraciji su jedini način postavljanja dijagnoze.

Elektrodijagnostičke metode i odstala dijagnostička sredstva su od male vrednosti kada ispituje povređenu šaku. U radu Soubeyranda i saradnika iz 2008. nađeno je da EHO dijagnostika pokazuje bolju efektivnost kod povreda tetivnih elemenata i arterija šake, ali da ima malu vrednost kod povreda digitalnih nerava.<sup>[109]</sup> MRI se koristi kod pacijenata sa netipičnim simptomima, pacijenata sa dijabetom i za vizualizaciju neuroma, kao i kod lezija brahijalnog plekusa, ali je od malog značaja kod sveže traume šake.<sup>[97, 218]</sup>

Naša serija je obuhvatila 150 pacijenta (110 operativno i 40 neoperativno lečenih). U radovima drugih autora nalazimo sledeće serije: 30 izolovanih lezija digitalnih nerava u radu Goldie iz 1992.godine, 50 primarnih reparacija digitalnih nerava u seriji Altissimi iz 1991.godine i 81 pacijent u seriji Kumara iz 2007.godine.<sup>[219,220,105]</sup> Rinker i saradnici u svojoj seriji dele 76 pacijenata, a Weber 136 pacijenata, sa povredom digitalnih nerava, u dve grupe lečene različitim operativnim tehnikama.<sup>[221,222]</sup> U revijalnom radu Mermansa i saradnika najveća zamerka dostupnoj literaturi o digitalnim nervima je da su radovi obuhvatali mali broj pacijenata.<sup>[223]</sup>

Prema dostupnoj literaturi povrede perifernih nerava se uglavnom javljaju kod muškaraca mlađe životne dobi. U našoj seriji bilo je 130 pacijenata muškog pola (86,7%) a 20 ženskog pola (13,3%). Od toga u grupi operisanih, 92 muškarca (83,6%) i 18 žena (16,4%), a u grupi neoperativno lečenih 38 muškaraca i samo dve žene (95% i 5%). Ovo se slaže sa epidemiološkim podacima u literaturi. Ovaj odnos ide od 1:2 do 1:40.<sup>[95,115]</sup> Procentualno u radovima se nalaze podaci da na muškarce otpada 75% pacijenata, odnosno 70%.<sup>[2, 181]</sup>

Prosečna starost pacijenata je u našoj studiji iznosila 34,87 godine. Najmlađi pacijent je imao 16, a najstariji 70 godina. Prosek godina u grupi neoperisanih je iznosio 31,72 godina, a u grupi operisanih 36,01. Prema podacima iz literature uglavnom se radi o osobama između 20 i 50 godina starosti, znači u najproduktivnijem periodu, što ima veliki socio-ekonomski značaj, jer narušava životnu i radnu sposobnost.<sup>[224]</sup> Naši dobijeni podaci se slažu sa drugim radovima. Prema radu Guerre i saradnika prosek godina iznosi 31, dok Lohmeyer i saradnici nalaze prosek godina 38, sa opsegom od 12 do 66 godina.<sup>[181, 101]</sup>

Što se zanimanja tiče u obe grupe pacijenata, i operisanih i neoperisanih, najviše je bilo fizičkih radnika (45,5% i 45%), a slede učenici i studenti (30% i 32,5%). Ove podatke ne nalazimo u drugim radovima o digitalnim nervima. Kod prvih se najverovatnije radi o velikoj izloženosti šake povredama (industrija), a kod drugih o saobraćajnom traumatizmu, sportskim povredama i nasilju.

U odnosu na povređivanje dominantne šake dobijene su približno slične vrednosti, odnosno dominantnu šaku je povredilo 57,3%, a nedominantnu šaku 42,7%. Ove rezultate je teško dalje tumačiti jer utiču najmanje dve činjenice, a to su da je u našoj populaciji mnogo veći broj desnorukih osoba, nego levorukih, kao i da koja će se ruka povrediti umnogome zavisi od mehanizma povređivanja. Na primer, obično se dominantna ruka povređuje pri radu sa mašinama, staklom, padom i u sportu, a nedominantna samopovređivanje nožem i sekirom. Preciznije podatke u literaturi kod povreda digitalnih nerava nismo našli, osim opštih podataka za sve periferne nerve, a to je da su povrede dominantne ruke češće zbog protektivnog refleksnog pokreta. <sup>[97,96]</sup>

Analizom naših rezultata došli smo do podataka da je kažiprst bio najčešće povređivan u obe grupe pacijenata (34,5%, odnosno 32,5%). Sledeći po učestalosti povređivanja sledi palac u grupi operativno lečenih (20,9%), a zatim mali prst u grupi neoperisanih (22,5%). Najređe su povređivani srednji i domali prst sa 24%. Prema dostupnoj literaturi ovi se podaci poklapaju, jer se smatra da se radijalna i ulnarna ivica šake češće povređuju, mada se često palac stavlja i u zasebnu kategoriju.<sup>[8]</sup> U radu Tunkalija nalazi su nešto drugačiji; najčešće povređivan prst je domali sa 30%, a potom kažiprst sa 26%.<sup>[3]</sup> Mišljenja smo da su palac i kažiprst izloženi povredama zbog načina držanja alata i drugog oruđa, a takođe zbog načina rada mašinama i njihove najveće pokretljivosti. S druge strane kod povreda ulnarne ivice šake (mali prst) obično se radi o povredama manjeg inenziteta, odnosno o posekotinama, koje dovode samo do lezije digitalnog nerva, te ovo može objasniti njegovu veliku učestalost u grupi neoperativno lečenih.

Što se tiče udruženosti povrede nerava i ostalih struktura šake, u grupi operisanih pacijenata, samo 11 (10%) je imalo izolovanu povredu nerva. Najveći broj pacijenata je istovremeno zadobio i povredu fleksornih tetiva (84 pacijenta, odnosno 76,4%), a 15 pacijenata (13,6%) je imalo i povredu koštano-zglobnih struktura. Ovo pokazuje da se skoro uvek radi o udruženoj povredi više različitih tkiva, što dodatno otežava lečenje i utiče na krajnji ishod. Ovakve nalaze imamo i u drugim radovima. Tunkali nalazi izolovane povrede nerava u samo 2,7% slučajeva, a slične podatke možemo naći i u radovima koji se bave povredama fleksornih tetiva šake.<sup>[3]</sup> Tako Su navodi potrebu za reparacijom digitalnog nerva kod laceracije fleksora u 48%; Hung u 67%, a Ozturk u 71%. <sup>[225,226,227]</sup> U radu Nuleja iz 2007 zajednička povreda digitalnog nerva i tetive se javlja u 82% pacijenata. <sup>[228]</sup> Stvar međutim, stoji sasvim drugačije u grupi neoperativno lečenih pacijenata. Ovde se uglavnom radi o izolovanim povredama

digitalnih nerava (85%), dok se povrede tetiva i kostiju javljaju kod 5% , odnosno 10% pacijenata. Povrede šake su bile mnogo teže u grupi operisanih pacijenata.

Pored opštih epidemioloških podataka praćeno je i vreme od povrede do suture nerva. Istog dana kad je bila i povreda, operisano je 24,5% pacijenata, a narednog dana 40%. Tako da je unutar 24 h od povređivanja operisano ukupno 64,5% pacijenata. Ukupno 26,4% je operisano u drugom danu, a preostalih 9,1% u trećem danu. Ovo pokazuje da je kod svih pacijenata rađena primarna neurorafija, mada se podaci u literaturi razlikuju u vremenskom roku kada se smatra da nešto potpada pod termin primarna neurorafija (24 h, nedelju dana ili 18 dana od povrede). Smatra se da su prednosti primarne neurorafije laka identifikacija krajeva, njihova minimalna retrakcija što omogućava direktnu suturu i dobitak u vremenu potrebnom za regeneraciju. U našoj studiji nije bilo potrebe za nervnim graftovima. Ima autora koji smatraju da operaciju treba odložiti do tri nedelje i da su tada maksimalni procesi aksoplazmatične sinteze, ali ovo nije klinički dokazano da daje bolje rezultate. <sup>[58,56]</sup> Prednosti primarne suture pokazuju brojni radovi. <sup>[220,229,230,98,231]</sup> Ovo ima poseban značaj kod replantacija i revaskularizacija jer je rizik od reoperacije na ovakvom prstu veliki, što upućuje na prednost primarne neurorafije kad god uslovi rane to dozvoljavaju. <sup>[232]</sup>

Kod mehanizma povređivanja, najveći broj pacijenata je u obe grupe zadobio povredu oštrim predmetima kao što su staklo, žilet i slično, koji daju usku zonu povrede, odnosno manje oštećenje tkiva (86%). 14% pacijenata u obe grupe je povredu zadobilo oruđem sa širim i tupljim sečivima, kao što je cirkular, koja daju širu zonu povrede. U dostupnoj literaturi smo našli podatke da su najčešće povrede zadobijene staklom (73%), a potom nožem (27%).<sup>[3]</sup> Kumar navodi da je 72% povreda uzrokovano staklom i nožem u kućnim uslovima. <sup>[105]</sup> Ne smemo zaboraviti da ovakvi nalazi ne moraju u potpunosti biti tačni, jer smo iz studije izostavili replantacije, kao i teške konkvasantne povrede koje su se završavale amputacijama, a koje su zadobijene mašinama i prignječenjima (cirkulari, prese, transmisione trake).

Pri popunjavanju naše ankete našli smo da je broj pušača i nepušača približno sličan, i to u grupi operativno lečenih više je pušača (60%), a u grupi neoperativno lečenih više je nepušača (55%). Ove podatke nismo mogli dobiti u dostupnoj literaturi, osim podataka o uticaju pušenja na krajnji ishod lečenja.

Pri merenju rezultata, odnosno oporavka senzibiliteta, korišćena je Medical Research Council skala (MCR) od S0 do S4, a dobijeni su sledeći rezultati: najveći broj pacijenata u grupi

operisanih je dostigao nivo oporavka S3 (27,3%), a potom S3+ (24,5%). Sledi nivo S2 sa 20%, zatim S4 sa 16,4%, S1 10,9% a bez oporavka (S0) ima 0,9% pacijenata. Rezultati su lošiji u grupi neoperisanih gde je dobar i odličan rezultat (S3,S3+ i S4) postiglo 42,5%, u odnosu na grupu operisanih (68,2%).

Ovo je u skladu sa nalazima drugih autora. <sup>[220,219,181,233]</sup> Tako u radu Tarasa nalazimo odličan rezultat kod 60%, a dobar kod 13% pacijenata. <sup>[234]</sup> U radu al-Gazala odličan rezultat ima 17%, dobar 51,1% a loš 9,1%, a skoro isti odnos rezultata i u radu Efstathopoulou, gde je odlični ishod imalo 14%, dobar 34,37% a loš 28%. <sup>[235, 236]</sup> Salivan se u svom radu bavi isključivo rezultatima oporavka senzibiliteta digitalnih nerava kod odraslih osoba i navodi da se kod 17% vratila normalna funkcija šake, kod 30% zadovoljavajuća, a da je polovina pacijenata ostala sa hiperestezijama, ali sa protektivnim senzibilitetom. <sup>[237]</sup> Takođe u svom radu Goldi navodi da u seriji od 30 pacijenata nijedan nije postigao potpuni oporavak senzibiliteta i da odrasle osobe treba upozoriti da će određeni stepen hiperestezija perzistirati i nekoliko godina. Njegov rad se odnosi na nivo n.digitalis communis. <sup>[219]</sup> Sa druge strane rekonstrukcija digitalnih nerava kod dece, dovodi u 93% slučajeva do potpunog oporavka senzibiliteta. Parestezije i preosetljivost na hladnoću nije zabeležena ni kod jednog pacijenta, a rezultati postaju lošiji već pri prelasku u drugu dekadu života. <sup>[238]</sup> Kod radova koji govore o funkcionalnom ishodu kod replantacija, rezultati oporavka senzibiliteta su loši. <sup>[239]</sup> Iz ovoga se može zaključiti da se bolji rezultati postižu u slučaju bolje vaskularizacije. Ovakvi nalazi se podudaraju sa rezultatima rada u kome je nađeno da nema statistički značajne razlike oporavka između grupa gde je šivena jedna, odnosno dve arterije, mada se ove studije odnose na replantirane i revaskularizovane prste, te ne sadrže podatke o pacijentima sa nepovređenim arterijama. <sup>[232,240,241,242]</sup> Drugu literaturu sa ovakvim podacima nismo našli.

Rezultati DASH skora u našoj seriji su prosečno iznosili 11,3 u grupi neoperisanih i 6,69 u grupi operisanih, sa prosekom cele serije od 7,85. U radu Bushnella prosečan DASH skor je 10,86, a u radu Battistona 9,3. <sup>[243,244]</sup> Vrednosti DASH skora u drugim radovima iznose 26. <sup>[245]</sup> Sve navedene studije su nažalost DASH skor merile nakon upotrebe tubusa, znači kod postojanja defekta digitalnih nerava. Podatke o vrednostima ovog skora kod primarne end-to-end neurorafije u dostupnoj literaturi nismo našli.

Ako uporedimo **epidemiološke podatke između obe grupe pacijenata**, neoperisanih i operisanih, nema statistički značajne razlike između godina starosti pacijenata (srednja vrednost

31,72 i 36,01 godina, sa opsegom od 16 do 57; odnosno od 16 do 70 godina). Nije dobijena ni statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata po dominantnosti povređene ruke (57,5% i 42,5%; 57,3% i 42,7%), kao ni prema mehanizmu povrede (87,5% i 12,5%; odnosno 85,5% i 14,5%). Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po polu između grupe operisanih i grupe neoperisanih (Hi-kvadrat = 3,278;  $p = 0,070$ ). Muškarci su u prvoj grupi činili 83,6%, a u drugoj 95% pacijenata. Nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po zanimanju između grupe operisanih i grupe neoperisanih (Hi-kvadrat = 2,413;  $p = 0,535$ ). U obe grupe je najviše bilo fizičkih radnika (45%), a potom učenika i studenata (30%). Takođe, nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po navici pušenja cigareta između grupe operisanih i grupe neoperisanih (Hi-kvadrat = 2,679;  $p = 0,102$ ). U grupi operisanih bilo je više pušača (60%), a u grupi neoperisanih pušači su iznosili 40%. Uporedili smo mehanizam povrede u obe grupe. Nismo dobili statistički značajnu razliku u distribuciji bolesnika po mehanizmu povređivanja između grupe operisanih i grupe neoperisanih (Hi-kvadrat = 2,679;  $p = 0,102$ ). U obe grupe pacijenata češća je bila uska zona povrede (85,5% i 87,5%).

Razlike delom postoje u zavisnosti od toga koji je prst povređen, ali statistički nisu značajne. Dobijena je visoko statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po udruženosti povrede nerva sa ostalim strukturama između grupe operisanih i grupe neoperisanih (Hi-kvadrat = 81,632;  $p < 0,001$ ). U grupi operisanih pacijenata izolovane povrede digitalnog nerva su retke (samo u 10%) slučajeva. U ovoj grupi najveći broj pacijenata ima i povređenu tetivu (76,4%), dok u grupi neoperisanih skoro jedna trećina povređenih ima izolovanu povredu digitalnog nerva (30%). Ovim se može reći da su povrede šake znatno teže u grupi operisanih pacijenata, te su zato i zahtevale operativno lečenje. Najčešće, povreda nerva udružena sa povredom tetive i /ili kosti nije mogla da se tretira neoperativno. S druge strane, izolovana povreda digitalnog nerva je mogla biti inicijalno previđena od strane lekara, odnosno zanemarena od strane pacijenta.

Takođe, visoko statistički značajna razlika je dobijena u stepenu oporavka nervne funkcije. Najveći broj pacijenata u grupi operisanih je dostigao nivo oporavka S3(27,3%), a potom S3+ (24,5%). Sledi nivo S2 sa 20%, zatim S4 sa 16,4%, S1 10,9% a bez oporavka (S0) ima 0,9% pacijenata. Rezultati su lošiji u grupi neoperisanih gde je dobar i odličan rezultat (S3,S3+ i S4) postiglo 42,5%, u odnosu na grupu operisanih (68,2%). Man-Vitni U testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR

skali između grupe operisanih i grupe neoperisanih ( $Z = 2,981; p = 0,003$ ). Bolji rezultati oporavka nerve funkcije su u grupi operisanih pacijenata.

Man-Vitni U testom nije dobijena statistički značajna razlika u DASH skoru između grupe operisanih i grupe neoperisanih ( $Z = 1,566; p = 0,117$ ). Ovo se može objasniti da su operisani pacijenti imali teže povrede (tetivne i koštane) što značajno pogoršava funkciju šake i time se iskazuje u većoj vrednosti DASH skora.

Jačinu povezanosti između godina starosti, stepena oporavka nervne funkcije prema MCR skali i DASH skora, procenjivali smo primenom Spirmanovog koeficijenta korelacije ranga. Dobijena je visoko statistički značajna negativna korelacija starosti bolesnika sa stepenom oporavka nervne funkcije prema MCR skali (Spirmanov  $R_o = -0,812; p < 0,001$ ) i visoko statistički značajna pozitivna povezanost sa DASH skorom (Spirmanov  $R_o = 0,758; p < 0,001$ ). Takođe je dobijena visoko statistički značajna negativna korelacija stepena oporavka nervne funkcije prema MCR skali i DASH skora ( $R_o = -0,871; p < 0,001$ ). Ovo se naravno objašnjava time da je DASH skor utoliko bolji ukoliko je njegova vrednost manja. U grupi do 20 godina starosti S4, odnosno potpun oporavak, dostiglo je 57,1%, dok već u sledećoj dekadi pada na 6,7%, a u starijem životnom dobu ovu vrednost ne dostiže ni jedan pacijent. Više od polovine pacijenata (53,3%) u grupi od 21 do 32 godine postiže S3+. U starosnoj grupi od 33 do 48 godina najveći broj pacijenata dostiže nivo S3 (69,6%). Rezultati u grupi od 49 godina i više su generalno loši. Oporavak S4, S3+ i S3 ne postiže ni jedan pacijent, dok najviše (55,2%) postiže oporavak senzibiliteta na S2. Vrednosti DASH skora u grupi pacijenata mlađih od 20 godina iznosi 0,25, dok u grupi preko 49 godina iznosi 20,97. Znači, možemo zaključiti da postoji statistički značajna razlika između godina starosti i oporavka senzibiliteta. Stariji pacijenti postižu lošije rezultate oporavka u odnosu na mlađe. Ovo se poklapa u potpunosti sa rezultatima drugih autora.<sup>[181,1]</sup> Oporavak senzibiliteta skoro nikad nije potpun osim kod dece. Prema svim autorima najbolji rezultati se postižu kod dece.<sup>[180]</sup> Nema dokaza da utiče stopa regeneracije, već se pretpostavlja da su superiorni rezultati posledica velikog kapaciteta cerebralne adaptacije nakon povrede.<sup>[229, 246]</sup> Ukazuju na to da stariji pacijenti imaju manje receptora zato što godine koreliraju sa centralnim promenama, te i nepovređeni prst mlađih osoba ima bolji senzibilitet od nepovređenog prsta starijih osoba.<sup>[247]</sup>

Ispitivali smo stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na naviku pušenja. Man-Vitnijevim U testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u stepenu

oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na pušački status bolesnika ( $Z = 4,348$ ;  $p < 0,001$ ). U grupi pušača, S4 dostiže 7,6%, a u grupi nepušača 29,5% pacijenata. Izostanak oporavka (S0) u grupi pušača ima 1,5%, dok nepušača nema. Man-Vitnijevim U testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na pušački status bolesnika ( $Z = 2,952$ ;  $p = 0,003$ ). Prosečna vrednost skora kod pušača je 9,42, a kod nepušača 2,59. Ovakav nalaz postoji i u radu al-Ghazala iz 1994 i Portincase 2007. <sup>[235,4]</sup>

Ako pogledamo stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na mehanizam povrede nalazimo sledeće rezultate: kod uske zone povreda opravak S4, S3 i S3+ postiže 75,5% pacijenata, a kod široke zone samo 25,1%. Loše rezultate, odnosno S1 i S2, kod široke zone ima 75% pacijenata. Man-Vitnijevim U testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije u odnosu na mehanizam povređivanja bolesnika ( $Z = 3,751$ ;  $p < 0,001$ ). Man-Vitnijevim U testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na mehanizam povređivanja bolesnika ( $Z = 3,477$ ;  $p = 0,001$ ). Vrednosti skora kod uske zone povrede iznosi 5,51, a kod široke zone 13,62. Ovakvi nalazi se sreću i u drugim radovima. <sup>[240,98]</sup> Razlog ovakvim nalazima je da se kod laceracija (transsekcija) nerava epineurijum čisto preseca sa minimalnim kontuzionim i hemoragičnim promenama na okrajcima. Tupe laceracije rezultuju rascepima epineurijuma i pojedinih segmenata nerava. Hemoragije i nagnječenja se pružaju i u dužinu od po nekoliko centimetara kod većih nerava. Zbog toga su retrakcija i ožiljavanje izraženiji. Sve ove promene su još jače izražene kod istezanja (trakcije) i kontuzije. <sup>[248, 249, 250]</sup> U našu studiju nisu bili uključeni pacijenti sa najtežim povredama u smislu konkvasacija, ujedina i rana nanetih vatrenim oružjem, jer u ovim slučajevima primarna neurorafija nije bila indikovana.

Testirali smo stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na udruženost povreda nerva sa ostalim strukturama i dobili sledeće rezultate: odličan i dobar rezultat (S4, S3 i S3+), u grupi gde je izolovana povreda nerva postiže 81,9% pacijenata; u grupi gde postoji i povreda tetive ovaj procenat iznosi 72,6%; dok u grupi gde postoji i povreda koštanih struktura iznosi samo 33,3%. Kraskal Volisovim testom dobijena je statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema DASH skoru u odnosu na udruženost povrede nerva sa ostalim strukturama ( $H = 9,353$ ;  $p = 0,009$ ). Vrednosti skora u grupi gde je povređen samo nerv, u proseku iznosi 4, u grupi gde je povređena i tetiva 6,2, a u grupi sa koštanom povredom 11,4. Ovakve nalaze imamo i kod drugih autora. <sup>[250, 251]</sup> Da bi došlo do povrede tetivnih i/ili koštanih



elemenata potrebne su jače sile, odnosno češće su to oruđa koja daju široku zonu povrede, te time i veće oštećenje samog nervnog tkiva.

Testirali smo i odnos stepena oporavka senzibiliteta prema MCR skali i vremenu operacije u odnosu na dan povrede. Kruskal-Volisovim testom je dobijena statistički značajna razlika ( $H=12,911$ ;  $p=0,012$ ). Bolje rezultate oporavka senzibiliteta smo imali u grupi operisanoj nakon 24h, 48h i 72h. Ovo se može objasniti da su najteže povrede zahtevale operaciju istog dana od povređivanja, te je i njihov funkcionalni rezultat lošiji. Kruskal-Volisovim testom nije dobijena statistički značajna razlika u DASH skoru ( $H = 6,414$ ;  $p = 0,170$ ). Bolje rezultate, odnosno manju vrednost DASH skora, smo imali u grupi operisanoj nakon 24h, 48h i 72h. U radu Guere iz 2007 nalazimo da su rezultati bolji kod rane operacije. <sup>[181]</sup> U drugim radovima imamo podatke da vreme operacije ne utiče na krajnji ishod. <sup>[250, 222]</sup>

Man-Vitnijevim U testom nije dobijena statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali i prema DASH skoru, u odnosu na dominantnost povređene ruke, niti statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na dominantnost povređene ruke.

Kruskal Volisovim testom nije dobijena statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali i prema DASH skoru, u odnosu na povređeni prst, niti statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na povređeni prst. Ovakav podatak nalazimo još u jednom radu. <sup>[250]</sup>

Man Vitni U testom nije dobijena statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali i prema DASH skoru, u odnosu na pol bolesnika, niti statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na pol bolesnika. Muškarci i žene postižu podjednake rezultate oporavka nervne funkcije. <sup>[250]</sup>

Faktori koji utiču na rezultate oporavka nerva su različiti, a na mali broj njih hirurzi imaju uticaja (hirurška tehnika, izbegavanje tenzije na mestu suture, vreme operacije, upotreba uveličanja). U našoj seriji svi pacijenti su operisani unutar prva tri dana od povređivanja, korišćena je epineurijalna tehnika uz obavezno korišćenje uveličanja (mikroskopa) i bez potrebe za nervnim graftom. Na najveći broj faktora hirurzi nemaju uticaja, a to su godine pacijenta, mehanizam povrede, nivo povrede, vaskularizacija, kao i udruženost povreda, koji svaki za sebe može da igra određenu ulogu u oporavku nervne funkcije i samim tim da utiče i na krajnji ishod lečenja i funkcionalnog oporavka šake.

U našem radu se nalazi i grupa neoperisanih pacijenata. Ovi pacijenti su neoperativno lečeni iz nekoliko razloga:

1. Povreda je incijalno zanemarena od strane samog pacijenta, te su se na pregled javili više nedelja, a nekad i meseci od povrede. Tada ili nisu želeli operativno lečenje ili je operacija bila kontraindikovana (prisutna infekcija ili veliko ožiljavanje ili defekt tkiva)
2. Pri povredi je urađena tenorafija i/ili fiksacija kosti, a nerv je ostavljen neoperisan (defekt nervne supstance, distalni deo sa rasipanjem u tkivo). Pacijent se u momentu pregleda nalazio na fizikalnoj terapiji, ili je postojala izražena kontraktura prsta, te bi nova operacije i nošenje imobilizacije dovelo do prekida fizikalne terapije
3. Povreda je distalno od brazde DIP zgloba, gde se nerv podelio u svoje terminalne grane, koje su suviše male za reparaciju
3. Pacijent starije životne dobi koji ne prihvata operativno lečenje
4. Loše opšte stanje pacijenta sa pratećim oboljenjima uz povećan opšti operativni rizik

Kod pacijenata se i pored toga što nerv nije šiven pojavljuje spontani oporavak. Od 40 neoperisanih pacijenata stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali izgleda ovako: potpuni oporavak četiri pacijenta (10%), S3+ i S3 šest, odnosno sedam pacijenata (15% i 17,5%). Loš nalaz devet i deset pacijenata (22,5% i 25%), a bez oporavka četiri pacijenta (10%).

Znači da odlične i dobre rezultate postiže nešto manje od polovine pacijenata (42,5%). Naravno da su rezultati lošiji nego u grupi operisanih pacijenata.

Ako pogledamo stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali u odnosu na starost pacijenata, Kraskal Volisovim testom dobijamo visoko statistički značajnu razliku u stepenu oporavka u odnosu na dobne grupe ( $H = 22,864$ ;  $p < 0,001$ ). Kraskal Volisovim testom je takođe dobijena visoko statistički značajna razlika u DASH skoru u odnosu na dobne grupe ( $H = 20,595$ ;  $p < 0,001$ ). U grupi do 20 godina odličan i dobar rezultat ima 91,7% pacijenata, u grupi od 20 do 32 godine 28,5%, a u grupi starijih od 49 godina ovakav rezultat nema ni jedan pacijent.

Man-Vitnijevim U testom je dobijena visoko statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali i prema DASH skoru u odnosu na mehanizam povređivanja ( $Z = 2,584$ ;  $p = 0,010$ ). Bolji rezultati se postižu kod uske zone povrede. Tako, odličan i dobar rezultat, postiže 17 pacijenata od ukupno 40, u grupi sa uskom zonom povrede.

Kod pacijenata gde je široka zona povrede, bez oporavka je jedan pacijent, a četiri su postigla samo nivo S1. Vrednosti DASH skora u prvoj grupi su 9, a u drugoj grupi 25,2.

Kraskal Volisovim testom dobijena je visoko statistički značajna razlika ( $H = 9,568$ ;  $p = 0,008$ ) u stepenu oporavka prema MCR skali i prema vrednostima DASH skora u odnosu na udruženost povreda. U grupi gde se radi o izolovanoj povredi nerva, odličan i dobar oporavak postiže 17 pacijenata od 40, dok ni jedan pacijent iz grupe sa udruženim povredama nema ovakav oporavak. Vrednost DASH skora kod izolovane povrede je 8,35; kod tetivne povrede 21, a kod koštane povrede 28,75. Ovo je rezultat koji je dosta teško tumačiti, s obzirom da su 34 pacijenta (od 40) imala izolovanu povredu nerva. Obično su pacijenti sa povredama tetiva i koštanih struktura lečeni operativno.

Man Vitnijevim U testom nije dobijena statistički značajna razlika u stepenu oporavka nervne funkcije prema MCR skali i prema DASH skoru po polu u grupi neoperisanih ( $Z = 0,316$ ;  $p = 0,752$ ) ( $Z = 0,481$ ;  $p = 0,630$ ).

Ako pogledamo stepen oporavka nervne funkcije prema MCR skali i DASH skoru u odnosu na naviku pušenja u grupi neoperisanih, kao i stepen oporavka u odnosu na dominantnost povređene ruke nije dobijena statistički značajna razlika. Kraskal Volisovim testom nije dobijena statistički značajna razlika ( $H = 4,019$ ;  $p = 0,403$ ) vrednosti DASH skora i stepena oporavka nervne funkcije u odnosu na povređeni prst.

Omer u svom radu iz 1974.godine ispituje oporavak nerava kod ustrelina i kod preloma i dislokacija i nalazi spontani oporavak posle kompletnog funkcionalnog ispada u 70% ustrelina i 85% koštanih povreda. Vreme oporavka kod prvih je od tri do devet meseci, a kod drugih od jedan do četiri meseca. U studiju nije uključio pacijente sa povredama brahijalnog pleksusa i povredama digitalnih nerava. Njegov zaključak je da se očito kod ovih slučajeva radilo o neuropraksiji, a ne o sekciji nerva. <sup>[115]</sup> U radu Umansa iz 2010.godine ispitivala se primena EHO metode u dijagnostici povrede digitalnih nerava kod penetrantnih povreda šake, sa ciljem da se izbegne nepotrebna hirurška eksploracija. Nađeno je da je samo šest nerava bilo prekinuto od 21 pacijenta sa ovom povredom (28,57%). <sup>[252]</sup> U kliničkoj studiji od 150 pacijenata sa posekotinom prsta i kliničkim nalazom oštećenja senzibiliteta ( $2PD > 10$  mm) senzitivni oporavak se javio u 12%. Vremenski interval pojave oporavka se javljao od 12.dana do šest meseci. <sup>[253]</sup> U radu Kumara ispitivan je 81 pacijent sa kliničkim znacima povrede digitalnih nerava. Eksploracijom rane nađeno je da je kod 7% nerv u potpunosti nepovređen, a kod 6% kontuzovan, ali intaktan.

Kod svih 13% pacijenata je došlo do kompletnog oporavka. On zaključuje da traumatska neuropraksija digitalnih nerava nije tako retka kako se to mislilo.<sup>[105]</sup>

U svom radu o mehanizmu oporavka, Menorca navodi, da kada završni organ postane denervisan, reinervacija se dešava na dva načina: preko kolateralnog prorastanja novih izdanaka intaktnog aksona ili regeneracijom samog povređenog aksona. Ako je povređeno 20-30% aksona, kolateralno prorastanje je primarni mehanizam oporavka. Počinje četvrtog dana od povrede i nastavlja se tri do šest meseci. Ima više aksonalnih grančica koje izrastaju nego nervnih okrajaka koji dostižu terminalni target organ. Grane koje ne dobiju neurotrofične faktore od završnog organa podležu degeneraciji. Ako povreda zahvati preko 90% populacije aksona unutar nerva, primarni način oporavka je aksonalna regeneracija.<sup>[217]</sup> Ispitivanje efekta nervnog transfera za digitalne nerve je pokazalo da je upotreba dorzalne grane dala bolji oporavak, nego upotreba grafta, kod nadoknade defekta digitalnog nerva. Tehnika je spajala zajedničku dorzalnu digitalnu granu sa distalnim krajem presečenog nerva. Primenu je našla za nivo od grananja n.digitalis palmaris communisa, do nivoa brazde PIP zgloba.<sup>[254]</sup> Nekoliko hipoteza postoji o tome kako objasniti regeneraciju perifernog nerva posle end-to-side neurorafije. Neki skoriji radovi govore o kolateralnom prorastanju („sprouting“). Iako je nađen veliki broj humoralnih faktora, molekularni mehanizam regeneracije nerva kod end-to-side suture nije u potpunosti jasan.<sup>[255]</sup>

Kortikalna reprezentacija različitih delova tela se konstantno menja na bazi obrasca aferentnih impulsa. U radu Bjorkmana aplikovano je na volarnu stranu desne podlaktice 20 gr anestetičkog krema. Senzibilitet je ispitivan pre i posle aplikacije uz pomoć MRI. Funkcionalno MRI snimanje je pokazalo da se zona desne šake širi u kontralateralnom primarnom somatosenzornom korteksu kranijalno, preko zone anestetizirane podlaktice. Klinički se senzibilitet desne šake, kod ovih zdravih dobrovoljaca, popravio, dok u levoj šaci nije bilo promena. Kliničko poboljšanje se verovatno dešava zbog rapidnog širenja ove zone, što pretpostavljamo rezultuje većim brojem dostupnih nervnih ćelija za šaku u primarnom somatosenzornom korteksu.<sup>[256]</sup> U radu Lundborga iz 1994.godine navodi se da se glavne greške u reinervaciji target organa reflektuju u kortikalnoj reorganizaciji u somatosenzornom korteksu. Kapacitet mozga da reprogramira sebe i da se adaptira na ovu funkcionalnu reorganizaciju je od ključnog značaja za oporavak motorne/senzorne funkcije posle povrede nerva.<sup>[257]</sup> Slično ispitivanje sa selektivnom privremenom anestezijom je rađeno i nakon reparacije nerva. Korišćen

je kao novi koncept u rehabilitaciji šake. Studija je rađena na mešovitim nervima (n.medianus i n.ulnaris), tako što je na volarnu stranu podlaktice dve nedelje stavljan anestetički krem uz senzornu reedukaciju šake. Procena rezultata je vršena nakon šest nedelja i dobijeno je značajno pobolašnje u odnosu na kontrolnu grupu, u osećaju dodira i pritiska, kao i u taktilnoj gnozi. [210] Kao nov koncept u rehabilitaciji je i rana taktilna stimulacija u procesu reedukacije senzibiliteta. Njena primena u ranom postoperativnom periodu je dala stepen oporavka od S4 i S3+ kod 68,8%, u poređenju sa grupom koja nije bila uključena u ovaj program (36%). [201] Kortikalni plasticitet je jedno od ključnih objašnjenja superiornog rezultata u dece. U radu Lohmeyera je nađeno na velikom uzorku dece, oporavak nerva na 2PD<6 mm u 93% slučajeva, na 2PD=6 mm u preostalih 7% slučajeva primarne reparacije. Kod upotrebe graftova 2PD je iznosio oko 6-7 mm. Ni kod jednog pacijenta nije bilo parestezije, niti preosetljivosti na toplo/hladno. Ovakvi rezultati su značajno lošiji već pri prelasku u drugu deceniju. [238]

Koncept da se kod povrede digitalnih nerava dešava neki stepen „cross-over“ inervacije, a da intaktni nerv može da nadoknadi gubitak nervne funkcije povređene strane, možemo naći u literaturi. U radu Weinzweiga su testirali pacijente sa uni i bilateralnom povredom digitalnih nerava. Odličan rezultat u prvoj grupi ima 27,8% pacijenata, a u drugoj grupi 15%. Sa lošim rezultatima situacija je obrnuta (25,9% i 15%). Iako razlika postoji, nije statistički značajna. [250] U jednom drugom radu je takođe primećeno izvesno „preklapanje“ inervacije sa nepovređenom stranom u dva od osam testiranih pacijenata. Dolazilo je do kompletnog gubitka senzibiliteta na povređenoj strani u momentu kada se anestezirao nepovređeni nerv na drugoj strani prsta. [249] Ispitivanje „crossover“ inervacije rađeno je u jednoj drugoj studiji, tako što je isptivan rezultat oporavka primarne neurorafije kod 13 pacijenata sa povredom digitalnog nerva na dva načina. Prvo standardno testiranje 2PD testom, a potom nakon anestezije nepovređenog nerva. U prvom merenju odličan rezultat je dobijen u 77% slučajeva, a pri drugom merenju u samo 43%. Ovakav nalaz prema autorima ukazuje na statistički značajnu razliku i značaj unakrsne inervacije. [258]

Za mešovite periferne nerve (n.medianus, n.ulnaris, n.radialis) podaci iz literature govore da je oporavak definitivno bolji što je povreda distalnija. [259,23,260,115] Samo se u jednom radu nalazi podatak da nivo utiče i na oporavak digitalnih nerava, ali kod replantacija. [230] Generalno se smatra da reparacija distalno od brazde DIP zgloba nije indikovana, odnosno nije fizički izvodljiva, jer se nerv deli u svoje terminalne grane, koje su suviše male za reparaciju. Uprkos tome dobijaju se podaci o povratku senzibiliteta na normalu.

Ostaje otvoreno pitanje - zašto i kojim mehanizmom se neke povrede nerava spontano oporave. Moguće pretpostavke su:

- Da li se radilo o neuropraksiji, a ne o transekciji nerva?
- Da li nervna vlakna kod distalnih povreda prorastaju u tkiva?
- Da li je oporavak kod mladih osoba nastao zbog plasticiteta senzorne kore i kortikalne reorganizacije?
- Da li se nervna vlakna oporavljaju cross-overom?
- Da li ovako distalni nivo ima bolji oporavak?
- Da li postoji anomalni obrazac inervacije (dorzalni nerv)?

Ovakvi odgovori zahtevaju dalja istraživanja, a histološke potvrde se mogu dobiti za sada samo na animalnim modelima.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Povrede perifernih nerava su relativno česta posledica traume ekstremiteta sa incidencom od 13-23/100 osoba/godišnje
2. Iako povrede perifernih nerava nisu opasne po život, mogu da prouzrokuju značajno umanjenje kvaliteta života
3. Kada je nerv presečen, cilj je primarna neurorafija, bez tenzije u dobro vaskularizovanom ležištu. Kada postoji defekt nervne supstance, trenutni zlatni standard je premostiti defekt sa autograftom
4. Regeneracija je složeni biološki proces koji još uvek kompletno ne razumemo. Regeneracija nije sinonim za kompletni funkcionalni oporavak.
5. Ključni elementi neuroregeneracije su veličina defekta nervne supstance, Valerova degeneracija, specifičnost vođenja aksona i vitalnost završnog ciljnog organa.
6. Povrede digitalnih nerava šake se češće javljaju u osoba muškog pola (86,7%)
7. Prosečna starost pacijenata je iznosila 34,87 godina
8. Približno isti broj pacijenata je povredio dominantnu (57,3%) i nedominantnu šaku
9. Najveći broj pacijenata je bio fizički radnik (45,3%), dok je broj pušača i nepušača približno isti (pušači 56%)
10. Najčešće povređivan prst je bio kažiprst (34,5%), a potom palac (19,3%) i mali prst (18%).
11. Ove povrede su najčešće udružene sa povredama tetiva i kosti (70%)
12. Najčešća je bila uska zona povrede (86%).
13. Unutar 24h od povređivanja je operisano 64,5% pacijenata
14. Step en oporavka senzitivne funkcije prema MCR skali pokazuje, u grupi operisanih pacijenata, da odličan i dobar rezultat (S4, S3+ i S3) postiže 68,2%
15. Vrednost DASH skora u proseku iznosi 6,69 u grupi operisanih pacijenata
16. Dobijena je statistički značajna razlika u stepenu oporavka i vrednosti DASH skora u odnosu na godine pacijenta, mehanizam povrede, naviku pušenja i udruženost povreda nerava sa ostalim

strukturama. Bolji oporavak je kod mlađih pacijenata, uske zone povrede, nepušača i izolovane povrede nerava

17. Step en oporavka senzitivne funkcije prema MCR skali pokazuje, u grupi neoperisanih pacijenata, da odličan i dobar rezultat (S4, S3+ i S3) postiže 42,5%

18. Vrednost DASH skora u proseku iznosi 11,03 u grupi neoperisanih pacijenata

19. Rezultati su lošiji u grupi neoperisanih pacijenata

20. Spontani oporavak kod povrede digitalnih nerava bez prethodne suture se dešava samo kod mlađeg životnog doba, povreda nanetih oštrim strukturama i povreda distalno od brazde DIP zgloba

21. Još uvek nema standradne skale koja bi izmerila oporavak nervne funkcije. Uglavnom su sve skale subjektivne, te se poređenja različitih studija teško mogu izvesti.

22. Nije dobijena statistički značajna razlika u stepenu oporavka senzibiliteta i vrednosti DASH skora u odnosu na pol, dominantnost povređene ruke i vrstu prsta koji je povređen

23. Pacijentovo zadovoljstvo ishodom je varijabla koju je teško izmereti. Pacijenta stoga treba preoperativno precizno informisati o prirodi povrede, realno očekivanom rezultatu i dužini procesa rehabilitacije.

24. Reparacija i regeneracija su kompleksni biološki procesi koje tek počinjemo da razumemo. Trenutno su primarna end-to-end reparacija bez tenzije i autograft zlatni standard. Bazična istraživanja doprinose boljem razumevanju biologije nerva, regeneracije, upotrebe faktora rasta i genske terapije.



## 7. LITERATURA

- [1] Payne SH. Nerve repair and grafting in the upper extremity. *J South Orthop Assoc* 2001 10(3); 173-89.
- [2] Dahlin LB. Nerve injuries. *Current Orthopaedics* 2008; 22: 9-16.
- [3] Tuncali D, Toksoy K, Baser NT, Terzioglu A, Aslan G. Upper extremity nerve injuries: the significance of soft tissue associations. *Neuroanatomy* 2004; 3: 15-17.
- [4] Portincasa A, Gozzo G, Parisi D, Aninacontini L, Campanale A, Basso G, Maiorella A. Microsurgical treatment of injury to peripheral nerves in upper and lower limbs: a critical review of the last eight years. *Microsurgery* 2007; 27: 455-62.
- [5] Anđelković S, Lešić A, Vučković C, Sudić V, Bumbaširević M. Relevantni faktori u lečenju povreda nerava prstiju šake. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(11-12): 780-3.
- [6] Sunderland S. Observations on the course of recovery and late end results in a series of cases of peripheral nerve suture. *Australian and New Zealand J Surg* 1949; 18:264-341.
- [7] Mackinnon SE, Dellon AL. Anatomic investigations of nerves at the wrist: I. Orientation of the motor fascicle of the median nerve in the carpal tunnel. *Ann Plast Surg* 1988; 21(1):32-5.
- [8] Allan CH. Functional results of primary nerve repair. *Hand Clin* 2000; 16(1): 67-72.
- [9] Dellon AL, Mackinnon SE. An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82(5):849-56.
- [10] Tubiana R. Clinical examination and functional assessment of the upper limb after peripheral nerve lesions. In: Tubiana R ed. *The Hand*. Vol 3. Philadelphia: WB Saunders; 1988. p.453-88.
- [11] Mitchell SW. *Injuries of nerves and their consequences*. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1872.
- [12] Lin MY, Manzano G, Gupta R. Nerve allografts and conduits in peripheral nerve repair. *Hand Clin* 2013; 29(3): 331-48.
- [13] Konofaos P, Ver Halen JP. Nerve repair by means of tubulization: past, present, future. *J Reconstr Microsurg* 2013; 29(3): 149-64

- [14] Merle M, Dellon AL, Campbell JN, Chang PS. Complications from silicon-polymer intubulation of nerves. *Microsurgery* 1989; 10(2): 130-3.
- [15] Dellon AL, Jabaley ME. Reeducation of sensation in the hand following nerve suture. *Clin Orthop* 1982; 163: 75-9.
- [16] Al-Qattan MM, Yang Y et Kozin SH. Embriology of the upper limb. *J Hand Surg* 2009; 34A:1340-50.
- [17] Carrington JL, Fallon JF. Initial limb budding is independent of apical ectodermal ridge activity; evidence from a limbless mutant. *Development* 1988;104(3):61-7.
- [18] Zaleske DJ. Development of the upper limb. *Hand Clin* 1985;1:383-90.
- [19] Johnson RL, Tabin CJ. Molecular models for vertebral limb development. *Cell* 1997;90:979-90.
- [20] ten Berge D, Brugmann SA, Helms JA, Nusse R. Wnt and FGF signals interact to coordinate growth with cell fate specification during limb development. *Development* 2008;135:3247-57.
- [21] Kornak U, Mundlos S. Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach. *Am J Hum Genet* 2003;73:447-74.
- [22] Nikolic I, Rancic G, Radenkovic G, Lackovic V, Todorovic V, Mitic D, Mihailovic D. *Embriologija coveka: tekst i atlas. Drugo izdanje. Beograd: Data status; 2006.*
- [23] Lundborg G, Damlin L. Structure and function of peripheral nerve. In: *Operative nerve repair and reconstruction. Gelberman R.Ed. Philadelphi: J.B.Lippincot Co;1991. p. 3-18.*
- [24] Cankovic J. *Nervno tkivo. U: Histologija. Popovic S, Piletic D, Mršević J i ost.Beograd: Kultura;1986. p.151-196.*
- [25] Hirano A. Neurons and astrocytes. In: *Davis RL, Robertson DM. Textbook of neuropathology. 3rd ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins; 1997. p.1-66.*
- [26] Jones EG. The nervous tissue. In: *Cell and tissue biology Weiss L. 6th ed. Baltimore-Münich: Urban and Schwwarzenberg; 1988.p.277-351.*
- [27] Trumble TE. Physiology of peripheral nerve graft incorporation. *J Hand Surg* 1994; 19: 420-7.
- [28] Sunderland S, Bradley K. The cross-sectional area of peripheral nerve trunks devoted to nerve fibres. *Brain* 1949; 72: 428-439.

- [29] Wong PC, Marszalek J, Crawford TU et al. Increasing neurofilament subunit NF-M expression reduces axonal NF-H, inhibits radial growth and results in neurofilamentous accumulation in motor neurons. *J Cell Biol* 1955; 130: 1413-22.
- [30] Jabaley M, Wallace W, Heckler F. Internal topography of major nerves of the forearm and hand: a current view. *J Hand Surg Am*, 1980; 5: 1-18.
- [31] Vallee RB, Bloom GS. Mechanisms of fast and slow axonal transport. *Annu Rev Neurosci*, 1991; 14: 59-92.
- [32] FitzGerald MJT. *Neuroanatomy-basic and clinical*. 3rd ed. London:W.B. Saunders Company Ltd;1966.
- [33] Van Minnen J. RNA in the axonal domain: a new dimension in neuronal functioning. *Histochem J*, 1994; 26: 377-91.
- [34] Guyton A. *Živčani sustav*. U: *Medicinska fiziologija*. Guyton A.ed. Beograd: Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1981. p.751-975.
- [35] Kuypers PD, Van Egeraat JM, Godschalk M et al. Loss of viable neuronal units in the proximal stump as possible cause for poor function recovery following nerve reconstructions. *Exp Neurol* 1997; 132: 77-81.
- [36] Carpenter M, Hassinger T, Whalen L et al. CNS white matter can be altered to support neuronal outgrowth. *J Neurosci Res* 1994; 37: 1-14.
- [37] Meyer M, Matsuoka I, Wethmkore C et al. Enhanced synthesis of the brain-derived neurotropic factor in the lesioned peripheral nerve: different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF. *Cell Biol* 1992; 119: 45-54.
- [38] Molander C, Aldskogius H. Directional specificity of regenerating primary sensory neurons after peripheral nerve crush or transection and epineural suture. A sequential double labeling study in the rat. *Restor Neurol Neurosci* 1991; 4: 339-44.
- [39] Smith KL. Anatomy of the peripheral nerve. In *Tendon-a third decade*. Hunter JM, Schneider LH et al. 11-8. Mosby Co, St.Louis , 1994.
- [40] Birch R, Bonney G, Wynn Parry CB. *Surgical disorders of the peripheral nerves*. Toronto, Canada: Churchill Livingstone; 1998.
- [41] Allieu Y, Bonnel F. Surgical anatomy of the peripheral nerves. In: Tubiana R,ed. *The hand*. Vol 3. Philadelphia: WB Saunders; 1988: p.405-23.

- [42] Dustin A.P. La fasciculation des nerfs: son importance dans le diagnostic, pronostic et le traitement des lésions nerveuses. *Ambulance de l'Océan* 1918;2:135-54.
- [43] Chow J, Van Beek A, Meyer D et al. Surgical significance of the motor nerves in the forearm. *J Hand Surg*, 1985 Nov; 10 (6): 867-72.
- [44] Millesi H, Meissl G, Berger A. The interfascicular nerve grafting of the median and ulnar nerves. *J Bone Surg* 1972;54: 727-50.
- [45] Kerr AT. The brachial plexus nerves in man, the variations in its formation and branchials. *Am J Ant* 1918;23:285-345.
- [46] Spinner M. The radial nerve. In: *Injuries to the major branches of peripheral nerves of the forearm*, Philadelphia: WB Saunders; 1972.
- [47] Zancolli EA. *Structural and dynamic bases of hand surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1979.
- [48] Jusic A, Sostarko M. All ulnar hand electro myographic diagnosis and differential diagnostic meaning. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1973;13(4): 435-42.
- [49] Martin R. *Tal om Nervus alimanna Egenskaper i Maniskans Kropp*. Las Salvius, 1763.
- [50] Gruber W. Ueber die Verbindung des Nervus medianus mit dem Nervus ulnaris am Unterarme des Menschen um der Säugethiere. *Archives of Physiology* 1870; 37(2): 501-22.
- [51] Riche P. Le nerf cubital et les muscles de l'éminence thénar. *Bull. Soc Anat* 1897; 5:251.
- [52] Cannieu A. Note sur une anastomose entre la branche profonde du cubital et le médian. *Bull Soc Anat Physiol Bordeaux* 1897;17:339.
- [53] Ducker TB, Kempe LG, Hayes GJ. The metabolic background for peripheral nerve surgery. *J Neurosurg* 1969;30(3):270-80.
- [54] Cabaud HE, Rodkey WG, Nemeth TJ. Progressive ultrastructural changes after peripheral nerve repair. *J Hand Surg* 1982; 7(4): 353-65.
- [55] Sunderland S. *Nerves and nerve injuries*. 2nd ed. New York: Churchill-Livingstone; 1978.
- [56] Wilgis EF, Brushart TM. Nerve repair and grafting. In: Green DP ed. *Operative hand surgery*. Vol 2, Toronto, Canada: Churchill Livingstone; 1993:1315-40.
- [57] Kline DG, Hudson AR. Selected recent advances in peripheral nerve injury research. *Surg Neurol* 1985;24(4):371-6.
- [58] Diao E, Vannuyen T. Techniques for primary nerve repair. *Hand Clin* 2000;16(1):53-66.

- [59] Güven M, Günay M, Özgünen K, Zorludemir S. Effect of pulsed magnetic field on regenerating rat sciatic nerve: an in-vitro electrophysiologic study. *Int J Neurosci* 2005;115(6):881-92.
- [60] Braendgaard H, Sidenius P. Anterograde components of axonal transport in motorn and sensory nerves in experimental 2,5-hexanedione neuropathy. *J Neurosci* 1986;47:31-7.
- [61] Sorensen J, Fugleholm K, Moldovan M, Schmalbruch H, Krarup C. Axonal elongation through long acellular nerve segments depends on recruitment of phagocytic cells from the near-nerve environment. Electrophysiological and morphological studies in the cat. *Brain Res* 2001;903(1-2):185-97.
- [62] Martini R, Xin Y, Schmitz B, Schachner M. The L2/HNK-1 carbohydrate epitope is involved in the preferential outgrowth of motor neurons on ventral roots and motor nerves. *Eur J Neurosci* 1992;4:628-39.
- [63] Brushart TM. Motor axons preferentially reinnervate motor pathways. *J Neurosci* 1993;13(6):2730-8.
- [64] Chen S, Bisby MA. Long-term consequences of impaired regeneration on facial motoneurons in the C57BL/Ola mouse. *J Comp Neurol* 1993;335(4):576-85.
- [65] Madison RD, Da Silva CF, Dikkes P. Entubulation repair with protein additives increases the maximum nerve gap distance successfully bridged with tubular prostheses. *Brain Res* 1988;447(2):325-34.
- [66] Kawasaki Y, Yoshimura K, Harii K, Park S. Identification of myelinated motor and sensory axons in a regenerating mixed nerve. *J Hand Surg Am* 2000;25:104-11.
- [67] Forman DS, Wood DK, DeSilva S. Rate of regeneration of sensory axons in transected rat sciatic nerve repaired with epineurial sutures. *J Neurol Sci* 1979;44(1):55-9.
- [68] Moldovan M, Sorensen J, Krarup C. Comparison of the fastest regenerating motor and sensory myelinated axons in the same peripheral nerve. *Brain* 2006;129:2471-83.
- [69] Weiss P, Edds MV. Spontaneous recovery of muscle following partials denervation. *Am J Physiol* 1946;145:587-607.
- [70] Seckel BR, Ryan SE, Gagne RJ, Tin Ho Chiu CST, Watkins E. Target specific nerve regeneration through a nerve guide in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1986;78:793-8.
- [71] Brushart T. M. Preferential reinnervation of motor nerves by regenerating motor axons. *J Neurosci* 1988;8:1026-31.

- [72] Molander C, Aldskogius H. Directional specificity of regenerating primary sensory neurons after peripheral nerve crush or transection and epineural suture. A sequential double labeling study in the rat. *Restor Neurol Neurosci* 1991;4: 339-44.
- [73] Lundborg G. The hand and the brain. In: Hunter JM, Schneider LH, Mackin EJ, eds. *Tendon and nerve surgery in the hand: a third decade*. St.Louis, Mo: Mosby;1994:3-10.
- [74] Breidenbach W, Terzis JK. The anatomy of free vascularized nerve grafts. *Clin Plast Surg* 1984;11(1):65-71.
- [75] Deister C, Schmidt CE. Optimizing neurotrophic factor combinations for neurite outgrowth. *J Neural Eng* 2006;3(2):172-9.
- [76] Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8(4):243-52.
- [77] Barakat-Walter I, Kraftsik R, Schenker M, Kuntzer T. Thyroid hormone in biodegradable nerve guides stimulates sciatic nerve regeneration: a potential therapeutic approach for human peripheral nerve injuries. *J Neurotrauma* 2007;24(3):567-77.
- [78] López-Vales R, Navarro X, Shimizu T, Baskakis C, Kokotos G, Constantinou-Kokotou V, Stephens D, Dennis EA, David S. Intracellular phospholipase A(2) group IVA and group VIA play important roles in Wallerian degeneration and axon regeneration after peripheral nerve injury. *Brain* 2008;131:2620-31. doi: 10.1093/brain/awn188.
- [79] Elfar JC, Jacobson JA, Puzas JE, Rosier RN, Zuscik MJ. Erythropoietin accelerates functional recovery after peripheral nerve injury. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(8):1644-53. doi: 10.2106/JBJS.G.00557.
- [80] Arimura N, Kaibuchi K. Key regulators in neuronal polarity. *Neuron*. 2005;48(6):881-4. PMID: 16364893
- [81] Craig AM, Banker G. Neuronal Polarity. *Ann Rev Neurosci* Vol. 17: 267-310 (Volume publication date March 1994) DOI: 10.1146/annurev.ne.17.030194.001411
- [82] Esch T, Lemmon V, Banker G. Local presentation of substrate molecules directs axon specification by cultured hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience* 1999;19(15):6417-26.
- [83] Hirokawa N, Takemura R. Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons *Nature Reviews Neuroscience* 2005;6: 201-14 doi:10.1038/nrn1624

- [84] Wiggin GR, Fawcett JP, Pawson T. Polarity proteins in axon specification and synaptogenesis. *Developmental Cell* 2005;8(6):803-16.
- [85] Dehmelt L, Halpain S. The MAP2/Tau family of microtubule-associated proteins. *Genome Biol* 2005;6(1):204.
- [86] Walsh S, Midha R. Use of stem cells to augment nerve injury repair. *Neurosurgery* 2009;65, 80-6.
- [87] Kerr DA, Lladó J, Shambloott MJ, Maragakis NJ, Irani DN, Crawford TO, Krishnan C, Dike S, Gearhart JD, Rothstein JD. Human embryonic germ cell derivatives facilitate motor recovery of rats with diffuse motor neuron injury. *J Neurosci* 2003;23(12):5131-40. PMID: 12832537
- [88] Pan CL, Garriga G. Fresh air is good for nerves: hypoxia disturbs axon guidance. *Nature Neuroscience* 2008;11: 859 - 61 doi:10.1038/nn0808-859
- [89] Topp KS, Boyd BS. Structure and biomechanics of peripheral nerves: nerve responses to physical stresses and implications for physical therapist practice. *Phys Ther* 2006;86(1):92-109.
- [90] Haftek J. Stretch injury of peripheral nerve: acute effects of stretching on rabbit nerve. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52 :354– 65.
- [91] Rydevick L, Lundborg G, Bagge U. Effects of graded compression on intraneural blood flow: an in vivo study on rabbit tibial nerve. *J Hand Surg Am* 1981;6:3-12.
- [92] Mueller MJ, Maluf KS. Tissue adaptation to physical stress: a proposed "Physical Stress Theory" to guide physical therapist practice, education, and research. *Phys Ther* 2002;82(4):383-403.
- [93] Eltzsching H, Collard C. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 2004;70:71-86.
- [94] Bar A, Barbe M Pathophysiological tissue changes associated with repetitive movement: a review of the evidence. *Phys Ther* 2002;82:173-87.
- [95] Selecki BR, Ring IT, Simpson DaA, Vanderfield GK, Sewell MF. Trauma to the central and peripheral nervous systems: Part II, a statistical profile of surgical treatment in New South Wales 1977. *Aust NZJ Surg* 1982; 52: 111-6.
- [96] Noble J, Munro CA, Prasad VS, Midha R. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. *J Trauma* 1998; 45: 116-22.
- [97] Carter GT, Robinson LR, Chang VH, Kraft GH. Electrodiagnostic evaluation of traumatic nerve injuries. *Hand Clin* 2000;16(1):1-12.

- [98] Gupta SC. Hand, nerve injury repair. 2006; 1-31 /Medline/.  
<http://emedicine.edscape.com/article/1287077-overview>
- [99] Allan CH. Functional results of primary nerve repair. *Hand Clin* 2000;16(1):67-72.
- [100] Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Jpn J Rehabil Med* 2005; 42: 89-98.
- [101] Lohmeyer JA, Siemers F, Machens HG, Mailänder P. The clinical use of artificial nerve conduits for digital nerve repair: a prospective cohort study and literature review. *J Reconstr Microsurg* 2009; 25: 55-61.
- [102] Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87(5):381-5.  
doi:10.1097/PHM.0b013e31815e6370. PMID: 18334923
- [103] Seddon H. Three types of nerve injury. *Brain* 1943;66:237-388.
- [104] Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain* 1951;74:491-516.
- [105] Kumar S, Hassouna H, Penematsa S. Clinical and user- friendly classification of traumatic digital nerve injuries of hand. *Acta Ortop Trauma Sur* 2007; 127(7):527-30.
- [106] Kline DG, Hudson A. Acute injuries of peripheral nerves. In: Youmans RJ (ed). *Surgical neurology*, WB Saunders Co, Philadelphia 4:2423-510,1990.
- [107] Hakstian RW. Funicular orientation by direct stimulation an aid to peripheral nerve repair. *J Bone Joint Surg Am* 1968; 50: 1178-86.
- [108] Millessi H. Indications and techniques of nerve grafting. In: Gelberman R (ed). *Operative nerve repair and reconstruction*, JB Lippincot Co, Philadelphia, 1991, 525-44.
- [109] Soubeyrand M, Biau D, Jomaah N, Pradel C, Dumontier C, Nourissat G. Penetrating volar injuries of the hand: diagnostic accuracy of US in depicting soft-tissue lesions. *Radiology*, 2008;249(1):228-35.
- [110] Dunn AJ, Salonen DC, Anastakis DJ. MR imaging findings of anterior interosseous nerve lesions. *Skeletal Radiol*, 2007;36(12):1155-62.
- [111] Mumenthaler M. *Neurologic differential diagnosis*. 28-35. Thieme Stratton inc, New York, 1985.
- [112] Dellon AL, Curtis RM, Edgerton MT. Evaluationg recovery of sensation in the hand following nerve injury. *Johns Hopkins Med J*, 1972;130:235.



- [113] Moberg E. Objective methods of determining functional value of sensibility in the hand. *J Bone Joint Surg*, 1958;40:454-66.
- [114] Omer GE. The assessment of peripheral nerve injuries. In: Cramer LM, Chase EA (eds): *Symposium on the hand*, vol 3, CV Mosby Co, St. Louis, p 971.
- [115] Omer GE. Sensation and sensibility in the upper extremity. *Clin Orthop*, 1974;104:30.
- [116] Werner JL, Omer GE. Evaluating cutaneous pressure sensation of the hand. *Am J Occup Ther*, 1970;24:347.
- [117] Schenker M, Burstedt MK, Wiberg M et al. Precision grip function after hand replantation and digital nerve injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2006; 59 (7): 706-16.
- [118] Weber EH. *Veber den Tastinn*. *Arch Anat Physiol Wissensch Med*, 1835; p 152.
- [119] Dellon AL. The moving two-point discrimination test: Clinical evaluation of the quickly adapting fiber/receptor system. *J Hand Surg*, 1978;3:474.
- [120] Dellon A, Kallman CH. Evaluation of functional sensation in the hand. *J Hand Surg*, 1983;8(6):865-70.
- [121] Lundberg G, Ros B. The two-point discrimination test-time for a re-appraisal. *J Hand Surg*, 2004; 29 (5): 418-22.
- [122] Shooter D. Use of two-point discrimination as a nerve repair assessment tool: preliminary report. *ANZ J Surg*, 2005; 75 (10): 866-8.
- [123] Lundborg G, Lie-Stenström AK, Sollerman C, Strömberg T, Pyykkö I. Digital vibrogram: a new diagnostic tool for sensory testing in compression neuropathy. *J Hand Surg Am*, 1986; 11 (5): 693-9.
- [124] von Frey M. *Zur physiologie der juckempfindung*. *Arch Neerl de Physiologie*, 1922;7:142.
- [125] Massy-Westropp N. The effects of normal human variability and hand activity in sensory testing with the full Semmes-Weinstein monofilaments kit. *J Hand Ther*, 2002; 15 (1): 48-52.
- [126] Jerosch-Herold C, Ros B, Shepstone L. The reliability and validity of the locognosia test after injuries to peripheral nerves in the hand. *J Bone Joint Surg Br*, 2006;88(8):1048-52.
- [127] O'Riain S. New and simple test of nerve function in hand. *Br Med J* 1973;3:615-6.
- [128] Rosen B. Recovery of sensory and motor function after nerve repair. A rationale for evaluation. *J Hand Ther*, 1996; 9 (4): 315-27.
- [129] Silver JR, Weiner M-F. Sir Ludwig Gittmann: his neurology research and his role in the treatment of peripheral nerve injuries, 1939-1944. *R Coll Physicians Edinb* 2013;43:270-7.

- [130] Acchan W, Moberg E. The ninhydrin finger printing test used to map out parcial lesions to hand nerves. *Acta Chir Scand* 1962;123:365-70.
- [131] Canedi L, Naldi F. Value and limitations of neurosecretory tests:the bromophenol blue test. *Chir Organi Mov* 1980;66(1):61-6.
- [132] Grujicic D, Rakocevic-Stojanovic V, Lavrnica D. Klinicka diagnostika povreda periferenih neava. U: Povrede i oboljenja perifernih nerava. Samardžic M, Antunovic V, Grujicic D i ost. Zavod ua udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998,p70-6.
- [133] Ruch DS, Valle J, Li Z, Smith DP, Holden M, Koman LA. The acute effects of peripheral nerve transection on digital thermoregulatory function. *J Hand Surg Am* 2003;28(3):481-8.
- [134] Ya'ish FM, Cooper JP, Craigen MA. Thermometric diagnosis of peripeheral nerve injuries. Assesment of the diagnostic accuracy of a new practical technique. *J Bobe Joint Surg Br*, 2007;89(7):933-9.
- [135] Omer Ge. Peripheral nerve injuries. *Clin Orthop Relat Res*, 1982;163:13.
- [136] Wong KH, Coert JH, Robinsjkon PH et al. Comparison of assesment tools to score recovery of function after repairs of traumatic lesions of the median nerve. *Scand Hand Surg*, 2006; 40 (4): 219-24.
- [137] Maršavelski A. Elektrodijagnostika povreda periferenih nerava. U: Povrede i oboljenja perifernih nerava. Samardžic M, Antunovic V, Grujicic D i ost. Zavod ua udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998,p123-46.
- [138] Robinson LR. Traumatic Injury to peripheral nerves. *Jpn J Rehabil Med*, 2005;42:89-98.
- [139] Kraft GH. Fibrillation amplitude and muscle atrophy following peripheral nerve injury. *Muscle Nerve*, 1990;13:814-21.
- [140] Partanen JV, Danner R. Fibrillation potentials after muscle injury in humans. *Muscle Nerve*, 1982;5(9):70-3.
- [141] Stillman JS, Niparko JK, Lee SS, Kileny PR. Prognostic value of evoked and standard electromyography in acute facial paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992;107:377-81.
- [142] Brushart TM, Gerber J, Kessens P et al. Contributions of pathway and neuron to preferential motor reinnervation. *J Neurosci* 1998;18(21):8674-81.
- [143] Birch R, Raji AR. Repair of median and ulnar nerves. Primary suture is best. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73(1):154-7.

- [144] Millesi H, Zoch G, Rath T The gliding apparatus of peripheral nerve and its clinical significance. *Ann Hand Surg*, 1990;9:87-97.
- [145] Millesi H. Techniques for nerve grafting. *Hand Clin*, 2000;16(1):73-91.
- [146] Grujicic D, Milakovic B. Opšti principi operativne tehnike. U: Povrede i oboljenja perifernih nerava. Samardžic M, Antunovic V, Grujicic D i ost. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998,p158-75.
- [147] Goldberg SH, Jobin CM, Hayes AG et al. Biomechanics and histology of intact and repaired digital nerves: an in vitro study. *J Hand Surg*, 2007; 32 (4): 474-82.
- [148] Vipond N, Taylor W, Rider M. Postoperative splinting for isolated digital nerve injuries in the hand. *J Hand Ther*, 2007; 20 (3): 222-30.
- [149] Jabaley M. Technical aspect of peripheral nerve repair. *J Hand Surg*, 1984; 9: 14-9.
- [150] Wilgis S. Nerve repairs and grafting. In *Operativne hand surgery*. Green P.D.2nd ed.vol II.1373-569. Churchill Livingstone, New York, 1988.
- [151] Myamoto Y. Experimental study of results of nerve suture under tension v.s.nerve grafting. *Plast Reconstr Surg*, 1979; 64: 540-9.
- [152] Mackinnon SE, Dellon AL. Diagnosis of nerve injury. In *Surgery of the Peripheral Nerve*. Mackinnon SE, Dellon AL(eds) 74. Thieme, New York, 1988.
- [153] Seddon HJ. The use of autogenous grafts for the repair of large gaps in peripheral nerves. *Br J Surg*, 1947;35(138):151-67. PMID: 20271763
- [154] Millesi H, Meissi G, Berger A. The interfascicular nerve-grafting of the median and ulnar nerves. *J Bone Joint Surg Am*, 1972;54(4):727-50.
- [155] Hess JR, Brenner MJ, Fox IK, Nichols CM, Myckatyn TM, Hunter DA, Rickman SR, Mackinnon SE. Use of cold-preserved allografts seeded with autologous Schwann cells in the treatment of a long-gap peripheral nerve injury. *Plast Reconstr Surg*, 2007;119(1):246-59.
- [156] Roganovic Z, Ilic S, Savic M. Radial nerve repair using an autologous denatured muscle graft: comparison with outcomes of nerve graft repair. *Acta Neurochir (Wien)*, 2007;149(10):1033-8. PMID: 17712515
- [157] Mackinnon SE, Dellon AL. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast Reconstr Surg*, 1990;85(3):419-24. PMID: 2154831
- [158] Dahlin LB, Lundborg G. Use of tubes in peripheral nerve repair. *Neurosurg Clin N Am*, 2001;12:341-52.

- [159] Trumble TE, Shon FG. The physiology of nerve transplantation. *Hand Clin*, 2000;16(1):105-22. PMID: 10696580
- [160] Beris A, Lykissas M, Korompilias A, Mitsionis G. End-to-side nerve repair in peripheral nerve injury. *J Neurotrauma*, 2007;24(5):909-16. PMID: 17518544
- [161] Papalia I, Cardaci A, d'Alcontres FS, Lee JM, Tos P, Geuna S. Selection of the donor nerve for end-to-side neurorrhaphy. *J Neurosurg*, 2007;107(2):378-82. PMID: 17695393
- [162] Manasseri B, Raimondo S, Geuna S, Risitano G, D'Alcontres FS. Ulnar nerve repair by end-to-side neurorrhaphy on the median nerve with interposition of a vein: an experimental study. *Microsurgery*, 2007;27(1):27-31.
- [163] Vuckovic C. Rekonstrukcija ireparabilnih povreda perifernih nerava. U: Povrede i oboljenja perifernih nerava. Samardžić M, Antunovic V, Grujicic D. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998, p 335-64.
- [164] Smith JW. Microsurgery of the peripheral nerves. *Plast and Reconstr Surg*, 1964; 33: 317-29.
- [165] Edshage S. Peripheral nerve suture. A technique for improved intraneural topography evaluation of some suture materials. *Acta Chir Scandinavica*, 1964: 331.
- [166] Bora FW. Peripheral nerve repair in cats. The fascicular stitch. *J Bone Joint Surg Am*, 1967;49(4):659-66.
- [167] Grabb WC. Management of nerve injuries in the forearm and hand. *Orthop Clin North America*, 1970; 1: 419-32.
- [168] Bora FW Jr, Pleasure DE, Didizian NA. A study of nerve regeneration and neuroma formation after nerve suture by various techniques. *J Hand Surg Am* 1976;1(2):138-43.
- [169] Burke PF, O'Brien BM. A comparison of three techniques of micro nerve repairs in dogs. *Hand* 1978;10(2):135-43.
- [170] Omer GE. Injuries of nerves of the upper extremity, *J Bone Joint Surg*, 1974; 56: 1615-24.
- [171] Terzis JK, Strauch B. Microsurgery of the peripheral nerve. *Clin Orthop* 1978;133:39.
- [172] Grafstein B. The nerve cell body response to axotomy. *Exp Neurol*, 1975;48:32-51.
- [173] Purves D. Functional and structural changes in mammalian sympathetic neurones following colchicine application to post-ganglionic nerves. *J Physiol*, 1976;259(1):159-75. PMID: 957208

- [174] Ducker T, Hayes G. Experimental improvements in the use of silastic cuff for peripheral nerve repair. *J Neurosurg*, 1968; 28: 582-7.
- [175] Murovic JA. Upper-extremity peripheral nerve injuries: a Louisiana State University Health Sciences Center literature review with comparison of the operative outcomes of 1837 Louisiana State University Health Sciences Center median, radial, and ulnar nerve lesions. *Neurosurgery*, 2009;65(4):11-7. doi: 10.1227/01.NEU.0000339130.90379.89.
- [176] Senes FM, Campus R, Bechetti F, Catena N. Upper limb nerve injuries in developmental age. *Microsurgery*, 2009;29(7):529-35. doi: 10.1002/micr.20660.
- [177] Lundborg G, Hansson HA. Nerve regeneration through preformed pseudosynovial tubes. A preliminary report of a new experimental model for studying the regeneration and reorganization capacity of peripheral nerve tissue. *J Hand Surg Am* 1980; 5(1):35-8.
- [178] Cauna N. Fine structure of the receptor organs and its probable functional significance. In: *Touch, heat and pain*. De Reuch AVS, Knight J (ed), 1966; p 117-36, Churchill, London.
- [179] Dellon AL. Reinnervation of denervated Meissner corpuscles: a sequential histologic study in the monkey following fascicular nerve repair. *J Hand Surg Am*, 1976;1(2):98-109.
- [180] McEwan LE. Median and ulnar nerve injuries. *Aust NZ J Surg* 1962; 32: 89-104
- [181] Guerra WK, Baldauf J, Schroeder HW. Long-term results after microsurgical repair of traumatic nerve lesions of the upper extremities. *Zentralbl Neurochir*, 2007; 68 (4): 195-9.
- [182] Grabb WC. Median and ulnar nerve suture, an experimental study comparing primary and secondary repair in monkeys. *J Bone Joint Surg*, 1968; 50: 964-72.
- [183] Kline HE, Hackett ER. Reappraisal of timing for exploration of civilian peripheral nerve injuries. *Surgery* 1975;78:54-65.
- [184] Krarup C, Upton J, Creager MA. Nerve regeneration and reinnervation after limb amputation and replantation: clinical and physiological findings. *Muscle Nerve* 1990;13(4):291-304.
- [185] Kleinert HE, Griffin JM. Technique of nerve anastomosis. *Orthop Clin North Am*, 1973;4(4):907-15.
- [186] Holmes W, Young JZ. Nerve regeneration after immediate and delayed suture. *J Anat*, 1942;77(1):63-96.

- [187] Goto Y. Experimental study of nerve autografting by funicular suture. *Arch Jap Chir* 1967;36:478.
- [188] Wise AJ Jr, Topuzlu C, Davis R et al. A comparative analysis of macro-and microsurgical neurorrhaphy technics, 1969; 117: 566-72.
- [189] Yamamoto K. A comparative analysis of the process of nerve regeneration following funicular and epineurial suture for peripheral nerve repair. *Arch Jap Chir* 1974;43:226.
- [190] Young RF, Oleson TD, Perryman KM. Effect of trigeminal tractotomy on behavioral response to dental pulp stimulation in the monkey. *J Neurosurg*, 1981;55(3):420-3.
- [191] Seddon HJ. *Peripheral nerve injuries*. HMSO, London, 1954, p355 (Medical Research Council Report Series).
- [192] Freeman BS. Adhesive neural anastomosis. *Plast Reconstr Surg*, 1965;35:167-76.
- [193] Berger A, Meissl G, Samii M. Experimental results with „sutureless” nerve anastomosis using collagen tubes. *Acta Neurochir (Wien)*, 1970;23(2):141-9.
- [194] Terzis JK. Clinical microsurgery of the peripheral nerve: the state of the art. *Clin Plast Surg* 1979;6:247-267.
- [195] Riley DA, Ellis S, Lang DH, Bain JL. Examination of carbonic anhydrase activities in the peripheral nervous systems of humans, rhesus monkeys, cats, and rats. *Ann N Y Acad Sci*, 1984;429:408-11.
- [196] Nicholson OR, Seddon HJ. Nerve repair in civil practice; results of treatment of median and ulnar nerve lesions. *Br Med J*, 1957;2(5053):1065-71.
- [197] Lundborg G, Rydevik B. Effects of stretching the tibial nerve of the rabbit. A preliminary study of the intraneural circulation and the barrier function of the perineurium. *J Bone Joint Surg Br*, 1973;55(2):390-401.
- [198] Rodkey WG, Cabaud HE, McCarroll HR Jr. Neurorrhaphy after loss of a nerve segment: comparison of epineurial suture under tension versus multiple nerve grafts. *J Hand Surg Am* 1980;5(4):366-71.
- [199] Tsuge K, Ikute Y, Sakano M. A new technique for nerve suture. *Plast Reconstr Surg*, 1975; 56: 166-70.
- [200] Jabaley ME, Burns JE, Orcutt BS, Bryant M. Comparison of histologic and functional recovery after peripheral nerve repair. *J Hand Surg Am* 1976;1(2):119-30.

- [201] Cheng AS, Hung L, Wong JM, Lau H, Chan J. A prospective study of early tactile stimulation after digital nerve repair. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(384):169-75.
- [202] Florence SL, Boydston LA, Hackett TA, Lachoff HT, Strata F, Niblock MM. Sensory enrichment after peripheral nerve injury restores cortical, not thalamic, receptive field organization. *Eur J Neurosci* 2001;13(9):1755-66.
- [203] Birch R, Bonney G, Wynn Parry CB. Surgical disorders of the peripheral nerves. *Br J Sur* 1999;86(3):429. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.1056c.x
- [204] Callahan AD. Methods of compensation and reeducation for sensory dysfunction. In: *Rehabilitation of the Hand: Surgery and Therapy*. Hunter JM, Mackin EJ, Callahan AD eds. St Louis : Mosby;1995: p.701-14.
- [205] Onne L. Recovery of sensibility and sudomotor activity in the hand after nerve suture. *Acta Chir Scand Suppl* 1962;300:1-69.
- [206] Heinrichs RW, Moorehouse JA. Touch perception in blind diabetic subjects in relation to the reading of Braille type. *New England J Med* 1969;280:72-5.
- [207] Wynn Parry CB. Illustrated edition: *Rehabilitation of the hand*. 2nd ed. London : Butterworths, 1966.
- [208] Wynn-Parry CB. Reeducation of traumatized hands. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1968;54(8):747-56.
- [209] Bach-y-Rita P, Collins CC, Saunders FA, White B, Scadden L. Vision substitution by tactile image projection. *Nature* 1969;221(5184):963-4.
- [210] Rosén B, Björkman A, Lundborg G. Improved sensory relearning after nerve repair induced by selective temporary anaesthesia - a new concept in hand rehabilitation. *J Hand Surg Br* 2006;31(2):126-32.
- [211] Hirasawa Y. Peripheral nerve suture. *J Orthop Sci* 1996;1:214-29.
- [212] Dellon AL. *Evaluation of sensibility and re-education of sensation in the hand*. Baltimore:Williams and Wilkins 1981:193-246.
- [213] Wynn Parry CB, Salter M. Sensory reeducation after median nerve lesion. *The Hand* 1976;8(3):250.
- [214] Wilgis EF, Maxwell GP. Distal digital nerve grafts: clinical and anatomical studies. *J Hand Surg Am* 1979;4(5):439-43.

- [215] Brunelli GA, Battiston B, Dellon AL. Gnostic rings: usefulness in sensibility evaluation and sensory reeducation. *J Reconstr Microsurg* 1992;8(1):31-4.
- [216] Asplund M, Nilsson M, Jacobsson A et al. Incidence of traumatic peripheral nerve injuries and amputations in Sweden between 1998 and 2006. *Neuroepidemiology* 2009;32(3):217-28.
- [217] Menorca RMG, Fussell TS, Elfar JC. Nerve physiology. Mechanisms of injury and recovery. In: Hammert WC ed. *Peripheral Nerve conditions: using evidence to guide treatment*. *Hand Clin* 2013;29(3):317-30.
- [218] Jarvik JG, Kliot M, Maravilla KR. MR nerve imaging of the wrist and hand. *Hand Clin* 2000;16(1):13-24.
- [219] Goldie BS, Coates CJ, Birch R. The long-term results of digital nerve repair in no man's land. *Hand Surg* 1992;17(1):57-70.
- [220] Altissimi M, Mancini GB, Azzara A. Results of primary repair of digital nerves. *J Hand Surg Br* 1991;16(5):546-7.
- [221] Rinker B, Liao JY. A prospective study comparing woven polyglycolic acid and autogenous vein conduits for reconstruction of digital nerve gaps. *J Hand Surg* 2011;36:775-81.
- [222] Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE et al. A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:1036-45.
- [223] Mermans JF, Franssen BB, Serroyen J, Van der Hulst RR. Digital nerve injuries: a review of predictors of sensory recovery after microsurgical digital nerve repair. *Hand* 2012;7(3):233-41.
- [224] Dellon A. Sensibility testing. In: *Operative nerve repair and reconstruction*. Gelbman RH ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1991:p.135-58.
- [225] Su BW, Solomons M, Barrow A, Senogge ME, Gilberti M, Lubbers L et al. Device for tone-II flexor tendon repair. A multicenter, randomized, blinded, clinical trial. *J Bone Joint Surg* 2005; 87 (5): 923-35.
- [226] Hung LK, Pang KW, Yeung PLC, Cheung L, Wong JMW, Chan P. Active mobilization after flexor tendon repair: comparison of results following injuries in zone 2 and other zones. *J Orthop Surg* 2005; 13(2): 158-63.
- [227] Öztürk K, Orhun E, Polatkan O, Polatkan S. Long-term results of early primary repair of flexor pollicis longus tendon injuries. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2004; 38(1): 50-3.



- [228] Nuley JA, Levin LS, Devito D, Goldner RD, Urbaniak JR. Direct end-to-end repair of flexor pollicis longus tendon lacerations. *J Hand Surg* 1992; 17(1): 118-21.
- [229] Berger A, Mailänder P. Advances in peripheral nerve repair in emergency surgery of the hand. *World J Surg* 1991;15:493-500.
- [230] Eisenschenk A, Lehnert M. Sensory recovery after finger replantation. *Handchir Microchir Plast Chir* 1993;25(4):191-5.
- [231] Tang JB, Gu YQ, Song YS. Repair of digital nerve defects with autogenous vein graft during flexor tendon surgery in zone 2. *J Hand Surg* 1993;18(4):449-53.
- [232] Bumbaširević M. Značaj primarne mikrohiruske rekonstrukcije povređenih ekstremiteta. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1994.
- [233] Novak CB, Mackinnon SE, Kelly L. Correlation of two-point discrimination and hand function following median nerve injury. *Ann Plast Surg* 1993;31(6):495-8.
- [234] Taras JS, Jacoby SM, Lincoski CJ. Reconstruction of digital nerves with collagen conduits. *J Hand Surg Am* 2011;36(9):1441-6.
- [235] Al-Ghazal SK, McKiernan M, Khan K et al. Results of clinical assessment after primary digital nerve repair. *J Hand Surg* 1994;19:255-7.
- [236] Efstathopoulos D, Gerostathopoulos N, Misitzis D et al. Clinical assessment of primary digital nerve repair. *Acta Orthop Scand Suppl* 1995;264:45-7.
- [237] Sullivan DJ. Result of digital neurography in adults. *J Hand Surg* 1985;10:41-4.
- [238] Lohmeyer JA, Hülsemann W, Mann M et al. Return of sensitivity after digital nerve reconstruction in children: how does age affect outcome? *Handchir Microchir Plast Chir* 2013;45(5):265-70.
- [239] Blomgren I, Blomqvist G, Ejeskär A, Fogdestam I, Volkman R, Edshage S. Hand function after replantation or revascularization of upper extremity injuries. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1988; 22: 93-101.
- [240] Bumbaširević M, Stevanović M, Sudić V et al. Factors influencing the primary nerve reconstruction in finger and MC replantation. 6<sup>th</sup> Congress of the international federation of societies for surgery of the hand, Finland, 1995:p.453-6.
- [241] Gelberman RH, Urbaniak JR, Bright DS, Levin LS. Digital sensibility following replantation. *J Hand Surg Am* 1978;3(4):313-9.

- [242] Schenker M, Burstedt MK, Wiberg M et al. Precision grip function after hand replantation and digital nerve injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59(7):706-16.
- [243] Bushnell BD, McWilliams AD, Whitener GB, Messer TM. Early clinical experience with collagen nerve tubes in digital nerve repair. *J Hand Surg* 2008;33:1081-7.
- [244] Battiston B, Geuna S, Ferrero M, Tos P. Nerve repair by means of tubulization: literature review and personal clinical experience comparing biological and synthetic conduits for sensory nerve repair. *Microsurgery* 2005;25:258-67.
- [245] Taras JS, Amin N, Patel N, McCabe LA. Allograft reconstruction for digital nerve loss. *J Hand Surg* 2013;38(10):1965-71.
- [246] Steinberg DR, Koman LA. Factors affecting the results of peripheral nerve repair. In: Gelberman RH ed. *Operative nerve repair and reconstruction*. Philadelphia: JB Lippincott; 1991:p.349-64.
- [247] Segalman KA, Cook PA, Wang BH et al. Digital neuroorrhaphy after the age of 60 years. *J Reconstr Microsurg* 2001;17:85-8.
- [248] Haug A, Bartels A, Kotas J, Kunesch E. Sensory recovery 1 year after bridging digital nerve defects with collagen tubes. *J Hand Surg Am* 2013;38(1):90-7.
- [249] Wang WZ, Crain GM, Baylis W, Tsai TM. Outcome of digital nerve injuries in adults. *Hand Surg Am* 1996;21(1):138-43.
- [250] Weinzweig N, Chin G, Mead M et al. Recovery of sensibility after digital neuroorrhaphy: a clinical investigation of prognostic factors. *Ann Plast Surg* 2000;44(6):610-7.
- [251] Tadjalli HE, McIntyre FH, Dolynchuk KN et al. Digital nerve repair: relationship between severity of injury and sensibility recovery. *Ann Plast Surg* 1995;35:36-40.
- [252] Umans H, Kessler J, de la Lama M et al. Sonographic assessment of volar digital nerve injury in the context of penetrating trauma. *Am J Roentgenol* 2010;194(5):1310-13.
- [253] Siddiqui A, Benjamin CI, Schubert W. Incidence of neurapraxia in digital nerve injuries. *J Reconstr Microsurg* 2000;16(2):95-8.
- [254] Chen C, Tang P, Zhang X. Finger sensory reconstruction with transfer of the proper digital nerve dorsal branch. *J Hand Surg Am* 2013;38(1):82-9.
- [255] Beris A, Lykissas M, Korompilias A, Mitsionis G. End-to-side nerve repair in peripheral nerve injury. *J Neurotrauma* 2007;24(5):909-16.

- [256] Björkman A, Weibull A, Rosen B, Svensson J, Lundborg G. Rapid cortical reorganisation and improved sensitivity of the hand following cutaneous anaesthesia of the forearm. *Eur J Neurosci* 2009;29(4):837-44.
- [257] Lundborg G, Dahlin L, Danielsen N, Zhao Q. Trophism, tropism and specificity in nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 1994;10(5):345-54.
- [258] Tadjalli HE, McIntryre FH, Dolynchuk KN, Murray KA. Importance of crossover innervation in digital nerve repair demonstrated by nerve isolation technique. *Ann Plast Surg* 1995;35(1):32-5.
- [259] Kline DG, Happel LT. Denfield Lecture, a quarter centuries experience with intraoperative nerve action potential recording. *Can J Neurol Sci* 1993;20:3-10.
- [260] Millesi H. Progress in peripheral nerve reconstruction. *World J Surg* 1997;14:733-47.

## **SKRAĆENICE**

CNS - Centralni nervni sistem

PNS - Periferni nervni sistem

RNK - Ribonukleinska kiselina

mRNA - Informaciona ribonukleinska kiselina

T3 - Trijodtironin

ATP - Adenozintrifosfat

cAMP - Ciklični adenozinmonofosfat

MBSN- Luxol Fast Blue G

MGE- Marsland-Glees-Eriksonovo

NGF - Neural growth factor (patofiziologija)

GFLs - Porodica neurotrofičnih ligand faktora iz glijalnih ćelija

GDNF - Neurotrofični faktor iz glijalnih ćelija

CNTF - Cilijarni neurotrofični faktor, odnosno neuropoetički citokin

ECM- Ekstracelularni matriks

MAPs - Mikrotubulima pridruženi proteini

C kičma – Vratna kičma

Th kičma – Grudna kičma

CT - Kompjuterizovana tomografija

MR - Magnetna rezonanca

MCR - Medical Research Souncil skala

2PD - Test diskriminacije dve tačke

M2PD - Test diskriminacije dve tačke u pokretu

S2PD - Statički test diskriminacije dve tačke

SW - Semmes-Weinstein test

MCP - Metakarpofalangealni zglob

TAM - Totalni aktivni pokret

EMNG - Elektromioneurografija

SNAP - Senzorni akcioni potencijali

CNAP - Složeni nervni akcioni potencijali

CMAP - Složeni mišićni akcioni potencijali

EMG - Elektromiografija

MUAP - Akcioni potencial motorne jedinice

DIP – Distalni interfalangealni zglob

PIP – Proksimalni interfalangealni zglob

IP – Interfalangealni zglob

## **BIOGRAFIJA**

Kandidat Dr Slađana (Zoran) Anđelković je rođena 30.11.1967. godine u Beogradu. Osnovnu i srednju školu je završila u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala 1986.godine. Tokom studija je u dva navrata, 1988. i 1989.godine nagrađivana od strane Dekana za odličan uspeh i postignute rezultate tokom studija. Diplomirala je 1992.godine sa prosečnom ocenom 9,43. Nakon završenog obaveznog lekarskog staža i položenog državnog ispita 1994.godine, raspoređena je od strane Ministarstva za nauku i tehniku Republike Srbije u Zdravstvenu ustanovu Univerzitetski Klinički Centar. Kao istraživač-stipendista Ministarstva, provela je godinu dana na Institutu za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju. Na ovom Institutu je zaposlena od 1995. Specijalistički ispit iz ortopedske hirurgije i traumatologije je položila 1999.godine sa odličnom ocenom. Od 2002.godine se nalazi na mestu šefa Jedinice za rekonstruktivnu mikrohirurgiju i hirurgiju šake u Urgentnom centru, Instituta za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju. Od 2010.godine obavlja poslove načelnika Odeljenja za rekonstruktivnu mikrohirurgiju i hirurgiju šake Službe ortopedije, traumatologije i mikrohirurgije na Klinici za urgentnu hirurgiju Urgentnog centra. Magistarsku tezu je odbranila 2009., a mentor je bio prof. dr Marko Bumbaširević. Autor je i koautor mnogobrojnih radova. Školske 1999/2000.godine je obavila praktičnu obuku Jugoslovenske škole ultrazvuka. Pohađala je 2005.godine simpozijum hirurške akademije za koleno i rame, pod pokroviteljstvom SLD. Bila je na usavršavanju na specijalizovanom AO kursu „Management of Fractures of the Hand and Wrist“ u Davosu, Švajcarska od 05-10.12.2009.godine. Učestvovala je na naučnom simpozijumu “Distal radius” 05-06.10.2012. u Kranjskoj Gori, Slovenija. Učestvovala je na više programa kontinuirane edukacije. Autor je poglavlja u knjizi „Hirurgija perifernih nerava“ i koautor u dva poglavlja u istoj knjizi. Urednik Samardžić M, Rasulić L. Obeležja Beograd 2011. Aktivno je učestvovala na mnogim domaćim i međunarodnim kongresima. Redovni je član Srpskog lekarskog društva (SLD) od 1996.godine. Član je Srpske Ortopedsko-traumatološke asocijacije (SOTA) od njenog osnivanja 2008.godine. Član je Srpskog udruženja za hirurgiju šake (SSHS) i Srpskog udruženja za rekonstruktivnu mikrohirurgiju (SSRM) od njihovog osnivanja 08.07.2013. Sekretar je oba udruženja. Izabrana je u zvanje kliničkog asistenta 2012.godine. Sekretar je Katedre ortopedije za specijalističku nastavu.

Mr Dr Slađana Anđelković je podnela zahtev za izradu doktorske disertacije pod nazivom „Povrede digitalnih nerava šake: epidemiološka analiza, hirurško lečenje i mogućnost spontanog oporavka“. Etički komitet Medicinskog fakulteta u Beogradu je na sednici održanoj 27.10.2009. doneo odluku da je teza u skladu sa etičkim načelima Helsinške deklaracije i načelima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu i da se daje saglasnost za istraživanje na Institutu za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju KCS. Odlukom Naučnog Veća Medicinskog fakulteta od 24.09.2009.godine imenovana je komisija za procenu aktuelnosti teme doktorske disertacije u sastavu: Prof Dr Marko Bumbaširević, predsednik, Prof Dr Milan Milisavljević, Prof Dr Milorad Mitković. Veće naučnih oblasti medicinskih nauka na XXIV sednici održanoj 29.04.2010.godine je donelo odluku da se odobrava izrada doktorske disertacije pod gore navedenim nazivom, a za mentora je imenovan Prof Dr Aleksandar Lešić.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Sladana Anđelković

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Povrede digitalnih nerava šake: epidemiološka analiza, hirurško lečenje i mogućnost  
spontanog oporavka“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 20.05.2016.

Sladana Anđelković



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora \_\_\_\_\_ Slađana Anđelković \_\_\_\_\_

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada \_\_ Povrede digitalnih nerava šake: epidemiološka analiza, hirurško lečenje  
i mogućnost spontanog oporavka\_\_

Mentor \_\_\_\_prof.dr Aleksandra Lešić\_\_\_\_

Potpisani \_\_\_\_\_ Slađana Anđelković \_\_\_\_\_

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.05.2016.



## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Povrede digitalnih nerava šake: epidemiološka analiza, hirurško lečenje i mogućnost spontanog oporavka“

---

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.05.2016.



1. **Autorstvo** - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.