



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ & ΕΓΚΑΥΜΑΤΩΝ
ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ PASTEUR**

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗ ΝΕΥΡΙΚΗ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ
ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΣΥΝΘΕΤΙΚΩΝ ΝΕΥΡΙΚΩΝ
ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ**

ΙΩΑΝΝΗΣ Γ. ΔΑΛΙΑΝΟΥΔΗΣ
ΠΛΑΣΤΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ & ΕΓΚΑΥΜΑΤΩΝ
ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ PASTEUR**

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗ ΝΕΥΡΙΚΗ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ
ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΣΥΝΘΕΤΙΚΩΝ ΝΕΥΡΙΚΩΝ
ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ**

**ΙΩΑΝΝΗΣ Γ. ΔΑΔΙΑΝΟΥΔΗΣ
ΠΛΑΣΤΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026**

«|Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Δαλιανούδη Ιωάννη: 18-05-2005

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 607α/29-05-2007

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Λυκούδης Ευστάθιος, Επίκουρος Καθηγητής Πλαστικής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Μπερής Αλέξανδρος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπατιστάτου Άννα, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 11-07-2013

«Κατευθυνόμενη νευρική αναγέννηση με χρήση διαμερισματοποιημένων συνθετικών νευρικών μοσχευμάτων»

Ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Λυκούδης Ευστάθιος, Καθηγητής Πλαστικής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Βεκρής Μάριος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπατιστάτου Άννα, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1215α/24-03-2026

1. Λυκούδης Ευστάθιος, Καθηγητής Πλαστικής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Βεκρής Μάριος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Μπατιστάτου Άννα, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Κορομπίλιας Αναστάσιος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Παπαδάκης Μάριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
6. Γκιάτας Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής με έμφαση στη Χειρουργική Άνω Άκρου και την Επανορθωτική Χειρουργική Ενηλίκων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Λάμπρη Ευαγγελή, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 14-05-2026

Ιωάννινα 11-06-2026
ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σπυρίδων Κονιτσιώτης
Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος
Αικατερίνη Λαγού

1. Ελεύθερη ανακοίνωση στο 29th EURAPS Annual Meeting, 17-19 May 2018, Madrid, Spain
2. Βράβευση της διατριβής στο Πανελλήνιο Συνέδριο Πλαστικής, Επανορθωτικής και Αισθητικής Χειρουργικής, Αθήνα, Οκτώβριος 2017 με το βραβείο Πολυκράτη Καλύτερης Ερευνητικής και Πειραματικής Εργασίας
3. Βράβευση της εργασίας στο 23^ο Κοινό Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Επανορθωτικής Μικροχειρουργικής και Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Χεριού και Άνω Άκρου ως καλύτερη επιστημονική παρουσίαση

Όρκος του Ιπποκράτη

Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην πανάκεια και σ' όλους τους Θεούς επικαλούμενος την μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό. Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτή την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί του τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας.

Να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τ' αδέρφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελίες, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου που με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σ' αυτούς που έχουν ορκισθεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω. Και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω κι αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή. Ομοίως να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για ν' αποβάλει. Να διατηρήσω δε τη ζωή μου και την τέχνη μου καθαρή και αγνή. Και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους αλλά ν' αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς. Και σ' όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους. Και ό,τι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το τηρήσω μυστικό. Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είθε ν' απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά.

*Στο δάσκαλο μου,
Καθηγητή Ευστάθιο Λυκούδη*

**Στην γυναίκα μου Κυριακή,
Και τα παιδιά μου Γεώργιο-Πορφύριο και Εύα**

*Στους αγαπημένους μου γονείς,
Γιώργο και Τριανταφυλλιά*

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνηση της διδακτορικής αυτής διατριβής. Η εκπόνηση πειραματικής διπλωματικής εργασίας απαιτεί μελέτη αφοσίωση και υπομονή, καθώς κάθε στάδιο εμπεριέχει νέα δεδομένα και απρόοπτα, τα οποία καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε. Σε αυτόν τον πολυετή αγώνα με στήριξαν και με καθοδήγησαν αρκετά άτομα, άλλοτε από κοντά και άλλοτε από μακριά.

Θα ήθελα από καρδιάς να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Ευστάθιο Λυκούδη, μέσα από τον οποίο γνώρισα τον μαγικό κόσμο της μικροχειρουργικής και την εφαρμογή της στην Πλαστική Χειρουργική. Αποτελεί ιδιαίτερη τιμή για εμένα που μου εμπιστεύτηκε την ιδέα της χρήσης των πολυκάναλων αγωγών για την τεχνική αποκατάστασης νευρικών ελλειμμάτων. Ήταν παρών σε κάθε δύσκολη στιγμή και τον ευγνωμονώ.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην Καθηγήτρια μου Άννα Μπατιστάτου που με βοήθησε να κατανοήσω και εν συνεχεία να αξιολογήσω τα παθολογοανατομικά ευρήματα. Η συμβολή της ήταν καθοριστική για την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης τον Αναπληρωτή Καθηγητή Μάριο Βεκρή για τις πολύτιμες συμβουλές για την ολοκλήρωση της εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Καθηγητή Αλέξανδρο Μπερή για την έμπνευση και καθοδήγηση που μου παρείχε σε κάθε στάδιο της πορείας μου.

Θα ήθελα από καρδιάς να ευχαριστήσω την υπεύθυνη του εργαστηρίου κυτταρικής και μοριακής νευροβιολογίας Κα Ρεβέκκα Μάτσα για την εμπιστοσύνη, που έδειξε στο πρόσωπο μου, και την διάθεση εκ μέρους του Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ, των πειραματόζωων και των υλικοτεχνικών δομών απαραίτητων για την διενέργεια και ολοκλήρωση των πειραμάτων.

Την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου και το μεγαλύτερο ευχαριστώ στην ερευνήτρια και φίλη μου Φλωρεντία Παπαστεφανάκη, μαζί με την οποία περάσαμε αμέτρητες ώρες στο εργαστήριο για τη διενέργεια των πειραμάτων. Οι γνώσεις τις πάνω στο αντικείμενο της κυτταρικής και μοριακής νευροβιολογίας και στο σχεδιασμό πειραμάτων αποτελούσαν κάθε στιγμή πολύτιμο εφόδιο για την ολοκλήρωση της πειραματικής μελέτης.

Και τέλος την οικογένεια μου Κυριακή Αποστολίδου, τον Γιώργο - Πορφύριο και Ευα Δαλιανούδη, που ολοκληρώνουν την ζωή μου.

Περίληψη

Σκοπός: Πρόκειται για προοπτική συγκριτική πειραματική μελέτη σε επίμυες, στην οποία γίνεται χρήση διαμερισματοποιημένου συνθετικού νευρικού αγωγού τριών αυλών από e-PTFE επιδιώκοντας την αποκατάσταση νευρικών ελλειμμάτων του ισχιακού νεύρου με κατευθυνόμενη δεσμιδική αναγέννηση. Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου και η σύγκριση αυτής με άλλες τεχνικές αποκατάστασης νευρικών ελλειμμάτων.

Σχεδιασμός / μεθοδολογία / προσέγγιση: Ογδόντα επίμυες τυχαιοποιήθηκαν σε 5 ομάδες. Στην Α ομάδα πραγματοποιήθηκε διατομή του ισχιακού νεύρου και τελικοτελική συρραφή. Στη Β ομάδα έγινε αφαίρεση τμήματος νεύρου μήκους 1 cm, που χρησιμοποιήθηκε μετά από αναστροφή ως αυτομόσχευμα για γεφύρωση του νευρικού ελλείμματος. Στις ομάδες Γ και Δ έγινε αφαίρεση τμήματος νεύρου μήκους 1 cm, που αποκαταστάθηκε με χρήση τεχνητού αγωγού από e-PTFE. Ο αγωγός είναι ειδικά κατασκευασμένος ώστε να διαθέτει τρεις αυλούς, όσους δηλαδή οι δεσμίδες του ισχιακού νεύρου του επίμυος. Στην Δ ομάδα επιπροσθέτως ο αγωγός εμπλουτίστηκε με κύτταρα του Schwann, αποβλέποντας στην πιθανή ενίσχυση της αναγεννητικής ικανότητας του νεύρου. Τέλος, στην Ε ομάδα έγινε διατομή του νεύρου χωρίς να ακολουθήσει αποκατάσταση με οποιονδήποτε τρόπο (ομάδα ελέγχου). Για την αξιολόγηση της νευρικής αναγέννησης χρησιμοποιήθηκαν τόσο διαδοχικές μετρήσεις, όπως η κινηματική της βάδισης και συσχετισμός του βάρους του γαστροκνήμιου μυός, ηλεκτρομυογραφική και ιστολογική-μικροσκοπική αξιολόγηση μετά από 180 ημέρες.

Ευρήματα: Σε όλες τις περιπτώσεις, πλην της Ε ομάδας, επετεύχθη νευρική αναγέννηση και επανανεύρωση των μυών. Από την ανάλυση των άπω τμημάτων των ισχιακών νεύρων προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Γ και Δ ($p=0,007$), ενώ υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όλων των ομάδων ως προς την ομάδα Ε. Τα ανωτέρω ευρήματα συνηγορούν υπέρ της αξιοποίησης του ειδικά κατασκευασμένου αγωγού, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, με ιδιαίτερος θετικά τα αποτελέσματα του εμπλουτισμού αυτού με κύτταρα του Schwann.

Πρωτοτυπία / αξία: Το πειραματικό μοντέλο αποδεικνύει ότι νευρικά ελλείμματα μπορεί να γεφυρωθούν με χρήση διαμερισματοποιημένων νευρικών αγωγών από e-PTFE. Η επιλογή των

βέλτιστων μεθόδων προκειμένου να επιτευχθεί η αντιμετώπιση του προκαλούμενου, λόγω της κάκωσης, νευρικού ελλείμματος αποτελεί πεδίο αυξημένου ερευνητικού ενδιαφέροντος, δεδομένης της σημασίας της αποκατάστασης της υφιστάμενης βλάβης στο πλαίσιο επανάκτησης ενός ικανοποιητικού επιπέδου λειτουργικότητας. Μέσω των ευρημάτων της παρούσας μελέτης επιτυγχάνεται η ανάδειξη της δυναμικής ειδικά κατασκευασμένου αγωγού από e-PTFE, αλλά και ο εμπλουτισμός αυτού με κύτταρα του Schwann, με ιδιαίτερα αισιόδοξες προεκτάσεις στον τομέα της νευροχειρουργικής αποκατάστασης.

Λέξεις κλειδιά: Κάκωση περιφερικού νεύρου, νευρικό έλλειμμα, αποκατάσταση νευρικού ελλείμματος, νευρικός αγωγός, νευροχειρουργική αποκατάσταση.

Abstract

Purpose: The present perspective comparative research based on rats utilizes a compartmentalized synthetic e-PTFE three-wire neural tube in order to repair sciatic nerve deficits by directed bundle regeneration. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of the proposed method and to compare it with other techniques applied in the field of repairing nerve deficits.

Design / methodology / approach: Eighty subjects were randomised into 5 groups. In group A, a femoral nerve incision and a final suture were performed. In group B, a 1 cm long section of nerve was removed, which was used after inversion as an implant in order to bridge the nerve deficit. In groups C and D, a 1 cm segment of nerve was removed and restored using an artificial e-PTFE tube. The duct is specially constructed so that it has three grooves, the same as the ligaments of the sciatic nerve in the femur. In the D group the duct was additionally enriched with Schwann cells with a view to potentially enhancing the regenerative capacity of the nerve. Finally, in group E, the nerve was dissected without any rehabilitation (control group). Sequential measurements, such as gait kinetics and gastrocnemius muscle weight correlation, as well as electromyography and histologic-microscopic evaluation after 180 days were used to assess neural regeneration.

Findings: In all cases except group E, neural regeneration and muscle re-nervation were achieved. Analysis of the axillary nerve apertures shows a statistically significant difference between groups C and D ($p=0.007$) and a statistically significant difference was detected between all groups and group E. The above findings support the use of the specially constructed duct utilized in the present study, with particularly positive effects regarding its enrichment with Schwann cells.

Originality / value: The experimental model demonstrates that neural deficits can be bridged using compartmentalized e-PTFE neural pathways. Selecting the appropriate methods in order to achieve treatment of neural deficit caused by injury is considered an area of increased research interest, given the importance of restoring existing damage in the context of achieving a satisfactory level of functioning. The findings of the present study highlight the potential of a specially constructed e-PTFE conduit and its enrichment with Schwann cells, with particularly promising implementations in the field of neurosurgical rehabilitation.

Keywords: Peripheral nerve injury, neural deficit, recovery of neural deficit, neural conduit, neurosurgical recovery.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	xi
Περίληψη	xii
Abstract.....	xiv
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	xxi
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ & ΕΙΚΟΝΩΝ	xxiii
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	xxvi
ΓΕΝΙΚΟΣ ΜΕΡΟΣ	27
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	28
1.1 Πρωτοτυπία της έρευνας.....	28
1.2 Ερευνητικός σκοπός και στόχοι	29
1.3 Δομή διατριβής.....	30
2 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	34
2.1 Ανατομία Περιφερικού Νευρικού Συστήματος	34
2.1.1 Νευρικό κύτταρο ή νευρώνας.....	35
2.1.2 Νευροτροφικοί παράγοντες	37
2.2 Κύτταρα του Schwann	39
2.2.1 Ρόλος στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα	39
2.2.2 Συμβολή των κυττάρων του Schwann στη μοριακή απόκριση κατόπιν περιφερικής νευρικής βλάβης	39
2.2.3 Συμβολή των κυττάρων του Schwann στο πλαίσιο της περιφερικής νευρικής αναγέννησης	42
2.2.4 Διάδραση μεταξύ των κυττάρων του Schwann, των νευροτροφικών παραγόντων και των νευρικών προαγωγικών παραγόντων	43
2.3 Περιφερικά Νεύρα	46
2.3.1 Νευρικές ίνες	46
2.3.2 Κατηγοριοποίηση νευρικών ινών	48
2.3.3 Ενδονεύριο – Περινεύριο – Επινεύριο.....	49
2.3.4 Αιματονευρικός φραγμός.....	52
2.3.5 Αγγειακό δίκτυο περιφερικών νεύρων	55
2.4 Κακώσεις περιφερικών νεύρων.....	58

2.4.1	Ταξινόμηση βλαβών των περιφερικών νεύρων	58
2.4.2	Βαλλεριανή εκφύλιση	66
2.5	Επιπτώσεις των κακώσεων των περιφερικών νεύρων	70
2.5.1	Επιπτώσεις στην κινητική παράμετρο	70
2.5.2	Επιπτώσεις στην αισθητική παράμετρο.....	70
2.5.3	Επιπτώσεις στα αντανακλαστικά.....	71
2.5.4	Επιπτώσεις στη λειτουργικότητα του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος.....	72
2.6	Νευρική Αναγέννηση	73
2.6.1	Μεταβολική απόκριση κατόπιν της βλάβης	73
2.6.2	Διαδικασία αναγέννησης νευροαξόνων.....	76
2.6.3	Ενδο-νευρικό περιβάλλον: Επαναδιοργάνωση και Αποκατάσταση.....	78
2.7	Εκφύλιση και αναγέννηση περιφερικών νεύρων	79
2.7.1	Διαδικασία αποδόμησης και εκφύλισης του νευροάξονα	79
2.7.2	Δομικές και λειτουργικές μεταβολές των κυττάρων του Schwann κατά τις φάσεις της εκφύλισης και της αναγέννησης.....	83
2.7.3	Σύνθεση και έκκριση πρωτεϊνών από τα κύτταρα του Schwann κατά νευρική αναγέννηση.....	85
2.7.4	Αξονική ανάπτυξη στο περιφερικό τμήμα και συμβολή στην πορεία της νευρικής αναγέννησης	86
2.7.5	Εξειδίκευση του μηχανισμού της νευρικής αναγέννησης	87
2.7.6	Παράγοντες που επηρεάζουν το ρυθμό της νευρικής αναγέννησης.....	89
2.7.7	Μηχανισμοί που αφορούν την κάλυψη του διαστήματος μεταξύ των δύο κολοβωμάτων	92
2.7.8	Συσχέτιση του χρόνου της νευρικής αναγέννησης και του διαστήματος μεταξύ των δύο κολοβωμάτων	93
2.7.9	Περιφερικό κολόβωμα	94
2.8	Παράγοντες που καθορίζουν την έκταση και το ρυθμό της αποκατάστασης των νεύρων	96
2.9	Επανορθωτική χειρουργική των περιφερικών νεύρων	102
2.9.1	Ιστορική αναδρομή	102
2.9.2	Κλινική εφαρμογή.....	104
2.10	Εφαρμογές μικροχειρουργικών τεχνικών	109

2.10.1	Επινευρική συρραφή.....	110
2.10.2	Περινευρική συρραφή.....	112
2.10.3	Επι-περινευρική νευρορραφή	113
2.10.4	Δεσμιδική συρραφή	113
2.10.5	Επινευρική νευρορραφή δίκην ‘μανικέτου’	114
2.10.6	Τελικο-πλάγια νευρορραφή	114
2.10.7	Νευρορραφή μέσω συμφύσεων	115
2.10.8	Κριτική προσέγγιση των εναλλακτικών μορφών νευρορραφής.....	115
2.11	Εφαρμογές αντιμετώπισης νευρικών ελλειμμάτων	116
2.11.1	Αντιμετώπιση νευρικών ελλειμμάτων	116
2.11.2	Αξιοποίηση νευρικών μοσχευμάτων	117
2.11.3	Διασφάλιση της επιβίωσης του μοσχεύματος.....	119
2.11.4	Αναστροφή του νευρικού μοσχεύματος	120
2.11.5	Αποκατάσταση ελλείμματος περιφερικού νεύρου μέσω δεσμικής νευρικής μεταμόσχευσης.....	121
2.11.6	Δότες περιοχές αγγειούμενων νευρικών μοσχευμάτων.....	122
2.12	Μέσα προκλητής ανάπτυξης Περιφερικού Νευρικού Ιστού.....	122
2.12.1	Αυτόλογα ιστικά μοσχεύματα.....	123
2.12.2	Μη αυτόλογα ιστικά μοσχεύματα.....	125
2.12.3	Αξιοποίηση φυσικώς απαντώμενων υλικών	127
2.12.4	Αξιοποίηση συνθετικών υλικών	128
2.13	Μέθοδοι εκτίμησης των επιπέδων αναγέννησης των περιφερικών νεύρων in vivo	129
2.13.1	Μορφομετρία	131
2.13.2	Δοκιμασία ανάλυσης βαδίσματος.....	133
2.14	Εφαρμογές της επανορθωτικής χειρουργικής στο πεδίο της αποκατάστασης κακώσεων των περιφερικών νεύρων.....	134
2.14.1	Διαδικασία ταυτοποίησης νευρικών δεσμίδων	135
2.14.2	Διαδικασία διάκρισης αισθητικών και κινητικών νευρικών δεσμίδων στα πλαίσια της λειτουργικής αποκατάστασης	137
2.14.3	Κλινικές εφαρμογές επινευρικής και περινευρικής συρραφής.....	138
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		140
3	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	141

3.1	Εισαγωγή.....	141
3.2	Προεγχειρητικός σχεδιασμός.....	148
3.3	Εμπλουτισμός των αγωγών με κύτταρα Schwann.....	151
3.3.1	Πρωτογενής καλλιέργεια κυττάρων Schwann από ισχιακό νεύρο αρουραίου ηλικίας 5 ημερών.....	151
3.3.2	Επιμόλυνση κυττάρων Schwann αρουραίου με τη χρήση του λεντιικού φορέα Trip. CMV.GFP.....	152
3.3.3	Επένδυση βιοτεχνητών νεύρων με κύτταρα Schwann.....	153
3.4	Εκτίμηση των αποτελεσμάτων.....	157
3.4.1	Δείκτης λειτουργικότητας ισχιακού νεύρου (SFI).....	157
3.4.2	Κινηματική της βάδισης.....	159
3.4.3	Ηλεκτροφυσιολογική ανάλυση.....	161
3.4.4	Μορφολογική ανάλυση.....	163
3.4.5	Μέτρηση του λόγου βάρους του γαστροκνήμιου μυός (GWR).....	171
3.5	Στατιστική ανάλυση.....	171
4	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	173
4.1	Δείκτης λειτουργικότητας του ισχιακού νεύρου.....	173
4.1.1	Ομάδα Α: τελικοτελική συρραφή (1 ^ο positive control).....	174
4.1.2	Ομάδα Β: Νευρικό αυτομόσχευμα (2 ^ο θετικό control).....	175
4.1.3	Ομάδα Γ: 3-channel tube.....	177
4.1.4	Ομάδα Δ: 3-channel tube+Schwann cells.....	178
4.1.5	Ομάδα Ε: Νευρότμηση (Αρνητικό control).....	180
4.1.6	Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη Sciatic Functional Index (SFI) διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες.....	181
4.2	Ανάλυση της κινηματικής της βάδισης.....	185
4.2.1	Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη Initial Contact (IC) διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες.....	185
4.2.2	Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη Opposite Toe Off (OTO) διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες.....	194
4.2.3	Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη Mid-Stance (MDST) διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες.....	197
4.2.4	Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη toe off (TO) διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες.....	200

4.2.5	Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη Mid Swing (MDSW) διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες	203
4.3	Ηλεκτρομυογραφική Ανάλυση	208
4.4	Μυϊκό βάρος	209
4.5	Μορφολογική ανάλυση	211
4.5.1	Έλεγχος των μεταβλητών περιοχής A-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 5 ομάδες	211
4.5.2	Έλεγχος των μεταβλητών B-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 3 ομάδες	212
4.5.3	Έλεγχος των μεταβλητών G-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 4 ομάδες	213
4.5.4	Έλεγχος των μεταβλητών A-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 5 ομάδες	215
4.5.5	Έλεγχος των μεταβλητών B-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 3 ομάδες	216
4.5.6	Έλεγχος των μεταβλητών G-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 4 ομάδες	218
4.5.7	Έλεγχος του αριθμού των νευραξόνων ανάμεσα στις 5 ομάδες – παραμετρική ανάλυση	219
4.5.8	Έλεγχος των νευραξόνων ανάμεσα στις 5 ομάδες – μη παραμετρική ανάλυση ..	221
4.5.9	Σύγκριση των φυσιολογικών και παθολογικών νευραξόνων ανάμεσα στις 5 ομάδες	221
4.6	Ιστολογική - Μορφολογική τεκμηρίωση	222
5	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	224
5.1	Συζήτηση αποτελεσμάτων	224
5.2	Προοπτικές της μελέτης	230
6	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	232
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	233
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	255
	Παράρτημα Ι – One way Anova για τη μεταβλητή SFI.....	255
	Παράρτημα ΙΑ – Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα + Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή IC	265
	Παράρτημα ΙΙΒ – Μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of Covariance) για τη μεταβλητή IC.....	266

Παράρτημα III – Ανάλυση της μεταβλητής OTO	267
Παράρτημα IV – Ανάλυση της μεταβλητής MDST	271
Παράρτημα V – Ανάλυση της μεταβλητής Toe Off (TO)	278
Παράρτημα VI – Ανάλυση της μεταβλητής Mid Swing (MDSW)	286

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 3.1: Οι πέντε πειραματικές ομάδες.....	143
Πίνακας 4.1: Surgery body weight.	173
Πίνακας 4.2: Ομάδα Α - Τελικοτελική νευρορραφή.	174
Πίνακας 4.3: Ομάδα Β - Νευρικό αυτομόσχευμα.	176
Πίνακας 4.4: Ομάδα Γ: 3-channel tube.....	177
Πίνακας 4.5: Ομάδα Δ: 3-channel tube+Schwann cells.	179
Πίνακας 4.6: Ομάδα Ε: Νευρότμηση (Αρνητικό control).	180
Πίνακας 4.7: Σύγκριση 5 ομάδων σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά.	183
Πίνακας 4.8: Σύγκριση προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά 5 ομάδων σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά.....	187
Πίνακας 4.9: Μεταβλητή IC κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος (Group Α-Γ).....	189
Πίνακας 4.10: Μεταβλητή IC κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος (Group Δ-Ε).....	189
Πίνακας 4.11: ΟΤΟ.....	195
Πίνακας 4.12: Μεταβολή της τιμής διαχρονικά από τον χρόνο 0 για τις ομάδες Α-Γ.	196
Πίνακας 4.13: Μεταβολή της τιμής διαχρονικά από τον χρόνο 0 για τις ομάδες Δ-Ε.	197
Πίνακας 4.14: Μέση τιμή MDST.	198
Πίνακας 4.15: Μέσες τιμές Toe Off (TO).	201
Πίνακας 4.16: Ανάλυση της μέσης τιμής ανά ομάδα για κάθε χρονική στιγμή της γωνίας MDSW. One-Way ANOVA για τη διερεύνηση ύπαρξης στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των διαφόρων ομάδων.	205
Πίνακας 4.17: Μέση τιμή ανά ομάδα για κάθε χρονική στιγμή και έλεγχος ύπαρξης στατιστικά σημαντικών διαφορών (Ομάδα Α-Γ).....	206
Πίνακας 4.18: Μέση τιμή ανά ομάδα για κάθε χρονική στιγμή και έλεγχος ύπαρξης στατιστικά σημαντικών διαφορών (Ομάδα Δ-Ε).	207
Πίνακας 4.19: NCV.	208
Πίνακας 4.20: P-ratio.....	209
Πίνακας 4.21: Gastrocnemius Weight Ratio (GWR). Ο λόγος βάρους του γαστροκνήμιου μυός στις πέντε ομάδες του εκφραζόμενος ως λόγος της πειραματικής ως προς την υγιή πλευρά χ 100.	209
Πίνακας 4.22: Έλεγχος των μεταβλητών περιοχής Α-Γ Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 5 ομάδες.	211
Πίνακας 4.23: Έλεγχος των μεταβλητών Β-Γ Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 3 ομάδες.	212
Πίνακας 4.24: Έλεγχος των μεταβλητών Γ-Γ Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 4 ομάδες.	214
Πίνακας 4.25: Έλεγχος των μεταβλητών Α-Γ Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 5 ομάδες.....	215
Πίνακας 4.26: Έλεγχος των μεταβλητών Β-Γ Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 3 ομάδες.....	217
Πίνακας 4.27: Έλεγχος των μεταβλητών Γ-Γ Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 4 ομάδες.....	218

Πίνακας 4.28: Έλεγχος του αριθμού των νευραξόνων ανάμεσα στις 5 ομάδες – παραμετρική ανάλυση.	219
Πίνακας 4.29: Έλεγχος των νευραξόνων ανάμεσα στις 5 ομάδες – μη παραμετρική ανάλυση.	220
Πίνακας 4.30: Σύγκριση των φυσιολογικών και παθολογικών νευραξόνων ανάμεσα στις 5 ομάδες.	222

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ & ΕΙΚΟΝΩΝ

Σχήμα 2.1: Νευρώνας.	35
Σχήμα 2.2: Δομή του νευρώνα.....	36
Σχήμα 2.3: Κύτταρο Schwann.	47
Σχήμα 3.1: Aeos™ ePTFE; MultiLumen; *,.039 +/-0.0015; *,Natural; RPL-LLP-Spool; Tri-Lumen; .014" X- .020"(2x) ID Large Lumen; .008" X .0275"Small Lumen;.....	141
Εικόνα 3.1: (Α, Β) Οι επίμυνες στα κλουβιά τους.	142
Εικόνα 3.2: (Α) Διατομή του ισχιακού νεύρου σε ένα σημείο προ του τριχασμού (Ομάδα Α). (Β) Τελικοτελική συρραφή του ισχιακού νεύρου (Ομάδα Α).	144
Εικόνα 3.3: (Α) Διατομή του ισχιακού νεύρου σε δύο σημεία (Ομάδα Β). (Β) Αναστροφή του τμήματος του ισχιακού νεύρου και χρήση του ως αυτομόσχευμα για τη γεφύρωση του ελλείμματος.....	145
Εικόνα 3.4: (Α) Διατομή του ισχιακού νεύρου σε δύο σημεία (Ομάδα Γ, Δ). (Β) Γεφύρωση του ελλείμματος με συνθετικό μόσχευμα από e-PTFE (Ομάδα Γ) και συνθετικό μόσχευμα από e-PTFE + Schwann cells.	146
Εικόνα 3.5: (Α) Διατομή του ισχιακού νεύρου σε ένα σημείο, χωρίς αποκατάσταση (Ομάδα Ε). (Β) Ενταφιασμός των κολοβωμάτων στους παρακείμενους μύες.	147
Σχήμα 3.2: Περιοχές τοποθέτησης συναφών ανιχνευτών με στόχο τον τονισμό των σωματικών σημείων που αξιοποιήθηκαν προκειμένου να επιτευχθεί η αναγνώριση 4 τμημάτων του αριστερού άκρου του επιμύος. Κυκλικοί δίσκοι ανάκλασης διαμέτρου 2 mm τοποθετήθηκαν επιδερμικώς επί της λαγόνιας ακρολοφίας, του μείζονα τροχαντήρα, της άρθρωσης του γόνατος, του πλάγιου σφυρού και της 5 ^{ης} μετατάρσιου κορυφής.	149
Εικόνα 3.6: Φωτογραφία από το χειρουργικό πεδίο με ανέπαφο ισχιακό νεύρο (Μπλε βέλος) και ο τριχασμός του (μαύρο βέλος).	150
Εικόνα 3.7: Κύτταρα GFP-Schwann σε ePTFE tube, <i>in vitro</i> (scale bar: 40μm).	154
Εικόνα 3.8: Κύτταρα Schwann.	155
Εικόνα 3.9: Κύτταρα GFP Schwann.	156
Εικόνα 3.10: Διάδρομος για την καταγραφή των πελματογραφημάτων και της κινηματικής της βάδισης.....	157
Σχήμα 3.3: Μεταβολές κατά τη βάδιση.	158
Εικόνα 3.11: Στιγμές στατικής φάσης.	160
Εικόνα 3.12: Ηλεκτροφυσιολογική ανάλυση.	162
Εικόνα 3.13: Ομάδα Α: Νευρορραφή. Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων σε μεγένθυση 60X. Εικ. 1 - Κεντρικά της νευρορραφής. Εικ. 2 - Περιφερικά της νευρορραφής. Εικ. 3 - Υγιές ετερόπλευρο ισχιακό νεύρο.	164
Εικόνα 3.14: Ομάδα Α: Νευρορραφή Μέτρηση του πάχους των ελύτρων της μυελίνης σε μεγένθυση 60X. Εικ. 1 - Κεντρικά της νευρορραφής. Εικ. 2 - Περιφερικά της νευρορραφής. Εικ. 3 - Υγιές ετερόπλευρο ισχιακό νεύρο.	164
Εικόνα 3.15: Ομάδα Β: Ανεστραμμένο Νευρικό αυτομόσχευμα. Εικ. 1 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων κεντρικά της εγγύς νευρορραφής. Εικ. 2 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων στο κέντρο του νευρικού αυτομασχεύματος. Εικ. 3 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων περιφερικά της άπω νευρορραφής. Εικ. 4 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων στο ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.	165
Εικόνα 3.16: Ομάδα Β: Ανεστραμμένο νευρικό ανεστραμμένο αυτομόσχευμα. Εικ. 1 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης κεντρικά της εγγύς νευρορραφής. Εικ. 2 - Μέτρηση του	

πάχους του ελύτρου της μυελίνης στο κέντρο του νευρικού αυτομασχεύματος. Εικ. 3 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης περιφερικά της άπω νευρορραφής. Εικ. 4 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης στο ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.....	166
Εικόνα 3.17: Ομάδα Γ: Αγωγός από ePTFE. Εικ. 1 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων κεντρικά της εγγύς νευρορραφής. του αγωγού. Εικ. 2 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων στο κέντρο του αγωγού. Εικ. 3 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων περιφερικά της άπω νευρορραφής. Εικ. 4 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων στο ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.	167
Εικόνα 3.18: Ομάδα Γ: Αγωγός από ePTFE. Εικ. 1 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης κεντρικά της εγγύς νευρορραφής. Εικ. 2 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης στο κέντρο του αγωγού. Εικ. 3 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης περιφερικά της άπω νευρορραφής. Εικ. 4 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης στο ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.	168
Εικόνα 3.19: Ομάδα Δ: Αγωγός από ePTFE εμπλουτισμένος με κύτταρα schawnn. Εικ. 1 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων κεντρικά της εγγύς νευρορραφής. του αγωγού. Εικ. 2 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων στο κέντρο του αγωγού. Εικ. 3 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων περιφερικά της άπω νευρορραφής. Εικ. 4 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων στο ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.	169
Εικόνα 3.20: Ομάδα Δ: Αγωγός από ePTFE εμπλουτισμένος με κύτταρα schawnn. Εικ. 1 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης κεντρικά της εγγύς νευρορραφής. Εικ. 2 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης στο κέντρο του αγωγού. Εικ. 3 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης περιφερικά της άπω νευρορραφής. Εικ. 4 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης στο ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.	170
Εικόνα 3.21: Ομάδα Ε Νευρότμηση. Εικ. 1 - Εκφύλιση του περιφερικού κολοβώματος του ισχιακού νεύρου. Εικ. 2 - Ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.	171
Σχήμα 4.1: Ομάδα Α - Τελικοτελική νευρορραφή.	175
Σχήμα 4.2: Ομάδα Β - Νευρικό αυτομόσχευμα.....	176
Σχήμα 4.3: Ομάδα Γ: 3-channel tube.....	178
Σχήμα 4.4: Ομάδα Δ: 3-channel tube+Schwann cells.	179
Σχήμα 4.5: Ομάδα Ε: Νευρότμηση (Αρνητικό control).	181
Σχήμα 4.6: Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη Sciatic Functional Index.	182
Σχήμα 4.7: Σύγκριση 5 ομάδων σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά.	185
Σχήμα 4.8: Καταγραφή των διαφορών σε μοίρες της γωνίας θ κατά την αρχική επαφή του πέλματος με το έδαφος τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά κατά τις διάφορες χρονικές στιγμές καταγραφής του πειράματος.	186
Σχήμα 4.9: Πορεία ομάδας Α σε σχέση με το χρόνο.	190
Σχήμα 4.10: Πορεία ομάδας Β σε σχέση με το χρόνο.	191
Σχήμα 4.11: Πορεία ομάδας Γ σε σχέση με το χρόνο.	191
Σχήμα 4.12: Πορεία ομάδας Δ σε σχέση με το χρόνο.	192
Σχήμα 4.13: Πορεία ομάδας Ε σε σχέση με το χρόνο.	192
Σχήμα 4.14: Σύγκριση για τη μέτρηση IC από το χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση.....	193
Σχήμα 4.15: ΟΤΟ.....	195
Σχήμα 4.16: Mid stance (MDST).....	199
Σχήμα 4.17: Toe Off (TO).	201
Σχήμα 4.18: Καταγραφή της μέσης τιμής για τη φάση MDSW διαχρονικά κατά την εξέλιξη του πειράματος.	204

Σχήμα 4.19: Μέση τιμή Ταχύτητας αγωγής (Nerve Conduction Velocity, NCV).	208
Σχήμα 4.20: Gastrocnemius Weight Ratio (GWR).....	210
Σχήμα 4.21: Έλεγχος των μεταβλητών περιοχής A-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 5 ομάδες.	212
Σχήμα 4.22: Έλεγχος των μεταβλητών B-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 3 ομάδες.	213
Σχήμα 4.23: Έλεγχος των μεταβλητών G-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 4 ομάδες.	214
Σχήμα 4.24: Έλεγχος των μεταβλητών A-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 5 ομάδες.....	216
Σχήμα 4.25: Έλεγχος των μεταβλητών B-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 3 ομάδες.....	217
Σχήμα 4.26: Έλεγχος των μεταβλητών G-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 4 ομάδες.....	218

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΠΝΣ	Περιφερικό Νευρικό Σύστημα
BDN	Brain Derived Neurotrophic Factor
CMAP	Compound Muscle Action Potential
EIT	Experimental Intermediate Toe
EPL	Experimental Print Length
ERK	Extracellular Signal-regulated Kinase
ETS	Experimental Toe Spread
GWR	Gastrocnemius Weight Ratio
IC	Initial Contact
ITS	Intermediate Toe Spread
IT	Intermediate Toe
IQR	Interquartile range
MDST	Mid-Stance
MDSW	Mid-Swing
NCV	Nerve Conduction Velocity
NTFs	Neuronotrophic Factors
NT-3	Neurotrophin 3
NT-4/5	Neurotrophin 4/5
NIT	Normal Intermediate Toe
NGF	Nerve Growth Factor
NPL	Normal Print Length
NPFs	Neurite Promoting Factors
NTS	Normal Toe Spread
OTO	Opposite Toe Off
PL	Plantar Length
SFI	Sciatic Functional Index
TO	Toe Off
TS	Toe Spread
TGF	Transforming Growth Factor

ΓΕΝΙΚΟΣ ΜΕΡΟΣ

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Πρωτοτυπία της έρευνας

Η κάκωση περιφερικών νεύρων αποτελεί μια συνήθη μορφή τραυματισμού, η οποία συγχρόνως ενέχει σοβαρές λειτουργικές επιπτώσεις. Το είδος των κακώσεων αυτών ποικίλει και εκτείνεται από απλή νευρική διατομή μέχρι την πρόκληση νευρικών ελλειμμάτων ποικίλου μήκους, για την αντιμετώπιση των οποίων προτείνονται διάφορες μέθοδοι αποκατάστασης. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει τελεσθεί σημαντική πρόοδος στο ανωτέρω πεδίο, η οποία σαφώς προσέδωσε ώθηση στην εξέλιξη του τομέα της Επανορθωτικής Χειρουργικής, με ιδιαίτερο το ρόλο της αξιοποίησης καινοτόμων υλικών και τεχνικών. Τα αποτελέσματα όμως των επεμβάσεων αποκατάστασης κατόπιν τραυματισμού περιφερικού νεύρου παραμένουν μη προβλέψιμα και στην πλειονότητα των περιπτώσεων αξιολογούνται ως μέτρια, καθώς αδυνατούν να συμβάλουν στην πλήρη επαναφορά των πρότερων επιπέδων φυσιολογικής λειτουργικότητας. Κύριο αίτιο αποτελεί ο πολυσύνθετος χαρακτήρας της νευρικής λειτουργίας, στο πλαίσιο της οποίας βασικές προϋποθέσεις αποτελούν η διασφάλιση της ανατομικής συνέχειας και η εξασφάλιση της συνεργατικής δράσης μεταξύ του εγκεφάλου, των περιφερικών νεύρων και των οργάνων- στόχων.

Η τελικοτελική νευρορραφή αποτελεί την κύρια τεχνική εκλογής αποκατάστασης της υφιστάμενης διακοπής της νευρικής συνέχειας, αλλά εξασφαλίζει θετικά αποτελέσματα μόνο αν πραγματοποιηθεί δίχως τάση. Ως συνέπεια η εφαρμογή αυτής κρίνεται κατάλληλη στο πλαίσιο της αποκατάστασης ελλειμμάτων μήκους μικρότερου των 5 mm (Ide, 1996; Johnson & Soucacos, 2008). Εν αντιθέσει, στην περίπτωση παρουσίας ελλειμμάτων μεγαλύτερου μήκους επιχειρείται η χρήση νευρικών αυτομοσχευμάτων, η οποία εξασφαλίζει χωρίς αμφιβολία καλύτερα αποτελέσματα στην κλινική πράξη. Ταυτόχρονα, όμως, αυξάνει τη νοσηρότητα επί της δότριας περιοχής, λόγω της πρόκλησης απωλειών των επιπέδων αισθητικότητας, ενώ παράλληλα δεν είναι διαθέσιμα τα αντίστοιχα νευρικά αυτομοσχεύματα σε απεριόριστα μήκη (Johnson & Soucacos, 2008).

Έχοντας εξαντλήσει τα περιθώρια επίτευξης των επιθυμητών επιπέδων αποκατάστασης μέσω της αξιοποίησης νευρικών αυτομοσχευμάτων, επιχειρείται η

εφαρμογή εναλλακτικών μεθόδων γεφύρωσης των δύο νευρικών κολοβωμάτων, με τη χρήση κυρίως νευρικών αγωγών κατασκευασμένων από διάφορα υλικά. Η προσέγγιση αυτή αποτελεί πεδίο αυξημένου ερευνητικού ενδιαφέροντος, με την αξιοποίηση των νευρικών αγωγών να αποσκοπεί στην επιτυχή γεφύρωση των εντοπιζόμενων νευρικών ελλειμμάτων, δίχως να συνοδεύεται από τους περιορισμούς χρήσης και τα μειονεκτήματα, που προβάλλει η λήψη νευρικών αυτομοσχευμάτων. Ο ιδανικός νευρικός αγωγός θα πρέπει να λειτουργεί σαν οδηγός προσανατολισμένης αναγέννησης των νευρικών ινών του κεντρικού κολοβώματος προς τα όργανα- στόχους μέσω του περιφερικού νευρικού κολοβώματος. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου περιορίζεται κλινικά σε νευρικά χάσματα μικρότερα των 2,5 cm στον άνθρωπο.

Με επίκεντρο τον καίριο αυτό προβληματισμό, επιχειρήθηκε ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης, κατά την οποία ελέγχεται η δυναμική της χρήσης νευρικού αγωγού κατόπιν της διαμερισματοποίησής του, προκειμένου να παρουσιάζει τρεις αυλούς, όσες είναι αντιστοίχως και οι δεσμίδες του ισχιακού νεύρου του επίμυος, που εξασφαλίζει κατευθυνόμενη δεσμιδική αναγέννηση, μέσω ενός μόνο αγωγού.

1.2 Ερευνητικός σκοπός και στόχοι

Σκοπός της παρούσας έρευνας αποτέλεσε η αξιολόγηση της δυνατότητας γεφύρωσης ελλειμμάτων του ισχιακού νεύρου σε επίμυες με χρήση προσχηματισμένου οδηγού από e-PTFE. Μέσω του ελέγχου των αποτελεσμάτων της αξιοποίησης του ανωτέρω νευρικού αγωγού επιχειρείται η αποσαφήνιση της εφαρμοζόμενης αυτής τεχνικής, επιδιώκοντας την κατάκτηση ενός ικανοποιητικού τελικού αποτελέσματος στο πεδίο της αποκατάστασης της λειτουργικότητας του πληγέντος νεύρου.

Η επιτυχής αποκατάσταση των τραυματισμών των περιφερικών νεύρων αποτελεί μια από τις ισχυρότερες προκλήσεις στο πεδίο της Επανορθωτικής Χειρουργικής. Τόσο η πολυπλοκότητα της ανατομίας του περιφερικού νεύρου, όσο και η συνθετότητα των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που εμπλέκονται, διαμορφώνουν ένα δυσεπίλυτο γρίφο για τον εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας, που καλείται να επιχειρήσει την αποκατάσταση της λειτουργίας του διατμηθέντος νεύρου. Η προαγωγή μικροχειρουργικών τεχνικών και η δυνατότητα χρησιμοποίησης, κατόπιν της αξιόπιστης αξιολόγησής τους, κατάλληλων υλικών δύναται να μεταβάλλουν το απαισιόδοξο κλίμα των πρότερων δεκαετιών σε κλινικά δεδομένα αισιόδοξης

προοπτικής, θέτοντας νέες βάσεις για το μέλλον του τομέα της χειρουργικής αποκατάστασης.

1.3 Δομή διατριβής

Εντός του κεφαλαίου της Εισαγωγής παρουσιάζονται στοιχεία, που συνηγορούν υπέρ της πρωτοτυπίας και της σημαντικότητας της παρούσας μελέτης, προτάσσοντας την αναγκαιότητα της διενέργειας αυτής. Παράλληλα, περιγράφεται ο ερευνητικός σκοπός και οι στόχοι, που αποτέλεσαν τη βάση στο πλαίσιο του παρόντος ερευνητικού σχεδιασμού.

Στο Κεφάλαιο 2, το οποίο αφορά τη θεωρητική προσέγγιση του υπό μελέτη ζητήματος (Θεωρητικό Μέρος), επιχειρείται αρχικώς η ανάλυση της ανατομίας του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος. Ειδικότερα, εξετάζεται η ανατομία του νευρικού κυττάρου και ο ρόλος των νευροτροφικών παραγόντων (βλ. υποενότητα 2.2). Παράλληλα, εξετάζεται ο ρόλος των κυττάρων του Schwann και η συμβολή αυτών στη μοριακή απόκριση κατόπιν της παρουσίας περιφερικής νευρικής βλάβης, αλλά και στο πλαίσιο της περιφερικής νευρικής αναγέννησης. Ομοίως σημαντική κρίνεται η διερεύνηση της διάδρασης μεταξύ των κυττάρων του Schwann, των νευροτροφικών παραγόντων και των νευρικών προαγωγικών παραγόντων (βλ. υποενότητα 2.3). Ακολουθεί η περιγραφή των περιφερικών νεύρων, με την ανάλυση της κατηγοριοποίησης των νευρικών ινών, την περιγραφή των δομών του ενδονευρίου, του περινευρίου και του επινευρίου, αλλά και την παράθεση στοιχείων αναφορικά με τον αιματονευρικό φραγμό και το αγγειακό δίκτυο των περιφερικών νεύρων (βλ. υποενότητα 2.4). Στη συνέχεια επιχειρείται η προσέγγιση των κακώσεων των περιφερικών νεύρων, μέσω της περιγραφής της ταξινόμησης των τελούμενων επί αυτών βλαβών, αλλά και της διαδικασίας ανάπτυξης της Βαλλεριανής εκφύλισης (βλ. υποενότητα 2.5). Καίριας σημασίας αποτελεί αντιστοίχως η διερεύνηση των επιπτώσεων των κακώσεων των περιφερικών νεύρων, με σαφή αναφορά σε επιπτώσεις, που αφορούν την κινητική παράμετρο, την αισθητική παράμετρο, τα αντανεκλαστικά και τη λειτουργικότητα του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (βλ. υποενότητα 2.6). Ακολούθως, περιγράφεται η διαδικασία της νευρικής αναγέννησης, με την παρουσίαση των διαδικασιών μεταβολικής απόκρισης κατόπιν της βλάβης, της διαδικασίας αναγέννησης των νευροαξόνων και της περιγραφής των διαδικασιών

επαναδιοργάνωσης και αποκατάστασης επί του ενδο-νευρικού περιβάλλοντος (βλ. υποενότητα 2.7). Στη συνέχεια αναλύεται η διαδικασία εκφύλισης και αναγέννησης των περιφερικών νεύρων, καθώς και οι δομικές και λειτουργικές μεταβολές των κυττάρων του Schwann κατά τη διάρκεια των ανωτέρω φάσεων. Ομοίως αναλύεται η σύνθεση και έκκριση πρωτεϊνών από τα κύτταρα του Schwann κατά τη διάρκεια της νευρικής αναγέννησης, αλλά και η αξονική ανάπτυξη στο περιφερικό τμήμα, προβάλλοντας τη σημασία αυτής στην πορεία της νευρικής αναγέννησης. Σημαντική κρίνεται και η αποσαφήνιση των επιπέδων εξειδίκευσης των ανωτέρω μηχανισμών και η περιγραφή των παραγόντων που δύναται να επηρεάσουν το ρυθμό της αναγεννητικής διαδικασίας. Παράλληλα, εξετάζονται οι μηχανισμοί, που αφορούν την κάλυψη του διαστήματος μεταξύ των δύο κολοβωμάτων και επιχειρείται η συσχέτιση του χρόνου της νευρικής αναγέννησης με το διάστημα μεταξύ αυτών (βλ. υποενότητα 2.8). Κατόπιν, διερευνάται το σύνολο των παραγόντων, που δύναται να καθορίσουν την έκταση και το ρυθμό αποκατάστασης των νεύρων (βλ. υποενότητα 2.9). Στο πλαίσιο ανάλυσης του πεδίου της Επανορθωτικής χειρουργικής των περιφερικών νεύρων τελείται αρχικώς ιστορική αναδρομή και ακολούθως περιγράφονται στοιχεία αναφορικά με τις κλινικές εφαρμογές της (βλ. υποενότητα 2.10). Κατά την περιγραφή των εφαρμογών μικροχειρουργικών τεχνικών εξετάζεται το σύνολο των αξιοποιούμενων τεχνικών συρραφής, όπως είναι η επινευρική νευρορραφή, η περινευρική νευρορραφή, η επι-περινευρική νευρορραφή, η δεσμική νευρορραφή, η επινευρική νευρορραφή δίκην «μανικέτου», η τελικο-πλάγια νευρορραφή και η νευρορραφή μέσω συμφύσεων. Επιπροσθέτως, τελείται η κριτική προσέγγιση των ανωτέρω εναλλακτικών μορφών νευρορραφής (βλ. υποενότητα 2.11). Με στόχο την αποσαφήνιση των τεχνικών αντιμετώπισης των νευρικών ελλειμμάτων, επιχειρείται η περιγραφή των υφιστάμενων επί της περιοχής της βλάβης συνθηκών και ακολούθως αναλύεται η δυνατότητα αξιοποίησης νευρικών μοσχευμάτων. Παραθέτονται στοιχεία σε σχέση με τη διασφάλιση της επιβίωσης του μοσχεύματος, της αναστροφής αυτού, αλλά και της αποκατάστασης του υφιστάμενου ελλείμματος περιφερικού νεύρου μέσω της χρήσης δεσμικής νευρικής μεταμόσχευσης. Επιπλέον, εξετάζονται οι συνέπειες στις δότριες περιοχές αγγειούμενων νευρικών μοσχευμάτων (βλ. υποενότητα 2.12). Επιχειρώντας την περιγραφή των μέσων προκλητής ανάπτυξης Περιφερικού Νευρικού Ιστού, εξετάζονται η περίπτωση των αυτόλογων ιστικών μοσχευμάτων, των μη αυτόλογων ιστικών μοσχευμάτων, καθώς και η αξιοποίηση τόσο φυσικώς απαντώμενων, όσο και συνθετικών υλικών (βλ. υποενότητα 2.13). Η εκτίμηση των

επιπέδων αναγέννησης των περιφερικών νEURων in vivo αναλύεται ακολούθως, με την περιγραφή ειδικότερα των τεχνικών της μορφομετρίας και της δοκιμασίας ανάλυσης βαδίσματος (βλ. υποενότητα 2.14). Επιδιώκοντας την περιγραφή των εφαρμογών της επανορθωτικής χειρουργικής στο πεδίο της αποκατάστασης κακώσεων των περιφερικών νEURων επιχειρείται η ανάλυση της διαδικασίας ταυτοποίησης νευρικών δεσμίδων, της διαδικασίας διάκρισης αισθητικών και κινητικών νευρικών δεσμίδων στα πλαίσια της λειτουργικής αποκατάστασης, ενώ περιγράφονται οι κλινικές εφαρμογές της επινευρικής και περινευρικής νευρορραφής (βλ. υποενότητα 2.15).

Στο Ειδικό Μέρος της παρούσας μελέτης, εντός του Κεφαλαίου 3 περιγράφεται ο προεγχειρητικός σχεδιασμός αυτής (βλ. υποενότητα 3.2) και η διαδικασία εμπλουτισμού των νευρικών αγωγών που χρησιμοποιήθηκαν με κύτταρα του Schwann (βλ. υποενότητα 3.3). Ακολουθεί η εκτίμηση των ανωτέρω αποτελεσμάτων μέσω της υλοποίησης δοκιμασιών αξιολόγησης του δείκτη λειτουργικότητας του ισχιακού νEURου (Sciatic Functional Index, SFI) και της κινηματικής της βάδισης, δοκιμασιών ηλεκτροφυσιολογικής και μορφολογικής ανάλυσης, καθώς και μέσω της μέτρησης του λόγου βάρους του γαστροκνήμιου μYός (GWR) (βλ. υποενότητα 3.4). Στη συνέχεια περιγράφεται η διαδικασία στατιστικής ανάλυσης των ευρημάτων (βλ. υποενότητα 3.5).

Η παράθεση των αποτελεσμάτων της τελούμενης στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιείται εντός του Κεφαλαίου 4, με την αξιοποίηση του δείκτη λειτουργικότητας του ισχιακού νEURου (Sciatic Functional Index, SFI) για το σύνολο των ομάδων, με την παράθεση αντιστοίχως στοιχείων από τη σύγκριση αυτού διαχρονικά ανάμεσα στις αξιοποιούμενες ομάδες πειραματοζώων (βλ. υποενότητα 4.1). Ακολουθεί η παράθεση των ευρημάτων που προέκυψαν από τη δοκιμασία ανάλυσης της κινηματικής της βάδισης (βλ. υποενότητα 4.2), της ηλεκτρομυογραφικής ανάλυσης (βλ. υποενότητα 4.3), του μυϊκού βάρους (βλ. υποενότητα 4.4) και της μορφολογικής ανάλυσης (βλ. υποενότητα 4.5). Στη συνέχεια πραγματοποιείται η παράθεση δεδομένων με στόχο την ιστολογική- μορφολογική τεκμηρίωση (βλ. υποενότητα 4.6).

Μέσω της Συζήτησης (Κεφάλαιο 5) των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης αποκαλύπτονται καίρια στοιχεία αναφορικά με την αξιοποίηση συνθετικού διαμερισματοποιημένου νευρικού αγωγού κατασκευασμένου από e- PTFE με στόχο την αποκατάσταση νευρικών ελλειμμάτων επί του ισχιακού νEURου. Η

αποτελεσματικότητα της αξιοποιούμενης μεθόδου αποδεικνύεται μέσω της σύγκρισης αυτής με έτερες τεχνικές αποκατάστασης νευρικών ελλειμμάτων, δεδομένου ότι εντοπίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες πειραματοζώων όπου αξιοποιήθηκε ο ειδικά κατασκευασμένος τεχνητός αγωγός και σε εκείνες που ακολουθήθηκε η χρήση τελικο-τελικής νευρορραφής ή εναλλακτικά η γεφύρωση του νευρικού ελλείμματος μέσω της χρήσης αυτομοσχεύματος. Επιπροσθέτως, μέσω των ευρημάτων της συγκεκριμένης μελέτης προτάσσεται ο εμπλουτισμός του τεχνητού αγωγού με κύτταρα του Schwann ως μέθοδος ενίσχυσης της αναγεννητικής διαδικασίας.

Τα ανωτέρω ευρήματα συντελούν στην εξαγωγή καίριων Συμπερασμάτων (Κεφάλαιο 6) αναφορικά με τη χρήση τεχνητού διαμερισματοποιημένου νευρικού αγωγού κατά τη διαδικασία αποκατάστασης του νευρικού ελλείμματος που προκαλείται λόγω κάκωσης περιφερικού νεύρου. Τα εξαγόμενα θετικά αποτελέσματα ενισχύουν τη δυναμική της παρούσας μελέτης και δύναται να αποτελέσουν ισχυρή βάση με στόχο το σχεδιασμό και την υλοποίηση μελλοντικά έτερων μελετών στο συγκεκριμένο πεδίο.

2 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Ανατομία Περιφερικού Νευρικού Συστήματος

Η πολυπλοκότητα του νευρικού συστήματος στον ανθρώπινο οργανισμό αποδίδεται στο πολυπληθές δίκτυο των νευρικών κυττάρων (νευρώνων), τα οποία υποστηρίζονται από έναν αντιστοίχως αυξημένο αριθμό νευρογλοιακών κυττάρων. Μέσω της ανάπτυξης πολλαπλών διασυνδέσεων του εκάστοτε νευρώνα με έτερους νευρώνες, συγκροτείται ένα ιδιαιτέρως πολύπλοκο σύστημα ανταλλαγής πληροφοριών και διάδρασης, ανάγοντας το νευρικό σύστημα σε ένα επικοινωνιακό δίκτυο αυξημένης λειτουργικότητας. Σύμφωνα με ανατομικά στοιχεία, το νευρικό σύστημα διακρίνεται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), το οποίο απαρτίζεται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό, και στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ), το οποίο αποτελούν νευρικές ίνες και αθροίσματα νευρικών κυττάρων, τα νευρικά γάγγλια. Μεταξύ των νευρικών ινών και των νευρογλοιακών κυττάρων εντοπίζεται άφθονη ποσότητα συνδετικού ιστού, η οποία διατάσσεται εντός του μεσοκυττάριου χώρου (Penkert et al., 2015; Wang, Chen & Zheng, 2020).

Η αντίδραση των νευρώνων έναντι των ερεθισμάτων, τα οποία εγείρονται λόγω των τελούμενων περιβαλλοντικών αλλαγών, καταγράφεται μέσω της μεταβολής των ηλεκτρικών δυναμικών μεταξύ της εξωτερικής και εσωτερικής επιφάνειας των κυτταροπλασματικών τους μεμβρανών. Η προκαλούμενη αυτή αντίδραση δύναται να εντοπισθεί στη θέση πρόσληψης του αντίστοιχου ερεθίσματος ή και να διαδοθεί κατά μήκος του νευρώνα διαμέσω της κυτταρικής μεμβράνης αυτού (Geuna et al., 2009).

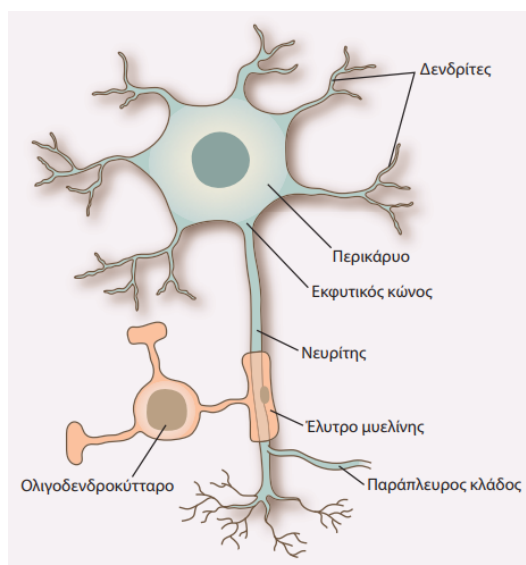
Τα περιφερικά νεύρα συνιστούν ιδιαιτέρως σύνθετες δομές, οι οποίες αποτελούνται από νευρικές ίνες, τις λειτουργικές υπομονάδες του νεύρου, αλλά και από διάμεσο ιστό, ρόλος του οποίου αποτελεί η μηχανική υποστήριξη και προστασία τους και η παροχή των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών (Battista & Lusskin, 1986). Η διασφάλιση της ορθής λειτουργικότητας και της επιβίωσης του νευρικού κυττάρου δεν εξαρτάται αποκλειστικά από ενδοκυτταρικούς παράγοντες, αλλά αποτελεί ταυτοχρόνως ζήτημα επιδράσεων προερχόμενων από τους γειτονικούς ιστούς και από κύτταρα στόχους. Σήματα από κύτταρα στόχους έχουν ως προορισμό τις συναπτικές απολήξεις του νευροάξονα του νευρικού κυττάρου, ενώ ακολούθως μεταφέρονται

μέσω του παλινδρομικού συστήματος μεταφοράς. Τα ανωτέρω σήματα αφορούν κατά κύριο λόγο νευροτροφικούς παράγοντες, παραγόμενους από τα κύτταρα στόχους, αλλά και κυτταρικά συστατικά του νευρικού κορμού, με κυριότερα τα κύτταρα του Schwann (Birch et al., 2013; King, 2014).

2.1.1 Νευρικό κύτταρο ή νευρώνας

Κύρια λειτουργία των νευρικών κυττάρων ή νευρώνων αποτελεί η υποδοχή, η μεταβίβαση και η επεξεργασία των λαμβανόμενων ερεθισμάτων, θέτοντας ως κύριο στόχο την διασφάλιση της απρόσκοπτης μεταφοράς και κατανόησης των επιθυμητών πληροφοριών. Σε ό,τι αφορά τη δομή αυτών, η πλειονότητα των νευρικών κυττάρων αποτελείται από το κυτταρικό σώμα, τους δενδρίτες και τον νευροάξονα (Geuna et al., 2009; Reinhold & Rittner, 2017).

Σχήμα 2.1: Νευρώνας.

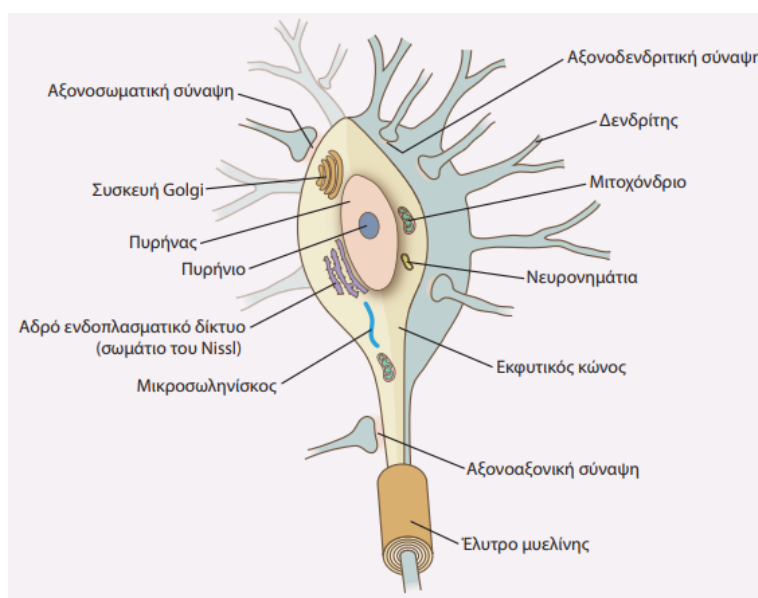


(Πηγή: <https://shorturl.at/wl5rB>, σελ. 28)

Το κυτταρικό σώμα του νευρικού κυττάρου, το οποίο καλείται περικάρυο, απαρτίζεται από τον πυρήνα και το κυτταρόπλασμα αυτού, δίχως τις κυτταρικές αποφυάδες. Στους περισσότερους νευρώνες μέσω του περικάρυου επιτυγχάνεται η υποδοχή ενός αυξημένου αριθμού νευρικών απολήξεων, οι οποίες μετέχουν στη μεταβίβαση ερεθισμάτων, που παράγονται σε έτερα νευρικά κύτταρα. Εντός του κυτταροπλάσματος εντοπίζονται πολλαπλά ελεύθερα ριβοσώματα, τα

πολυριβοσωμάτια (Birch et al., 2013). Μέσω της χρήσης κατάλληλων χρωστικών είναι δυνατή η χαρακτηριστική χρώση του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου και των ελεύθερων ριβοσωματίων, επιτρέποντας την εμφάνιση βασεόφιλων κοκκιωδών περιοχών, των σωματίων του Nissl, ο αριθμός των οποίων διαφοροποιείται αναλόγως του τύπου και των επιπέδων λειτουργικότητας του νευρώνα, με ιδιαίτερα αυξημένο τον αριθμό τους να καταγράφεται στους κινητικούς νευρώνες (Geuna et al., 2009; Romero-Ortega, 2022). Εντός του κυτταροπλάσματος εντοπίζονται πολυάριθμα μιτοχόνδρια, κύριες θέσεις παραγωγής ενέργειας για το νευρικό κύτταρο, με ομοίως αυξημένο τον αριθμό των λυσοσωματίων. Πολλαπλά ινίδια και μικροσωληνίσκοι εκτείνονται σχηματίζοντας δέσμες κατά μήκος του νευροάξονα και των δενδριτών (King, 2014).

Σχήμα 2.2: Δομή του νευρώνα.



(Πηγή: <https://shorturl.at/wl5rB>, σελ. 30)

Οι δενδρίτες εμφανίζουν όμοια υφή με το κυτταρικό σώμα, περιέχοντας πολλαπλά μιτοχόνδρια, μικροϊνίδια, λυσοσωμάτια, ριβοσώματα και μη κοκκιώδες ενδοπλασματικό δίκτυο. Φέρουν αυξημένο αριθμό διακλαδώσεων, αποτελώντας στην πράξη τη θέση υποδοχής και επεξεργασίας των σημάτων από τα νευρικά κύτταρα. Η παρουσία πολυάριθμων δενδριτών ενισχύει σημαντικά την ικανότητα υποδοχής του νευρικού κυττάρου, με τη διακλάδωση αυτών να επιτρέπει στον νευρώνα την πρόσληψη και την υποδοχή υψηλού αριθμού νευρικών απολήξεων από έτερα νευρικά κύτταρα (Birch et al., 2013). Το πάχος των δενδριτών τείνει να μειώνεται καθώς

διαίρουνται σε κλάδους, χαρακτηριστικό που τους διαφοροποιεί από τους νευροάξονες, στους οποίους η διάμετρος παραμένει σταθερή καθ' όλο το μήκος τους. Ιδιαίτερος σημαντικός αναδεικνύεται ο λειτουργικός ρόλος των δενδριτικών ακάνθων, δομών εντός των οποίων εντοπίζονται οι περισσότερες συνάψεις νευρώνων, οι οποίες αποτελούν το πρωταρχικό σημείο επεξεργασίας των συναπτικών σημάτων, που καταλήγουν σε ένα νευρώνα, συμμετέχοντας σε διαδικασίες όπως είναι η μάθηση και η μνήμη (Geuna et al., 2009; Penkert et al., 2015).

Μολονότι εντός του νευροάξονα εντοπίζονται τα ίδια οργανίδια, κύρια διάκριση συνιστά η απουσία ριβοσωμάτων. Ο εκφυτικός κώνος αποτελεί την έκφυση του νευροάξονα εκ του κυτταρικού σώματος, η οποία λαμβάνει κωνικό σχήμα (Catala & Kubis, 2013). Το μήκος των νευροαξόνων διαφοροποιείται, όπως και η διάμετρος αυτών. Ο νευροάξονας κατόπιν της εκφύσεως του από το κυτταρικό σώμα καταλήγει σε κλάδους, που αναπτύσσονται παραπλεύρως και προοδευτικά μειώνεται η διάμετρος τους, σχηματίζοντας τελικώς κλώνους ιδιαίτερος μικρής διάτμησης, που συνιστούν το τελικό δενδρύλλιο. Οι τελικές αυτές απολήξεις συμμετέχουν στη σύναψη του κάθε νευροάξονα με έτερα νευρικά κύτταρα ή όργανα (Birch et al., 2013; King, 2014).

2.1.2 Νευροτροφικοί παράγοντες

Οι νευροτροφικοί παράγοντες (neuronotrophic factors, NTFs) αποτελούν στην ουσία σήματα, που παράγονται από τα κύτταρα στόχους ή από κυτταρικά συστατικά, όπως είναι τα κύτταρα του Schwann. Μέσω αυτών διεγείρεται ο μεταβολισμός του νευρικού κυττάρου, διαδραματίζοντας βασικό ρόλο, σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες του περιβάλλοντος του νευρικού ιστού όπως είναι οι νευρικοί προαγωγικοί παράγοντες (Neurite outgrowth Promoting Factors, NPFs) στη διαδικασία της νευρικής αναγέννησης. Η υλοποίηση της προσανατολισμένης νευρικής αναγέννησης διασφαλίζεται μέσω της συντονισμένης δράσης των ανωτέρω παραγόντων, καθώς και των αναστολέων τους σε αντίστοιχες γειτονικές περιοχές (Henderson, 1996; Skaper, 2012).

Οι νευροτροφικοί παράγοντες αποτελούν στην ουσία ομάδα πρωτεϊνικών σχηματισμών με κύριο ρόλο στην ανάπτυξη και στην αναγέννηση του Νευρικού Συστήματος. Στην συγκεκριμένη κατηγορία ανήκουν οι νευροτροφίνες (neurotrophins), οι νευροκίνες (neurokines) και η οικογένεια του παράγοντα

Transforming Growth Factor (TGF- β). Ειδικότερα, οι νευροτροφίνες συνιστούν μικρού μοριακού βάρους πολυπεπτιδικές ενώσεις, με στόχο δράσης τους υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης (tyrosine kinase) (Gordon, 2009; Skaper, 2018). Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται ο παράγοντας Nerve Growth Factor (NGF), ο παράγοντας Brain derived Neurotrophic Factor (BDNF), ο παράγοντας Neurotrophin 4/5 (NT-4/5) και ο παράγοντας Neurotrophin 3 (NT-3), με τον παράγοντα Nerve Growth Factor (NGF) να έχει εξετασθεί εκτενώς (Binder & Scharfman, 2004).

Η εις βάθος διερεύνηση του παράγοντα Nerve Growth Factor (NGF) επέτρεψε την αποσαφήνιση των χαρακτηριστικών του, με την αρχική περιγραφή του να αναφέρεται στην ικανότητά του να ενισχύει την ανάπτυξη των νευρώνων, αλλά και στο γεγονός ότι η αμινοξική του αλληλουχία εμφανίζει αυξημένη αναλογία με τη μοριακή δομή της ινσουλίνης (Terenghi, 1999). Η *in vitro* διερεύνηση της λειτουργικότητας του συγκεκριμένου πρωτεϊνικού μορίου αποκάλυψε ότι δεν αποτελεί απλώς παράγοντα, που συντελεί στην επιβίωση, αλλά επιπροσθέτως μετέχει στην επιμήκυνση των νευροαξόνων, με την απευθείας έκθεση του αναγεννητικού κώνου στον NGF να συνιστά βασική προϋπόθεση για την ανάπτυξη των νευρώνων. Αντιστοίχως, η εξασφάλιση της επιβίωσης του κυττάρου απαιτεί την παρουσία του παράγοντα NGF στην περιφέρεια ή στο σώμα του νευροάξονα, με την απουσία του να οδηγεί στην αδυναμία επιβίωσης των νευρικών κυττάρων (Skaper, 2012; Panagopoulos et al., 2017).

Η δραστηριότητα του παράγοντα NGF βασίζεται στην προσκόλληση του σε ειδικούς υποδοχείς επί της επιφάνειας των νευρώνων, επιφέροντας την ενεργοποίηση μιας αλληλουχίας διαδικασιών, που συντελούν στην επιβίωση και στην ανάπτυξη του νευρώνα. Μέσω του συγκεκριμένου παράγοντα τελείται η διέγερση της πρωτεϊνοσύνθεσης, καθώς και η προαγωγή της δημιουργίας των μικροσωληνίσκων, με τη λειτουργικότητα της αντλίας ιόντων Na^+/K^+ να συνδέεται με τα επίπεδα της συγκέντρωσης αυτού. Η απομείωση της λειτουργικότητας της αντλίας ιόντων Na^+/K^+ επιφέρει τον θάνατο του νευρικού κυττάρου, συνθήκη που αποκαλύπτει τη σημασία του ρόλου της στην επιβίωση των νευρώνων (Terenghi, 1999; Skaper, 2018).

2.2 Κύτταρα του Schwann

2.2.1 Ρόλος στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

Κυρίαρχος ρόλος των κυττάρων του Schwann στη λειτουργία του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος αποτελεί η εναπόθεση μορίων μυελίνης επί των νευροαξόνων. Τα συγκεκριμένα κύτταρα εντοπίζονται σε δύο διακριτές μορφές, στα εμμύελα και στα αμύελα κύτταρα, τα οποία παρουσιάζουν αμφότερα κοινή προέλευση, προερχόμενα από μια κοινή σειρά μη μορφοποιημένων κυττάρων νευρικής ακρολοφίας. Παράλληλα, τα κύτταρα του Schwann είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του βασικού ελύτρου, σχηματισμού, που περιβάλλει τον νευροάξονα και το κύτταρο του Schwann (Jessen, Mirsky & Lloyd, 2015; Nocera & Jacob, 2020).

Αν και εμφανίζουν ισχυρές ικανότητες μόνωσης, ο ρόλος τους επεκτείνεται πέραν αυτής της λειτουργίας, συνθήκη που αποτυπώνει τη σαφή σημασία αυτών στην εύρυθμη λειτουργική πορεία των νευροαξόνων. Τα ανωτέρω αποκαλύπτονται σε περίπτωση διακοπής της διασύνδεσης μεταξύ του κυττάρου του Schwann και του νευροάξονα, γεγονός το οποίο επιφέρει την πρόκληση σοβαρών μεταβολών σε αμφότερους τους κυτταρικούς σχηματισμούς (Feltri, Poitelon & Previtali, 2016; Bolívar, Navarro & Udina, 2020).

Ειδικότερα, η ικανότητα ή μη της διατήρησης της συνέχειας του βασικού ελύτρου διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο σε ό,τι αφορά την κατηγοριοποίηση της τελούμενης περιφερικής νευρικής βλάβης, ενώ επίσης καθορίζει το τελικό λειτουργικό αποτέλεσμα αυτής. Η υφιστάμενη λειτουργική συσχέτιση μεταξύ των κυττάρων του Schwann και των νευροαξόνων πραγματοποιείται μέσω αμοιβαίων κυτταρικών αλληλεπιδράσεων, γεγονός που εγείρει το ενδιαφέρον αναφορικά με τον τρόπο απόκρισης των κυττάρων του Schwann σε περιπτώσεις διαταραχής της αμφίδρομης αυτής σχέσης (Carr & Johnston, 2017; Wilson et al., 2021).

2.2.2 Συμβολή των κυττάρων του Schwann στη μοριακή απόκριση κατόπιν περιφερικής νευρικής βλάβης

Μια αλληλουχία καθορισμένων κυτταρικών μεταβολών, γνωστή ως βαλλεριανή εκφύλιση, καταγράφεται επί του περιφερικού κολοβώματος, συνιστώντας τη δευτερογενή εκφύλιση, ενώ η πρωτογενής εκφύλιση παρουσιάζεται εκτεινόμενη επί

περιορισμένου αριθμού κόμβων του Ranvier στο κεντρικό κολόβωμα (Salzer, 2015). Σε αντίθεση με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, όπου η διαδικασία της εκφύλισης ολοκληρώνεται εντός μηνών, στην περίπτωση των περιφερικών νευρών η ολοκλήρωση των εκφυλιστικών αλλοιώσεων ολοκληρώνεται εντός εβδομάδων. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι το ανωτέρω χρονικό διάστημα διαφοροποιείται σημαντικά αναλόγως με τη φύση των νευρικών ινών (κινητικές ή αισθητικές), το μέγεθος και τη διάμετρο αυτών, αλλά και το βαθμό στον οποίο τελείται η μυελινοποίηση αυτών (Jessen, Mirsky & Lloyd, 2015; Bolívar, Navarro & Udina, 2020).

Ειδικότερα, επί της περιφέρειας η διαδικασία της εκφύλισης τελείται εντός ημερών, με τη συνοδό εκδήλωση του κατακερματισμού των δομικών στοιχείων του νευρικού κυτταρικού σχηματισμού, γεγονός που ακολουθείται από διαδικασίες απώλειας ποσοτήτων υγρών, τη μεταβολή του σχήματός τους και τελικώς τη συρρίκνωση του μεγέθους τους. Σε διάστημα μιας εβδομάδας πραγματοποιείται η διήθηση του ενδονευρίου από μακροφάγα, κατηγορία λευκών αιμοσφαιρίων μη ειδικής άμυνας του οργανισμού, ρόλος των οποίων αποτελεί η φαγοκυττάρωση των νεκρωμάτων, με την ολοκλήρωση της διαδικασίας να λαμβάνει χώρα εντός διαστήματος 15 με 30 ημερών (Cattin et al., 2015; Jessen & Mirsky, 2016). Μετά το πέρας της 1^{ης} εβδομάδας, τα κύτταρα του Schwann υπόκεινται σε συνεχείς μιτωτικές διαιρέσεις, με τα σχηματιζόμενα αθροίσματα αυτών να καταλαμβάνουν τελικώς την περιοχή, στην οποία εντοπίζονταν προηγουμένως οι νευροάξονες. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του Schwann και ο σχηματισμός των αθροισμάτων αυτών στο περιφερικό τμήμα αποσκοπεί στη δημιουργία κατάλληλου περιβάλλοντος υποδοχής των προερχόμενων από διαδικασίες αναγέννησης νευροαξόνων (Silva et al., 2018; Nocera & Jacob, 2020).

Τις ανωτέρω ιστολογικές μεταβολές συνοδεύει η πραγματοποίηση σημαντικών ομοίως μοριακών μεταβολών στην περιοχή του περιφερικού τμήματος του νευρώνα. Ειδικότερα, σε ενήλικες επιμύες η βλάβη του ισχιακού νεύρου ακολουθείται από την ανίχνευση αυξημένων συγκεντρώσεων του παράγοντα Nerve growth factor mRNA (NGF-mRNA) στα κύτταρα του Schwann, ενώ συγχρόνως, εντοπίζονται αυξημένες ποσότητες των υποδοχέων του νευροτροφικού παράγοντα Nerve growth factor (NGF) (Namgung, 2015). Η ιδιαίτερος αυξημένη συκέντρωση του παράγοντα Nerve growth factor mRNA (NGF-mRNA) στα κύτταρα του Schwann συσχετίζεται με την παρουσία ενεργών φαγοκυττάρων στην περιοχή, με τον πρωτεϊνικό παράγοντα interleukin-1 να

αποτελεί κύριο διαμεσολαβητή στην ανωτέρω διαδικασία (Jessen, Mirsky & Lloyd, 2015; Stierli, Imperatore & Lloyd, 2019).

Στο πλαίσιο των μοριακών μεταβολών, σε περίπτωση περιφερικής νευρικής βλάβης τα επίπεδα του νευροτροφικού παράγοντα Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) μεταβάλλονται, παρουσιάζοντας ιδιαίτερα αυξημένες συγκεντρώσεις τόσο στους μύες όσο και στα κύτταρα του Schwann, οι οποίες ανέρχονται στο δεκαπλάσιο των συγκεντρώσεων του παράγοντα Nerve growth factor mRNA (NGF-mRNA). Η αύξηση των δύο αυτών νευροτροφικών παραγόντων δεν συντελείται σε όμοιες χρονικές περιόδους, δεδομένης της ρύθμισης των συγκεντρώσεων αυτών από διακριτούς μηχανισμούς ελέγχου (Monk, Feltri & Taveggia, 2015; Feltri, Poitelon & Previtali, 2016). Ειδικότερα, η αύξηση των επιπέδων του νευροτροφικού παράγοντα Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) τελείται σταδιακά, με τη μέγιστη συγκέντρωση αυτού να καταγράφεται σε διάστημα 3 με 4 εβδομάδων (Carr & Johnston, 2017).

Ομοίως σημαντική παρουσιάζεται η ελάττωση της συγκέντρωσης του νευροτροφικού παράγοντα Neurotrophin 4/5 (NT-4/5) mRNA σε διάστημα έως 12 ωρών από τη διατομή του ισχιακού νευρώνα, η οποία ακολουθείται από τη σταδιακή αύξηση αυτής σε διάστημα 2 εβδομάδων, στις περιοχές και των δύο κολοβωμάτων, καταλήγοντας να παρουσιάζει τελικώς 8πλασια συγκέντρωση σε σχέση με την αρχική (Namgung, 2015; Castelnovo et al., 2017).

Σε ό,τι αφορά τις συγκεντρώσεις του νευροτροφικού παράγοντα Neurotrophin 3 (NT-3), τα επίπεδα αυτών παρουσιάζονται αυξημένα τόσο στο Κεντρικό όσο και στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα. Σε περίπτωση βλάβης, η συγκέντρωση του συγκεκριμένου παράγοντα μειώνεται αισθητά στο περιφερικό κολόβωμα, ιδίως σε διάστημα έως 12 ωρών, ενώ η επάνοδος σε φυσιολογικά επίπεδα τελείται σταδιακά εντός διαστήματος 15 ημερών μετά τη βλάβη (Feltri, Poitelon & Previtali, 2016; Jessen & Mirsky, 2016).

2.2.3 Συμβολή των κυττάρων του Schwann στο πλαίσιο της περιφερικής νευρικής αναγέννησης

Η πρόκληση βλάβης επί του περιφερικού νεύρου επιφέρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του Schwann και την ακόλουθη άθροιση αυτών στις στήλες του Büngner. Παράλληλα τελείται μια αλληλουχία φαινοτυπικών μεταβολών, με κύριο στόχο αυτών την προετοιμασία του περιβάλλοντος για την επικείμενη αναγέννηση των νευροαξόνων. Η προαγωγή της μετανάστευσης επί της περιοχής κυττάρων του Schwann, προερχόμενων από αμφότερα τα δύο νευρικά κολοβώματα, έχει ως βασικό ρόλο της την αποκατάσταση του εντοπιζόμενου νευρικού ελλείμματος, προωθώντας τα υπό αναγέννηση νευρικά κύτταρα προς τις στήλες του Büngner (Monk, Feltri & Taveggia, 2015; Bosch-Queralt, Fledrich & Stassart, 2023). Στην πράξη, τα δύο κολοβώματα τείνουν να περιβάλλονται από δύο μεμβρανώδεις σχηματισμούς, με τους νευροαξόνους να αναδύονται εντός διαστήματος λίγων ωρών από τους κόμβους του Ranvier στην περιοχή περιμετρικά της βλάβης, εκτεινόμενοι μέχρι την περιοχή του περιφερικού κολοβώματος. Για διάστημα 2 ημερών το σύνολο των αναγεννημένων νευροαξόνων παραμένουν γυμνοί, ενώ στη συνέχεια κύτταρα του Schwann προσέρχονται στην περιοχή προερχόμενα εκ του κεντρικού κολοβώματος, περιβάλλοντας τους (Jessen & Mirsky, 2019; Bolívar, Navarro & Udina, 2020). Τα κύτταρα του Schwann διαδραματίζουν με τον τρόπο αυτό ένα βασικό ρόλο στη διέγερση της διαδικασίας επιμήκυνσης των νευροαξόνων, με τα κύτταρα του Schwann του περιφερικού κολοβώματος να επιταχύνουν σε μεγαλύτερο βαθμό τη διαδικασία της νευρικής αναγέννησης, συγκρινόμενα με τα κύτταρα του Schwann του κεντρικού κολοβώματος (Min, Parkinson & Dun, 2021).

Σε περίπτωση παρεμπόδισης της μετανάστευσης των κυττάρων του Schwann επί της περιοχής, παρατηρείται αναστολή της διαδικασίας της νευρικής αναγέννησης. Εν αντιθέσει, σε περιοχές νευρικού μοσχεύματος πλούσιων με κύτταρα του Schwann καταγράφονται αυξημένα επίπεδα λειτουργικής αποκατάστασης, με ομοίως αυξημένη να εντοπίζεται η ταχύτητα αυτής, ενώ εξίσου υψηλή παρατηρείται η ικανότητα των νευροαξόνων να επιτύχουν την αποκατάσταση μεγάλης έκτασης ελλειμμάτων (Silva et al., 2018; Qu et al., 2021). Η προαγωγή της διαδικασίας της νευρικής αναγέννησης μέσω της παρουσίας των κυττάρων του Schwann βασίζεται στη σύνθεση επιφανειακών μορίων προσκόλλησης, με τη δημιουργία της βασικής μεμβράνης, εντός της οποίας περικλείονται οι νευρικοί προαγωγικοί παράγοντες, δομικές πρωτεΐνες εξωκυτταρικής

προέλευσης, αλλά και με τη παραγωγή των νευροτροφικών παραγόντων και των υποδοχέων αυτών (Cattin et al., 2015; Bosch-Queralt, Fledrich & Stassart, 2023).

Καίριος, επίσης, χαρακτηρίζεται ο ρόλος των κυττάρων του Schwann σε ό,τι αφορά τη διαμόρφωση και τη διατήρηση της βασικής μεμβράνης, η οποία εμπλέκεται στη διαδικασία της νευρικής αναγέννησης. Πρόκειται για σχηματισμό, ο οποίος μετέχει στην προώθηση των υπό αναγέννηση νευροαξόνων, διαδικασία η οποία τελείται από την έσω πλευρά αυτής (Jessen & Mirsky, 2019; Qu et al., 2021). Καταστροφή των κυττάρων του Schwann πριν από το σχηματισμό της βασικής μεμβράνης εγείρει βασικά εμπόδια στη διαδικασία της νευρικής αναγέννησης, συνθήκη η οποία διαφοροποιείται στην περίπτωση, που έχει ήδη προηγηθεί ο σχηματισμός της, δεδομένου ότι πρόκειται για σταθερή και ανεξάρτητη δομή, που δεν επηρεάζεται από την αποδόμηση των κυττάρων του Schwann, διατηρώντας την ακεραιότητά της, απουσία σημείων εκφυλισμού (Balakrishnan et al., 2021; Min, Parkinson & Dun, 2021).

2.2.4 Διάδραση μεταξύ των κυττάρων του Schwann, των νευροτροφικών παραγόντων και των νευρικών προαγωγικών παραγόντων

Ο ρόλος των νευρικών προαγωγικών παραγόντων (neurite outgrowth promoting factors), τόσο επί της επιφάνειας των κυτταρικών σχηματισμών (cell adhesion molecules and recognition molecules), όσο και επί του εξωκυτταρικού σκελετού (extracellular matrix) έγκειται κατά κύριο λόγο στην έναρξη της προώθησης των αξόνων με στόχο τη διασφάλιση των κατάλληλων συνθηκών προσκόλλησης στο υπόστρωμα. Η ανωτέρω συνθήκη συντελεί στη διευκόλυνση της επαφής μεταξύ άξονος – άξονος και άξονος – κυττάτων του Schwann (Cao & Shoichet, 2001; Frostick, Yin & Kemp, 1998). Βασική παράμετρος σε ό,τι αφορά το σχηματισμό των ανωτέρω παραγόντων συνιστά η παρουσία νευρικής βλάβης, η οποία συνεισφέρει στην ενεργοποίηση της παραγωγής τους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η έκφραση του πρωτεϊνικού μορίου φιβρονεκτίνης (fibronectin), με τη σύνθεση του να τελείται σε αυξημένες συγκεντρώσεις ιδίως στην περίπτωση διατομής του περιφερικού νεύρου (Needels, Nieto-Sampedro & Cotman, 1986; Pan et al., 2007).

Μέσω των νευρικών προαγωγικών παραγόντων, οι οποίοι συνιστούν ενώσεις γλυκοπρωτεϊνικής σύστασης, επιτυγχάνεται η προαγωγή της ανάπτυξης των

νευρώνων, δίχως όμως να επηρεάζονται τα επίπεδα επιβίωσής τους. Ειδικότερα, η λαμινίνη (laminin), η οποία αποτελεί κύριο συστατικό της βασικής μεμβράνης των κυττάρων του Schwann, αλλά και των κυττάρων του ενδοθηλίου, εντοπίζεται σε αυξημένες ποσότητες επί του περιφερικού νευρικού ιστού, με την παραγωγή αυτής να αποδίδεται σε καλλιεργημένα κύτταρα του Schwann (Frostick, Yin & Kemp, 1998; Cao & Shoichet, 2001). Χαρακτηριστικό αποτελεί το γεγονός ότι επί των βιολογικών υποστρωμάτων η παρουσία ποσοτήτων λαμινίνης καταγράφεται σε επίπεδα ευθέως ανάλογα της ανάπτυξης των κυττάρων του Schwann, με την προώθηση των αξόνων να προηγείται ή εναλλακτικά να συνδυάζεται με τη διαδικασία αυτή (Bosch et al., 1988; Pan et al., 2007).

Σύμφωνα με βιολογικό μοντέλο νευρικής αναγέννησης, το οποίο προτάθηκε από τους Lundborg και συν. (1994), η παρουσία των νευρικών προαγωγικών παραγόντων συνεισφέρει στη διευκόλυνση του προσανατολισμού των νευροαξόνων, με τους νευροτροφικούς παράγοντες να παρέχουν την απαιτούμενη ενέργεια για την ανωτέρω διαδικασία της προώθησης αυτών. Σε ό,τι αφορά τους υποδοχείς των μορίων αναγνώρισης (recognition molecules), η παρουσία τους εντοπίζεται επί της επιφάνειας του αναγεννητικού κώνου (growth cone), με την πρόοδό του να είναι εφικτή μόνο σε περίπτωση αντιστοιχίας των συγκεκριμένων μορίων στην κυτταρική επιφάνεια εντός του τοπικού μικροπεριβάλλοντος. Σε περίπτωση αναντιστοιχίας, παρατηρείται η αναστολή της διαδικασίας. Επιπλέον, νευροτροφικοί παράγοντες, οι οποίοι εντοπίζονται επί της επιφάνειας των κυττάρων του υποστρώματος, διαδραματίζουν ένα καίριο ρόλο στη διαδικασία, καθώς προσλαμβάνονται και ενσωματώνονται εντός του αναγεννητικού κώνου, με την ακόλουθη μεταφορά τους μέσω του συστήματος της παλίνδρομης μεταφοράς στο σώμα του νευρικού κυττάρου να συνεισφέρει στην επιτυχή διαδικασία της επιβίωσης και της αναγέννησης των νευροαξόνων. Αντιθέτως, σε συνθήκες απουσίας των νευροτροφικών παραγόντων παρατηρείται αναστολή της διαδικασίας αναγέννησης, με σαφείς επιπτώσεις σε ό,τι αφορά αντιστοίχως την επιβίωση των νευροαξόνων (Lundborg et al., 1994).

Αναμφίβολα, η εξειδίκευση που παρατηρείται σε ό,τι αφορά την επανεύρωση του οργάνου- στόχου αποδεικνύεται ένα ιδιαιτέρως πολύπλοκο φαινόμενο, με την ταξινόμηση αυτής να τελείται σε τρεις διακριτές κατηγορίες. Συγκεκριμένα, η ανωτέρω εξειδίκευση δύναται να συνιστά ειδικότητα ιστού, ειδικότητα οργάνου- στόχου, αναφερόμενη συγκεκριμένα σε αισθητικό ή κινητικό νεύρο, και ειδικότητα

τοπογραφική, μέσω της οποίας προσδιορίζεται η διαδικασία της εκλεκτικής επανεύρωσης που τελείται διαμέσω των αντίστοιχων περιφερικών μονοπατιών (Needels, Nieto-Sampedro & Cotman, 1986; Cao & Shoichet, 2001). Παράμετροι, που καθορίζουν τα ανωτέρω γεγονότα, αποτελούν φυσικοί παράγοντες επί του σημείου που έχει τελεσθεί η βλάβη, καθώς και παράγοντες σε επίπεδο κυττάρου- στόχου, αλλά και παράγοντες που αφορούν την αλληλεπίδραση μεταξύ των υποκείμενων κυτταρικών σχηματισμών και των νευροαξόνων σε όλο το μήκος της διαδρομής προς τον τελικό προορισμό, δηλαδή τα όργανα- στόχους (Bosch et al., 1988; Frostick, Yin & Kemp, 1998; Pan et al., 2007).

Η θεωρία της μοριακής αναγνώρισης θέτει στο επίκεντρο την ικανότητα προώθησης των υπό αναγέννηση νευροαξόνων επί του αγωγού, που διαμορφώνεται μέσω της βασικής μεμβράνης των κυττάρων του Schwann και κατάλληλων, αλλά και μη κατάλληλων, νευρικών ινών. Πολλαπλές ίνες δύναται να διοχετευθούν σε κάθε κύτταρο- αγωγό, ενώ παρατηρείται η διασπορά προς ποικίλες κατευθύνσεις των μη κατάλληλων νευρικών ινών προκειμένου να εντοπίσουν τον κατάλληλο σωλήνα του κυττάρου του Schwann (Needels, Nieto-Sampedro & Cotman, 1986; Cao & Shoichet, 2001). Αντιστοίχως, οι κατάλληλες ίνες προάγονται μέχρι το σημείο των κυττάρων-στόχων και ακολούθως ταξινομούνται από τα κύτταρα του Schwann σε μικρότερες ομάδες, οι οποίες επενδύονται από πρωτεϊνικά μόρια μυελίνης. Τα κύτταρα του Schwann στη συνέχεια προβαίνουν στην παραγωγή της δικής τους βασικής μεμβράνης, με την αρχική μεμβράνη να προχωρεί στη σταδιακή αποδόμηση της (Frostick, Yin & Kemp, 1998; Nishimune et al., 1998).

Δεν αποκλείεται η υλοποίηση ανώμαλης νευρικής αναγέννησης, με κύριο αίτιο τον υφιστάμενο αποπροσανατολισμό των υπό της διαδικασίας αναγέννησης νευροαξόνων, με την προώθησή τους να τελείται εντός μη κατάλληλων μονοπατιών. Ως απόρροια της ανωτέρω συνθήκης εντοπίζεται η εσφαλμένη επανεύρωση των κυττάρων- στόχων, η οποία ακολούθως αντανάκλαται ως υφιστάμενη αποδιοργάνωση σε επίπεδο φλοιού, εγείροντας την αναγκαιότητα προαγωγής διαδικασιών κινητικής και αισθητικής επαναδιοργάνωσης (Bosch et al., 1988; Nishimune et al., 1998).

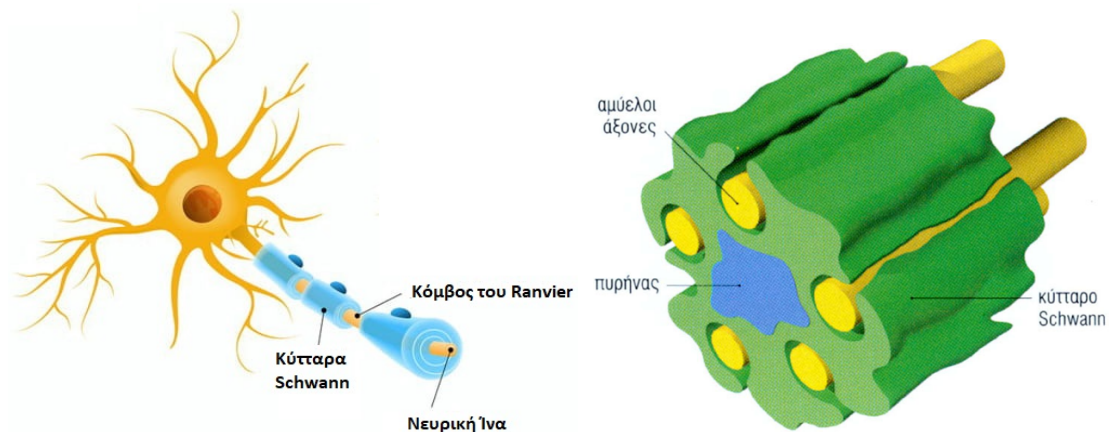
2.3 Περιφερικά Νεύρα

Η αποσαφήνιση της ανατομίας των περιφερικών νEURων και συνεπώς η κατανόηση της δομής τους αποτελούν τη βάση του τρόπου προσέγγισης της πρόκλησης διακριτών τύπων κακώσεων, επιτρέποντας τη βέλτιστη αντιμετώπιση αυτών. Η διαμορφώμενη δομή των περιφερικών νEURων αποβλέπει στη διασφάλιση της προστασίας και της παροχής θρεπτικών υλικών στις βασικές μονάδες του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος, τις νευρικές ίνες. Ταυτοχρόνως, μέσω της ισορροπημένης λειτουργίας του διαφοροποιημένου ενδονευρικού αγγειακού συστήματος επιτυγχάνεται η κάλυψη των υψηλών ενεργειακών απαιτήσεων των νευρικών ινών, προκειμένου να εξασφαλισθεί η ικανότητα αγωγιμότητας αυτών (Catala & Kubis, 2013; Wang, Chen & Zheng, 2020).

2.3.1 Νευρικές ίνες

Βασική δομική και λειτουργική μονάδα του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος αποτελεί ο νευρώνας. Οι νευρικές ίνες των περιφερικών νEURων αποτελούν επιμηκυσμένες αποφύσεις νευρώνων, με τους κινητικούς νευρώνες να εντοπίζονται στα πρόσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, τους αισθητικούς νευρώνες να βρίσκονται στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών και τους αυτόνομους νευρώνες να εκτείνονται εκ των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών γαγγλίων (Battista & Lusskin, 1986; Smith, 2006). Υφίσταται μια σαφής δυσαναλογία μεγέθους μεταξύ του κυτταρικού σώματος και του νευροάξονα, με το μήκος του νευροάξονα να παρουσιάζεται αξιοπρόσεκτα μεγαλύτερο από τη διάμετρο του κυτταρικού σχηματισμού, συντελώντας στην περιεκτικότητα αυτού με περισσότερο από το 90% του ολικού όγκου του κυτταροπλάσματος. Ως συνέπεια η παρουσία εντοπιζόμενης βλάβης επί του νευροάξονα επιφέρει σοβαρές δομικές και λειτουργικές διαταραχές στο κύτταρο, απειλώντας την επιβίωση αυτού. Ο νευροάξονας τελεί υπό πλήρους εξάρτησης από το κυτταρικό σώμα, δεδομένου ότι αποτελείται κεντρικώς από αξονόπλασμα, το οποίο, μολονότι πλούσιο σε πρωτεϊνικά στοιχεία, παρουσιάζεται ως χαμηλής περιεκτικότητας σε οργανίδια (Birch et al., 2013; Romero-Ortega, 2022).

Σχήμα 2.3: Κύτταρο Schwann.



(Πηγή: <https://shorturl.at/71HEi> και <https://shorturl.at/9E2H2>)

Το κύτταρο του Schwann, δορυφόρο κύτταρο του περιφερικού νεύρου, αποτελεί σχηματισμό εξωδερμικής εμβρυικής προέλευσης, με το σύνολο των νευροαξόνων να περιβάλλονται από κύτταρα του Schwann, κύριο ρόλο των οποίων συνιστά η παραγωγή μυελίνης (Catala & Kubis, 2013). Οι νευρικές ίνες δύναται να διακριθούν, αναλόγως του τρόπου διάταξης των κυττάρων του Schwann περιμετρικά του νευροάξονα σε εμμύελες και αμύελες, με τη διαμορφώμενη μεταξύ τους διάταξη να διαφοροποιείται θεμελιωδώς. Ειδικότερα, οι εμμύελες νευρικές ίνες αποτελούνται από ένα νευροάξονα, με ένα και μοναδικό κύτταρο του Schwann να τίθεται περιμετρικά αυτού, σε κάθε επίπεδο, παράγοντας πολλαπλά πέταλα ειδικής κυτταρικής μεμβράνης, η οποία περιελίσσεται ελικοειδώς επί του νευροάξονα. Το σύνολο των σπειραμάτων από φωσφολιπίδια και πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης του κυττάρου του Schwann συνιστά το έλυτρο της μυελίνης. Η διάμετρος του νευροάξονα καθορίζει το πάχος του συγκεκριμένου σχηματισμού, με νευρικές ίνες μεγαλύτερης διαμέτρου να παρουσιάζουν έλυτρα μεγαλύτερου πάχους (Geuna et al., 2009; Smith, 2006). Το έλυτρο της μυελίνης, όπως διαμορφώνεται περιμετρικά του νευροάξονα, παρουσιάζει ασυνέχειες, οι οποίες καλούνται κόμβοι του Ranvier και αποτελούν μη μονωμένες θέσεις όπου πραγματοποιείται η ανταλλαγή ιόντων μεταξύ του εξωκυττάριου υγρού και του νευροάξονα. Η ανωτέρω συνθήκη επιτρέπει στις εμμύελες ίνες την ταχύτατη μετάδοση νευρικών ώσεων κατά άλματα από κόμβο σε κόμβο, με την ταχύτητα αγωγής να παρουσιάζεται ανάλογη της διαμέτρου των ινών (D'Este et al., 2017).

Αντιστοίχως, στην περίπτωση των αμύελων νευρικών ινών κάθε κύτταρο του Schwann περιβάλλει περί τους 8 με 10 νευροάξονες, οι οποίοι τοποθετούνται εσωτερικώς πτυχών της κυτταρικής του μεμβράνης. Ως απόρροια δε δύναται να υφίστανται σημεία διακοπής, με την ταχύτητα αγωγής των νευρικών ώσεων να καταγράφεται σαφώς μικρότερη (King, 2014).

2.3.2 Κατηγοριοποίηση νευρικών ινών

Πέραν της διάκρισης των νευρικών ινών σε εμμύελες και αμύελες, επιχειρείται η περαιτέρω ταξινόμηση των εμμύελων νευρικών ινών ανάλογα με την ταχύτητα αγωγιμότητας που παρουσιάζουν, καθώς και ανάλογα με το μέγεθος τους. Η ανωτέρω διάκριση οδήγησε στην κατάταξη των νευρικών ινών σε A, B και C, μεταξύ των οποίων εντοπίζονται βασικές διαφορές σε ιστολογικά και ηλεκτοφυσιολογικά χαρακτηριστικά (Manzano, Giuliano & Nóbrega, 2008; Varga & Mravec, 2015).

Ειδικότερα, στην κατηγορία A κατατάσσονται οι νευρικές ίνες, που παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάμετρο, καθώς επίσης και αυξημένη ταχύτητα αγωγιμότητας, με κυριότερο παράδειγμα μεταξύ αυτών τις εμμύελες κεντρομόλες και φυγόκεντρες σωματικές ίνες. Αντιστοίχως, εντός της κατηγορίας B τίθενται εμμύελες αυτόνομες και προγαγγλιονικές νευρικές ίνες, με την κατηγορία C να αφορά νευρικές ίνες μικρότερης διαμέτρου και με σαφώς χαμηλότερη ταχύτητα αγωγιμότητας, ματαγαγγλιονικές φυγόκεντρες αυτόνομες νευρικές ίνες και αμύελες φυγόκεντρες σπλαγχνικές νευρικές ίνες (Hursh, 1939; Varga & Mravec, 2015).

Μολονότι η διάκριση μεταξύ των νευρικών ινών κατηγορίας A και B παρουσιάζει ιστολογική δυσκολία, η επίτευξη αυτής δύναται να βασισθεί στα διακριτά φυσιολογικά χαρακτηριστικά τους. Συγκεκριμένα, σε αντίθεση με τις νευρικές ίνες κατηγορίας A, οι νευρικές ίνες κατηγορίας B δεν προβάλλουν αρνητικά μεταδυναμικά, με αποτέλεσμα να μην εντοπίζεται περίοδος ευερεθιστικότητας κατόπιν της δημιουργίας ενός δυναμικού πρόκλησης (Hursh, 1939). Επιπροσθέτως, έχει καταγραφεί ότι η περίοδος αιχμής του δυναμικού επί των νευρικών ινών της κατηγορίας B εμφανίζεται ιδιαιτέρως μεγαλύτερη σε σχέση με την αντίστοιχη διάρκεια αιχμής των νευρικών ινών της κατηγορίας A. Η παρουσία δυναμικού με ομαλή μορφή, δίχως την ύπαρξη διαδοχικών αιχμών επί των νευρικών ινών της κατηγορίας B

αποδίδεται στο γεγονός ότι το φάσμα ταχύτητας επί αυτών προβάλλει ομοιόμορφη κατανομή (Manzano, Giuliano & Nóbrega, 2008; Varga & Mravec, 2015).

Σε ό,τι αφορά τις νευρικές ίνες της κατηγορίας C, η διάκριση αυτών στηρίζεται στην απουσία ελύτρου μυελίνης, καθώς η συγκεκριμένη ομάδα νευρικών ινών, σε αντίθεση με τις νευρικές ίνες της κατηγορίας A και B, περιβάλλεται από κύτταρο του Schwann (Hursh, 1939). Ειδικότερα, ένα κύτταρο του Schwann τείνει να περιβάλλει πολλαπλές νευρικές ίνες της κατηγορίας C, συνθήκη η οποία συνιστά καίριο στοιχείο στο πεδίο της διαφοροποίησής τους. Επιπλέον, η συγκεκριμένη κατηγορία νευρικών ινών διακρίνεται με βάση την υψηλή οδό ερεθισμού, τη χαμηλή ταχύτητα αγωγιμότητας, αλλά και την αυξημένη διάρκεια του κύματος αιχμής που παρουσιάζει (Manzano, Giuliano & Nóbrega, 2008; Varga & Mravec, 2015).

Εστιάζοντας στη περαιτέρω διάκριση των νευρικών ινών της κατηγορίας A, το σύνολο αυτών δύναται να ταξινομηθεί σε νευρικές ίνες, που εδράζονται σε δερματικά νεύρα και σε νευρικές ίνες, που εντοπίζονται επί των μυϊκών νεύρων. Στα μυϊκά νεύρα οι νευρικές ίνες της κατηγορίας A διακρίνονται σε φυγόκεντρες και κεντρομόλες, ενώ αντιστοίχως οι κεντρομόλες νευρικές ίνες επί των δερματικών νεύρων παρουσιάζουν, με βάση τις διαφοροποιήσεις στη διάμετρο τους, δύο διακριτές κατανομές (Manzano, Giuliano & Nóbrega, 2008; Varga & Mravec, 2015).

2.3.3 Ενδονεύριο – Περινεύριο – Επινεύριο

Οι νευροάξονες παρουσιάζουν ως περιβλήματα τρία διακριτά στρώματα συνδετικού ιστού, τα οποία από μέσα προς τα έξω συνιστούν το ενδονεύριο, το περινεύριο και το επινεύριο, τα οποία διαφοροποιούνται ως προς τη λειτουργικότητά τους. Οι νευρικές ίνες εμφανίζονται διατεταγμένες σε σειρά ή μια πλησίον της άλλης, με ένα στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού, το ενδονεύριο να περιβάλλει το σύνολο αυτών. Ειδικότερα, σχηματίζονται δεσμίδες νευρικών ινών, όπου στο εσωτερικό κάθε δεσμίδας οι νευρικές ίνες περιβάλλονται από θεμέλια ουσία πολυσακχαριτικής σύστασης, η οποία παρουσιάζει ίνες κολλαγόνου επιμήκως προσανατολισμένες, αλλά και δικτυωτές ίνες μικρότερης διαμέτρου (Reina et al., 2020). Κυρίαρχο στοιχείο επί της ανωτέρω δομής αποτελούν οι ινοβλάστες, σχηματισμοί υπεύθυνοι για τη σύνθεση του κολλαγόνου, ενώ ταυτοχρόνως απαντώνται μικρότερες συγκεντρώσεις μακροφάγων και σιτευτικών

κυττάρων. Ως επινεύριο περιγράφεται το σύνολο των κυττάρων, του κολλαγόνου καθώς και της θεμέλιας ουσίας (Reina et al., 2015).

Στην περίπτωση συγγενών λειτουργικά νευρικών ινών παρατηρείται η οργάνωση αυτών σε δεσμίδες, οι οποίες περιβάλλονται από πολλαπλά στρώματα συνδετικού ιστού, το περινεύριο, το οποίο συνιστά έλυτρο πυκνής και ισχυρής σύστασης, παρουσιάζοντας περισσότερο οργανωμένη δομή σε σύγκριση με το ενδονεύριο, καθώς εμφανίζει εξωτερικό και εσωτερικό τμήμα (De la Motte, Hall & Allt, 1975). Ειδικότερα, το εσωτερικό τμήμα αυτού διαμορφώνεται από αποπεπλατυσμένα κύτταρα, που σχηματίζουν ομόκεντρα πέταλα, με τη βασική μεμβράνη τους να τοποθετείται και προς αμφίπλευρες τις επιφάνειες αυτών. Αν και ο αριθμός των σχηματιζόμενων πετάλων ποικίλει, ο μέγιστος αριθμός τους δε δύναται να υπερβαίνει τα 15. Αντιστοίχως, το εξωτερικό τμήμα συνίσταται από ένα περισσότερο πυκνό στρώμα κολλαγόνων ινών, με τη διάταξη αυτών να παρουσιάζεται επιμήκης (Olsson & Kristensson, 1973). Επιπροσθέτως, σημαντικό χαρακτηριστικό αποτελεί το γεγονός ότι η μεταβολή από τον τύπο κολλαγόνου, που εντοπίζεται επί του περινευρίου στον αντίστοιχο τύπο ινών κολλαγόνου του επινευρίου τελείται απότομα στο σημείο της εξωτερικής περινευρικής μεμβράνης, διαμορφώνοντας με τον τρόπο αυτό ένα σαφές διακριτό σημείο οριοθέτησης μεταξύ των δύο αυτών διαφορετικών περιβλημάτων (Iwanaga et al., 2022; Matejčík, Haviarová & Kuruc, 2024). Επιπλέον, το εσωτερικό τμήμα του περινευρίου αποτελείται αποκλειστικά από επιθηλιακά κύτταρα, με το εξωτερικό του να περιβάλλεται από ινώδη ιστό, μεταπίπτοντας σταδιακά σε συνδετικό ιστό της περιοχής του επινευρίου. Η ανωτέρω συνθήκη συντελεί στη διάκριση μεταξύ των δύο αυτών ανατομικών μονάδων, με τη σημασία αυτής να κρίνεται ως ιδιαίτερος σημαντική σε ό,τι αφορά τη χειρουργική προσέγγιση της περιοχής, δεδομένου ότι καθίσταται εφικτή η τοποθέτηση ραφών επί της περιοχής του περινευρίου δίχως να απαιτείται η ταυτόχρονη διάτρηση των στρωμάτων των επιθηλιακών κυττάρων (Reina et al., 2020; Petrova & Kolos, 2022).

Κύριο γνώρισμα του περινευρίου αποτελεί η αυξημένη μηχανική αντοχή του, η οποία αποδίδεται στην πλούσια σύσταση του σε κολλαγόνο και μεσοθηλιακά κύτταρα. Ο ισχυρός αυτός μεμβρανώδης σχηματισμός εμφανίζει υψηλή αντοχή σε περιπτώσεις αύξησης της πίεσης ενδοδεσμικά, αποτελώντας ένα ιδιαίτερος αποτελεσματικό μέσο προστασίας του περιεχομένου του ενδονευρικού χώρου, γεγονός που συντελεί στην αναγωγή του σε σημαντικό μηχανικό φραγμό σε ό,τι αφορά τους εξωτερικώς

προκαλούμενους τραυματισμούς (Iwanaga et al., 2022). Ο ρόλος του περινευρίου εκτείνεται πέραν της παροχής στήριξης και προστασίας ως περίβλημα των νευροαξόνων, συνιστώντας ένα σημαντικό φραγμό στη διάχυση ιόντων και πρωτεϊνικών μορίων, συντηρώντας με τον τρόπο αυτό τη σύσταση του ειδικού εσωτερικού περιβάλλοντος του ενδονευρίου χώρου, συνθήκη άκρως σημαντική σε ό,τι αφορά τη διατήρηση της λειτουργικότητας των νευρικών ινών (Geuna et al., 2009; Stewart, 2003). Η απομόνωση της περιοχής του περινευρίου από την αντίστοιχη του ενδονευρίου δε χαρακτηρίζεται ως απόλυτη, δεδομένου ότι εντοπίζεται κατάδυση του περινευρίου εντός της περιοχής του ενδονευρίου, περικλείοντας τα αγγεία και καταλήγοντας στην τελική κινητική πλάκα. Πρόκειται για σημείο το οποίο λειτουργεί ως δίοδος ουσιών, τη διέλευση των οποίων παρεμποδίζει σε έτερη περίπτωση η παρουσία του περινευρικού φραγμού (Iwanaga et al., 2022; Matejčík, Haviarová & Kuruc, 2024).

Η λειτουργία του περινευρίου ως σημείο φραγμού στη διαδικασία της εισόδου ουσιών εντός της περιοχής του ενδονευρίου αποτελεί βασικό γνώρισμα αυτού, ενώ συγχρόνως παρεμποδίζει ομοίως την έξοδο ουσιών από αυτή. Καταγράφεται επομένως μια αμφίδρομη λειτουργία του ανωτέρω φραγμού διάχυσης, η οποία αποδίδεται κατά κύριο λόγο στην παρουσία των κυττάρων της εσωτερικής επιφάνειας του περινευρίου. Τα συγκεκριμένα κύτταρα διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο ως μηχανικός φραγμός, χάρη στις υφιστάμενες μεταξύ τους συνδέσεις, ενώ ομοίως λειτουργούν ως μεταβολικός φραγμός (Reina et al., 2020; Petrova & Kolos, 2022).

Αξιοσημείωτη εντοπίζεται η αντοχή του περινευρικού φραγμού έναντι συνθηκών ισχαιμίας. Η ανωτέρω συνθήκη κρίνεται ως ιδιάζουσας σημασίας, δεδομένου ότι σε καταστάσεις ισχαιμίας αυξάνεται χρονικά νωρίς η διαπερατότητα των επινευρικών κυττάρων, με τον περινευρικό φραγμό να λειτουργεί ως μέσο προστασίας του ενδονευρίου και των νευρικών ινών από το υφιστάμενο οίδημα. Δεν αποκλείεται όμως η διατήρηση του περινευρικού φραγμού να αποτελέσει βασικό πρόβλημα, ιδίως σε περιπτώσεις παρατεταμένης ισχαιμίας, συνθήκη η οποία επιφέρει την αύξηση της διαπερατότητας των ενδονευρικών τριχοειδών (Iwanaga et al., 2022). Κυρίαρχο αίτιο αποτελεί η αμφίδρομη λειτουργικότητα του περινευρικού φραγμού, η οποία οδηγεί στην αδυναμία επιτυχούς παροχέτευσης του προκαλούμενου ενδονευρικού οιδήματος. Η ανωτέρω κατάσταση επιφέρει την πρόκληση «ενδονευρικού συνδρόμου διαμερίσματος», διαταραχής η οποία δύναται να προκαλέσει τη διήθηση του

ενδονευρίου από ινοβλάστες, συντελώντας στο σχηματισμό τελικώς ουλής. Η ικανότητα διαπερατότητας του περινευρικού φραγμού είναι εφικτό να αυξηθεί έπειτα από την χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων τοπικού αναισθητικού (Reina et al., 2020; Matejčík, Haviarová & Kuruc, 2024).

Το επινεύριο συνίσταται από ίνες κολλαγόνου, λιπώδη ιστό και ελαστικές ίνες, εντός του οποίου εντοπίζονται οι νευρικές δεσμίδες, αποτελώντας το έξωθεν περίβλημα του περιφερικού νεύρου, με τα αγγεία αυτού να σχηματίζουν ενδονευρικές αναστομώσεις, διαπερνώντας την περιοχή του επινεύριου. Συνίσταται από δύο διακριτές στιβάδες, εκ των οποίων η μια υφίσταται εσωτερικά, στο ενδιάμεσο των νευρικών δεσμίδων, με την έτερη εξωτερική στιβάδα να περιβάλλει ολοκληρωτικά το νευρικό στέλεχος. Στην πράξη αποτελεί ένα αυξημένης χαλαρότητας στρώμα συνδετικού ιστού, που παρεμβάλλεται ανάμεσα, αλλά και περιμετρικά των νευρικών δεσμίδων, συμβάλλοντας στην προστασία αυτών από μηχανικώς προκαλούμενους εξωτερικούς τραυματισμούς, αλλά και από την πρόκληση βλαβών κατά τις κινήσεις. Βασικό γνώρισμα του επινεύριου αποτελεί το ανεπτυγμένο αγγειακό του δίκτυο με τα πολυάριθμα αγγειακά κανάλια, μέσω των οποίων τροφοδοτείται το ενδονευρικό τριχοειδικό πλέγμα (Reina et al., 2019). Χαρακτηριστικό, επίσης, αποτελεί το αυξημένο πάχος του επινεύριου πλησίον της περιοχής των αρθρώσεων, συνιστώντας ουσιαστικά το 75% της επιφάνειας του νεύρου σε εγκάρσια τομή. Το ιδιαίτερο αυτό γνώρισμα αποδίδεται στον κυρίαρχο ρόλο του σε ό,τι αφορά την παροχή προστασίας έναντι της τριβής και των συμπιεστικών βλαβών, αλλά και στη διευκόλυνση της ολίσθησης κατά την τέλεση των κινήσεων. Εντοπίζεται μια αυξημένη ποικιλότητα σε ό,τι αφορά το πάχος του επινεύριου, με βασικό γνώρισμα όμως αυτού την αυξημένη ανθεκτικότητα ιδίως σε περιοχές πλησίον των αρθρώσεων, όπου καταγράφονται αυξημένες δυνάμεις έλξης και κάμψης (Battista & Lusskin, 1986).

2.3.4 Αιματονευρικός φραγμός

Ο αιματονευρικός φραγμός κατέχει ένα κυρίαρχο ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης μεταξύ των νευροαξόνων, των κυττάρων του Schwann, αλλά και των έτερων κυτταρικών σχηματισμών ενός περιφερικού νεύρου. Δύναται να θεωρηθεί ως η επέκταση εντός του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, με βασική λειτουργία του την προστασία των νευροαξόνων από την επαφή

τους με το πλάσμα του περιφερικού αίματος. Συνίσταται από την παρουσία εφαιπόμενων συνδέσεων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων του ενδονευρίου και των κυτταρικών σχηματισμών της ενδότερης στιβάδας του περινευρίου. Τα όρια αυτού διαμορφώνονται από το περινεύριο, μέσω του οποίου επιτυγχάνεται η απομόνωση του ενδονευρίου από τον εξωκυτταρικό χώρο (Poduslo & Curran, 1996; Ubogu, 2013).

Το περινεύριο συνιστά στην πράξη την προέκταση της αραχνοειδούς μήνιγγας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, περιβάλλοντας τις νευρικές δεσμίδες που προέρχονται εκ των νωτιαίων νEURων και των αντίστοιχων εγκεφαλικών συζυγιών, εκτεινόμενα έως τα κύτταρα- στόχους. Σημειώνεται ότι τα ενδονευρικά τριχοειδή αγγεία, τα οποία διαδραματίζουν ένα κυρίαρχο ρόλο σε ό,τι αφορά τη διασφάλιση της ομοιόστασης της περιοχής του ενδονευρίου, παρουσιάζουν ομοιότητες τόσο σε δομικό όσο και σε λειτουργικό επίπεδο με τα αντίστοιχα τριχοειδή αγγεία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, συνιστώντας ένα επιτυχή φραγμό στη διέλευση ποικίλων μακρομοριακών ουσιών (Maggi, Lowe & Mackinnon, 2003; Saffari et al., 2020).

Τα υφιστάμενα ενδοθηλιακά κύτταρα στα τριχοειδή αγγεία του ενδονευρίου παρουσιάζουν χαρακτηριστική διάταξη το ένα παραπλεύρως του άλλου, με ισχυρή διασύνδεση μεταξύ τους, η οποία προσομοιάζει με τις αντίστοιχες ισχυρές συνδέσεις των κυττάρων του περινευρίου (Ubogu, 2013). Το περινεύριο λειτουργεί ως ένας αρχικός φραγμός επί της διάχυσης των ουσιών, αποβλέποντας στη διατήρηση σε ιδανικές συνθήκες του περιβάλλοντος περιμετρικά των νευροαξόνων εντός των δεσμίδων, τόσο σε ό,τι αφορά τις ωσμωτικές όσο και τις ηλεκτρολυτικές ιδιότητες αυτού. Ο αιματονευρικός φραγμός ενισχύεται χάρη στην μειωμένη διαπερατότητα, που χαρακτηρίζει τα ενδονευρικά τριχοειδή αγγεία. Ποικίλες χημικές ουσίες, αλλά και μακρομοριακές ενώσεις, που μετακινούνται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και οι οποίες διαπερνούν δίχως να απαντούν δυσκολία διαμέσω του ενδοθηλίου των αγγείων του επινευρίου, τελικώς δεν κατορθώνουν να διαπεράσουν το φραγμό των ενδονευρικών τριχοειδών περινευρίου (Poduslo & Curran, 1996; Powell & Myers, 1989). Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο αιματονευρικός φραγμός παρουσιάζει διαπερατότητα έναντι απλών μοριακών ενώσεων, όπως είναι τα απλά σάκχαρα, εμποδίζοντας κατά κύριο λόγο τη διάχυση ουσιών, που δύναται να επιφέρουν αποκλεισμό των υφιστάμενων νευρικών συνάψεων (Allt & Lawrenson, 2000). Όπως είναι αντιληπτό, ο αιματονευρικός φραγμός σε συνεργασία με τον περινευρικό φραγμό διαδραματίζουν ένα καίριο ρόλο στη διατήρηση του περιβάλλοντος του ενδονευρίου,

με τη διαταραχή αυτού να επηρεάζει αισθητά την προστασία του ενδονευρικού περιβάλλοντος, αποκαλύπτοντας τη σημασία πιθανής βλάβης του φραγμού στη διασφάλιση της ομοιόστασης (Maggi, Lowe & Mackinnon, 2003; Saffari et al., 2020).

Βλάβη του αιματονευρικού φραγμού είναι δυνατό να προκληθεί λόγω της επίδρασης ακτινοβολιών, αλλά και εξαιτίας ανωμαλιών του μεταβολισμού, που οδηγούν σε διαταραχή της ισορροπίας των ιόντων. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι κατόπιν τραυματισμού της περιοχής, συνθήκη η οποία συντελεί στην πυροδότηση φλεγμονώδους αντίδρασης, καταγράφεται μια σαφής αύξηση της διαπερατότητας των ενδονευρικών τριχοειδών αγγείων, η οποία συντελεί στην πρόκληση ενδονευρικού οιδήματος, καθιστώντας το νεύρο διαπερατό έναντι ποικίλων επιβλαβών παραγόντων, με την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων να συντελεί στη διάχυση πρωτεϊνικών μορίων επί του μεσοκυτταρικού χώρου. Σε περίπτωση χρόνιας παρουσίας οιδηματώδους αντίδρασης επί της περιοχής, έπεται η εξέλιξη αυτής σε ενδονευρική ίνωση (Poduslo & Curran, 1996; Ubogu, 2020).

Ο αιματονευρικός φραγμός παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα ευαισθησίας έναντι των μηχανικών τραυματισμών, αλλά και της ισχαιμίας, καθώς λόγω της απουσίας λεμφαγγείων στο ενδονεύριο δεν είναι εφικτή η παροχέτευση του οιδήματος. Ως απόρροια τελούνται σοβαρές ισχαιμικές αλλοιώσεις των νευρικών ινών, με ακόλουθο το σχηματισμό ουλώδους ιστού λόγω της διήθησης του ενδονεύριου από ινοβλάστες περινεύριου (Powell & Myers, 1989; Allt & Lawrenson, 2000).

Ιδιαίτερος ευπαθής έναντι ακόμη και χαμηλής σοβαρότητας τραυματισμών παρουσιάζονται τα κύτταρα του επινευρίου, με την πρόκληση βλάβης επί αυτών να επιφέρει την ταχεία απόκρισή τους μέσω της αύξησης της διαπερατότητάς τους και την ακόλουθη δημιουργία οιδήματος. Η εισροή του οιδήματος στην περιοχή του ενδονεύριου ανακόπτεται χάρη στη λειτουργία του περινευρικού φραγμού (Ubogu, 2013; Saffari et al., 2020). Αντιστοίχως, τραυματισμοί αυξημένης σοβαρότητας δύναται να επιφέρουν την αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων του ενδονεύριου, η οποία αποδίδεται είτε στην άμεση πρόκληση βλάβης των αγγειακών κυττάρων είτε στην απελευθέρωση συγκεντρώσεων ισταμίνης και την ακόλουθη εισροή πρωτεϊνικών μορίων στην περιοχή του ενδονεύριου. Είναι αντιληπτό ότι λόγω της αυξημένης ανθεκτικότητας του περινευρικού φραγμού έναντι των μηχανικών τραυματισμών, αλλά και της ισχαιμίας, σε συνδυασμό με την απουσία από το ενδονεύριο αντίστοιχων λεμφαγγείων, η δυνατότητα αποχέτευσης του

δημιουργούμενου οιδήματος κρίνεται αδύνατη (Weerasuriya & Mizisin, 2011; Qaffas et al., 2023). Ως συνέπεια η εδραίωση του «ενδονευρικού συνδρόμου διαμερίσματος» συνεπάγεται την πρόκληση σοβαρών ισχαιμικών αλλοιώσεων επί των νευρικών ινών, επιφέροντας τελικώς τη διήθηση της περιοχής του ενδονευρίου από κύτταρα ινοβλαστών και τη δημιουργία ουλώδους σχηματισμού (Maggi, Lowe & Mackinnon, 2003; Saffari et al., 2020).

2.3.5 Αγγειακό δίκτυο περιφερικών νεύρων

Βασική παράμετρος στη διατήρηση της απρόσκοπτης λειτουργικότητας των νευρικών ινών αποτελεί η διασφάλιση της συνεχούς και επαρκούς οξυγόνωσής τους, με τον κίνδυνο της ισχαιμίας να παρουσιάζεται έντονος. Προκειμένου, επομένως, να αποφευχθεί η ανεπαρκής παροχή οξυγόνου, η αγγείωση των περιφερικών νεύρων τελείται μέσω ενός δυναμικού αγγειακού δικτύου υψηλής διασύνδεσης και επικοινωνίας, με ένα σύνολο μικρής ή μεγαλύτερης διαμέτρου τροφοφόρων αγγειακών στελεχών να διατρέχουν το σύνολο της διαδρομής αυτών, πέραν της περιοχής του στελέχους, σημείο το οποίο στερείται αιμάτωσης (Adams, 1943; Sunderland, 1945).

Η ομαλή αγγείωση των περιφερικών νεύρων βασίζεται στην παρουσία δύο λειτουργικώς ανεξάρτητων και ταυτοχρόνως αλληλοσυνδεόμενων αγγειακών συστημάτων, του εξωγενούς και του ενδογενούς συστήματος. Σε ό,τι αφορά το εξωγενές αγγειακό σύστημα η λειτουργία αυτού βασίζεται σε ένα σύνολο τμηματικά διατεταγμένων αγγείων πολλαπλών μεγεθών, προερχόμενων από μεγάλες αρτηρίες και φλέβες της πλησίον περιοχής, αλλά και περιοριστικά αγγεία. Κατά τη διασύνδεση αυτών των τροφοφόρων αγγείων επί του επινευρίου τελείται η διακλάδωση αυτών σε κατιόντες και ανιόντες κλάδους, αποτελώντας ουσιαστικά την αφετηρία του ενδογενούς αγγειακού συστήματος (Smith, 1966). Το ενδογενές σύστημα αποτελεί αγγειακό δίκτυο εκτεταμένων αναστομώσεων αρτηριδίων και φλεβιδίων, πορεύομενων εντός του επινευρίου σε επιμήκη διάταξη, συμβάλλοντας στην ικανότητα αυτού σε ό,τι αφορά την αναδιανομή των παρεχόμενων ποσοτήτων αίματος σύμφωνα με τις προβαλλόμενες απαιτήσεις. Αντίστοιχης μορφής και λειτουργικότητας αγγειακό σύστημα εντοπίζεται στο περινεύριο, όπου καταγράφεται η παρουσία πολλαπλών επιμηκών αγγείων, που σχηματίζουν αυξημένο αριθμό αναστομώσεων μεταξύ τους,

αλλά και με το δίκτυο τριχοειδών αγγείων του ενδονευρίου (Sunderland, 1945; Durward, 1948).

Κυρίαρχη συνθήκη συνιστά η διασφάλιση δυναμικής ισορροπίας μεταξύ των δύο αγγειακών συστημάτων, καθώς διαταραχές που καταγράφονται στο ένα τείνουν να αντισταθμίζονται από το άλλο. Τα αγγεία του εξωγενούς συστήματος παρέχουν τροφοφόρους κλάδους, που ακολούθως διανέμονται επί του συνόλου των στρωμάτων του επινευρίου, αλλά και μεταξύ των δεσμίδων. Στη συνέχεια τελείται η αναστόμωση αυτών με αγγεία του περινευρίου, με την επιμήκη κατανομή τους δια μέσου των διαφόρων στρωμάτων, διαγράφοντας μια χαρακτηριστικής μορφής λοξόδρομη πορεία προτού τελικώς να πραγματοποιηθεί η κατάδυση αυτών εντός του ενδονευρίου (Sunderland, 1945; Saffari et al., 2020). Η παρουσία της ανωτέρω διέλευσης των αγγείων δια μέσου της εσωτερικής περινευρικής μεμβράνης συνιστά μια μορφή μηχανισμού βαλβίδων, με δεδομένο ότι με την αύξηση της πίεσης που τελείται εντός των νευρικών δεσμίδων, η ροή του αίματος σταματά. Επιπροσθέτως, η διασφάλιση της αιμάτωσης υπό οποιασδήποτε δυνατής προκαλούμενης μεταβολής επιτυγχάνεται μέσω της παρουσίας ενδονευρικών τριχοειδών αγγείων επιμήκως προσανατολισμένων, μέσω των οποίων διαμορφώνονται βρόγχοι που αντιστοιχούν σε αναστομώσεις διακριτών δικτύων (Manzano, Giuliano & Nóbrega, 2008; Varga & Mravec, 2015).

Αναλόγως της θέσης των αρτηριών, η έκφυση αυτών τελείται μέσω δερματικών ή μυϊκών κλάδων. Τα αρτηρίδια τείνουν να διαχωρίζονται σε κλάδους τόσο πλησίον του νεύρου, όσο και σε περιοχή εντός του επινευρίου, οι οποίοι αναστομώνονται εντός αυτού με τους παρακείμενους κλάδους γειτονικών αρτηριδίων. Το σχηματιζόμενο αρτηριακό δίκτυο παρουσιάζει μια ιδιαίτερη σπειροειδή πορεία, εκ της οποίας εκφύονται κλάδοι μικρότερης διαμέτρου, που εισέρχονται εντός του περινευρίου, διαμορφώνοντας ένα πλέγμα και διασφαλίζοντας την αιμάτωση εντός του ενδονευρίου μέσω λεπτότερων τριχοειδών αγγείων (Smith, 1966). Μετατριχοειδή φλεβίδια ξεκινούν από το σημείο αυτό, αναστομώνονται και καταλήγουν σε μεγαλύτερης διαμέτρου φλεβίδια, ακολουθώντας την πορεία των αντίστοιχων αρτηριδίων (Adams, 1943).

Κύρια πηγή αιμάτωσης των νεύρων αποτελούν οι τροφοφόρες αρτηρίες, με τις δορυφόρες (συνοδούς) αρτηρίες να αποσκοπούν στην παροχή αγγειακών κλάδων στους γειτονικούς ιστούς ή και στο συνοδό νεύρο. Η νεύρωση αυτών τελείται μέσω συμπαθητικής μοίρας, προερχόμενης από το αρχικό μητρικό κύτταρο (Durward, 1948).

Οι περιφερικές νευρικές ίνες δύνανται να ταξινομηθούν σε 3 διακριτές κατηγορίες αναλόγως του τρόπου αιμάτωσης αυτών, στους τύπους I, II και III. Ειδικότερα, σε ό,τι αφορά τον τύπο I, η αιμάτωση του νεύρου τελείται μέσω μυϊκών ή περιτονιακών διατιτρώντων κλάδων, απουσία κύριου αρτηριακού κλάδου. Πρόκειται για αγγεία, τα οποία εισέρχονται εντός του νεύρου απευθείας, δίχως να διατρέχουν κατά μήκος τη διαδρομή αυτού. Η μικρή διάμετρος των συγκεκριμένων αγγείων, η οποία καταγράφεται μικρότερη των 0,8 mm, συντελεί στο χαρακτηρισμό τους ως μη κατάλληλων σε ό,τι αφορά την υλοποίηση αναστομών μικροχειρουργικής. Σε αντίθεση με τον τύπο I των νευρικών ινών, στον τύπο II εντοπίζεται η παρουσία ενός κύριου αρτηριακού κλάδου, ο οποίος διατρέχει σχεδόν όλο το μήκος της διαδρομής του νεύρου, με τον τύπο III να παρουσιάζει πολλαπλούς αρτηριακούς κλάδους, με τα αγγεία αυτά ακολούθως να διατρέχουν επί του χαλαρού παρανευρίου, διασφαλίζοντας αυξημένη κινητικότητα μεταξύ αυτών (Manzano, Giuliano & Nóbrega, 2008; Saffari et al., 2020).

Όπως έχει τονισθεί, το αγγειακό δίκτυο των περιφερικών νεύρων κατέχει ένα καίριο ρόλο σε ό,τι αφορά τη δυνατότητα διατήρησης της ομοιόστασης του νεύρου, υπό καταστάσεων που αφορούν την πρόκληση συνθηκών συμπίεσης, εξελκυσμού, διατομής και χρόνιου συνεχούς ερεθισμού (Adams, 1943; Varga & Mravec, 2015). Κατά τη διενέργεια χειρουργικών προσεγγίσεων αναδύεται ο κίνδυνος της διαταραχής της συνέχειας του αγγειακού δικτύου, δεδομένο ότι η αποκατάσταση των βλαβών επί των περιφερικών νεύρων τελείται μέσω της διενέργειας περινευρικών συρραφών και της αξιοποίησης διαδεσμικών νευρικών μοσχευμάτων. Πρόκειται για τεχνικές οι οποίες προϋποθέτουν την παρασκευή ενδονευρικά των νευρικών δεσμίδων και επομένως επιφέρουν την έγερση του κινδύνου επιρροής της συνέχειας του αγγειακού δικτύου, συνθήκη η οποία οφείλει να συνεκτιμάται κατά την υλοποίηση των προτεινόμενων χειρουργικών πράξεων (Manzano, Giuliano & Nóbrega, 2008; Saffari et al., 2020).

2.4 Κακώσεις περιφερικών νεύρων

Η πρόκληση κακώσεων επί των περιφερικών νεύρων δύναται να αποδοθεί σε ένα σύνολο παραγόντων, μηχανικών, χημικών, θερμικών ή και ισχαιμικών. Ως συνηθέστερα αίτια αναφέρεται η σύνθλιψη και η ισχαιμία, με ιδιαιτέρως σπάνια την ακτινοβολία, την ηλεκτροπληξία, τη θερμότητα και τους κραδασμούς (LaBanc, 1992; Gaivoronsky et al., 2024). Κάκωση ενός νεύρου δεν αποκλείεται να έχει ως συνέπεια την πρόκληση πλήρους παράλυσης των αντίστοιχων μυϊκών ομάδων, οι οποίες νευρώνονται εξ αυτού, συντελώντας στην έκπτωση των επιπέδων κινητικότητας και την απομείωση της λειτουργικότητας του ατόμου. Αντιστοίχως, πλήρης απώλεια του συνόλου της αισθητικότητας στην περιοχή επί της οποίας κατανέμεται το νεύρο δύναται να καταγραφεί κατόπιν τραυματισμού του (Maggi, Lowe & Mackinnon, 2003; Zuniga & Radwan, 2013). Αν και παρατηρείται ο περιορισμός της αυτόνομης ζώνης κατανομής του νεύρου κατά το διάστημα των πρώτων ημερών ή και εβδομάδων της μετατραυματικής περιόδου, η μείωση της περιοχής που παρουσιάζει απώλεια αισθητικότητας εσφαλμένα αποδίδεται σε μια πιθανή ενεργοποίηση αναγεννητικής διαδικασίας του τραυματισμένου νεύρου. Αντιθέτως, οφείλεται στη διαδικασία ανάπτυξης και ενίσχυσης της λειτουργικότητας αναστομωτικών κλάδων παρακείμενων νεύρων (Stoll & Müller, 1999; Goubier & Teboul, 2015). Η πρόγνωση της εξέλιξης της προκαλούμενης έπειτα από τραυματισμό ενός περιφερικού νεύρου βλάβης καθορίζεται από το είδος αυτής, την περιοχή της βλάβης, αλλά και από την φυσική κατάσταση και την ηλικία του τραυματία. Το τελικό αποτέλεσμα σε ό,τι αφορά την ανάκτηση της λειτουργικότητας επηρεάζεται ομοίως από την πιθανή συνύπαρξη έτερων κακώσεων, αλλά και από την παρουσία ταυτοχρόνως αγγειακών βλαβών, δεδομένου ότι στο πλαίσιο της επιτυχούς ανάπλασης του τραυματισμένου νεύρου καίρια αναδεικνύεται η διατήρηση της επαρκούς αιμάτωσης αυτού (Maggi, Lowe & Mackinnon, 2003; Qaffas et al., 2023).

2.4.1 Ταξινόμηση βλαβών των περιφερικών νεύρων

Η κατηγοριοποίηση των βλαβών των περιφερικών νεύρων επιχειρείται κατά κύριο λόγο βασιζόμενη σε δομικές και λειτουργικές μεταβολές, που εντοπίζονται στις νευρικές ίνες. Σύμφωνα με την κλασσική μέθοδο ταξινόμησης κατά Seddon υφίστανται 3 διακριτές διαβαθμίσεις/ στάδια των κακώσεων των περιφερικών νεύρων, η

νευροαπραξία, η αξονότμηση και η νευρότμηση. Αν και οι τραυματισμοί των περιφερικών νEURΩΝ, οι οποίοι απαντώνται συνηθέστερα στην κλινική πράξη παρουσιάζουν γνωρίσματα που δεν αποδίδονται ευκρινώς σε μια και μόνη κατηγορία, προβάλλοντας ένα μικτό χαρακτήρα και υποστηρίζοντας την αναγκαιότητα μιας περισσότερο λεπτομερούς ταξινόμησης, η προτεινόμενη από τον Seddon λειτουργική ταξινόμηση των νευρικών βλαβών παραμένει μια ισχυρή βάση στο πλαίσιο αποσαφήνισης των κακώσεων των περιφερικών νEURΩΝ (Seddon, 1942; Gaivoronsky et al., 2024).

Ειδικότερα, η νευραπραξία αποτελεί κατάσταση τοπικής διακοπής αγωγιμότητας, η οποία αντιστοιχεί σε οξεία τοπική απομυελίνωση, όπως καταγράφεται κατόπιν συμπίεσης του νEURΟΥ. Κατά την νευραπραξία, η συνέχεια του νευροαξόνα διατηρείται, οπότε δεν καταγράφεται περιφερική εκφύλιση του νEURΟΥ. Ομοίως διατηρείται η ικανότητα διέγερσης του νEURΟΥ περιφερικά της περιοχής της βλάβης (Maggi, Lowe & Mackinnon, 2003; Goubier & Teboul, 2015). Μολονότι παρατηρείται συνήθως η πρόκληση πλήρους κινητικής παράλυσης, συγχρόνως εντοπίζεται η διατήρηση ενός επιπέδου αισθητικότητας, αλλά και της συμπαθητικής λειτουργικότητας, χάρη στην παρουσία, αν και μικρών επιπέδων, λειτουργικότητας των αισθητικών και συμπαθητικών νευρώνων. Το ανωτέρω γεγονός πιθανώς αποδίδεται στη διαφοροποίηση των επιπέδων ευαισθησίας έναντι της συμπίεσης, τα οποία εξαρτώνται κυρίως από το πάχος της νευρικής ίνας που υπέστη τη βλάβη (Chhabra et al., 2014; Seddighi et al., 2016). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι μολονότι αφορά κινητική παράλυση, δεν καταγράφεται σημαντική εξάντληση των σχετιζόμενων μυϊκών ομάδων. Η αποκατάσταση της νευραπραξίας τελείται μέσω της αναπλήρωσης του τοπικά εντοπιζόμενου ελλείμματος μυελίνης, με την αντίστοιχη επάνοδο των επιπέδων ευερεθιστικότητας και αγωγιμότητας των νευρικών ινών που εντοπίζονται στο σημείο που υπέστη τη βλάβη. Πρόκειται για διαδικασία επούλωσης, η διάρκεια της οποίας δεν αποκλείεται να ανέλθει σε εβδομάδες ή και μήνες (Maggi, Lowe & Mackinnon, 2003; Hart, 2021).

Η αξονότμηση συνιστά την ακόλουθη βαθμίδα νευρικής βλάβης, με βάση την ταξινόμηση κατά Seddon, κατά την οποία καταγράφεται απώλεια της ανατομικής συνέχειας των νευροαξόνων που έχουν υποστεί βλάβη, με ταυτόχρονη τη διατήρηση τόσο της δομής, όσο και της συνέχειας των ενδονευρικά παρακείμενων σωλήνων (LaBanc, 1992). Ο συγκεκριμένος τύπος κάκωσης επέρχεται κατόπιν αρκετά

αυξημένης σοβαρότητας γεγονότων σύνθλιψης, θλάσης, διάτασης ή απόσπασης, αρκετά υψηλής ισχύος, τα οποία και επιφέρουν τη διακοπή της συνέχειας των νευροαξόνων, συνοδευόμενα από την παρουσία Βαλλεριανής εκφύλισης στην περιοχή περιφερικά της προκαλούμενης βλάβης (Goubier & Teboul, 2015; Seddighi et al., 2016). Το χρονικό διάστημα, που απαιτείται για την αποκατάσταση της βλάβης, καθορίζεται με βάση το χρόνο που θα χρειασθεί προκειμένου να επιτευχθεί η αναγέννηση των νευροαξόνων και η τελική προώθησή τους επί της περιοχής των αντίστοιχων κυττάρων- στόχων, προκειμένου να τελεσθεί η επανεύρωση αυτών (Maggi, Lowe & Mackinnon, 2003). Παράγοντες όπως είναι το επίπεδο της τελούμενης κάκωσης, αλλά και η φυσική κατάσταση και η ηλικία του ασθενή δύναται να επηρεάσουν το χρονικό διάστημα που απαιτεί η ολοκλήρωση της αποκατάστασης. Δεδομένου του γεγονότος ότι οι ενδονευρικοί σωλήνες παραμένουν ακέραιοι, διατηρώντας την ικανότητα καθοδήγησης των υπό αναγέννηση νευροαξόνων, η πρόγνωση της εξέλιξης της διαδικασίας αποκατάστασης καταγράφεται άκρως ενθαρρυντική. Δεν αποκλείεται όμως να εντοπισθεί η παρουσία μη αναστρέψιμων βλαβών του μυϊκού ιστού, κατά το χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται μέχρι να επιτευχθεί η ολοκλήρωση της διαδικασίας επανεύρωσης (Evans, 2001; Chhabra et al., 2014).

Στην τρίτη κατηγορία ταξινόμησης κατά Seddon, τη νευρότμηση, κατατάσσονται κακώσεις κατά τις οποίες τελείται διακοπή της συνέχειας του επινευρίου, του περινευρίου, καθώς επίσης και των ενδονευρικών σωλήνων, ουσιαστικά του συνόλου των δομών του νεύρου. Πρόκειται για κατηγορία βλάβης η οποία επέρχεται έπειτα από την πλήρη διατομή του νεύρου ή αντιστοίχως κατόπιν παρεμβολής ουλώδους ιστού με την ακόλουθη δημιουργία νευρώματος (Campbell, 2008; Goubier & Teboul, 2015). Κατά την ανωτέρω συνθήκη, η αυθόρμητη αποκατάσταση και επομένως η επιτυχής επανάκαμψη της λειτουργικότητας κρίνεται ως αδύνατη, συνθήκη που εγείρει την αναγκαιότητα υλοποίησης κατάλληλων χειρουργικών προσεγγίσεων αποκατάστασης (Hart, 2021). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι ακόμη και κατόπιν της διενέργειας χειρουργικής αποκατάστασης μέσω συρραφής, καταγράφεται ένα αυξημένο ποσοστό νευροαξόνων, που αποτυγχάνουν την προσέγγιση του περιφερικού τμήματος, ενώ εξίσου αυξημένο ποσοστό αυτών που επιτυγχάνουν την ανωτέρω προσέγγιση, αδυνατούν να εντοπίσουν τα κατάλληλα κύτταρα του Schwann ή να καταλήξουν εγκαίρως στα επιθυμητά όργανα στόχους, με

εξίσου υψηλή την πιθανότητα παρουσίας ατελούς επαναμυέλωσης. Μολονότι τα επίπεδα της τελικής λειτουργικότητας δύναται να κριθούν ως επαρκή, σε καμία περίπτωση δεν είναι εφικτή η απόλυτη αποκατάστασή τους στα πρότερα φυσιολογικά επίπεδα (Madura, 2012; Gaivoronsky et al., 2024).

Δεδομένου ότι κατά την κλινική πράξη, οι εντοπιζόμενοι τραυματισμοί των περιφερικών νεύρων που απαντώνται αφορούν κακώσεις μικτού χαρακτήρα, οι οποίες δε δύναται να ενταχθούν αποκλειστικά σε μια εκ των ανωτέρω κατηγοριών, όπως αυτές διαμορφώνονται σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Seddon, επιχειρήθηκε μια περισσότερο λεπτομερής διάκριση αυτών με βάση την προσέγγιση του Sunderland. Ειδικότερα, ο Sunderland βασιζόμενος στην αντίληψη ότι οι τελούμενοι τραυματισμοί ενέχουν άκρως μεταβλητές προγνώσεις, επιχείρησε τη διαίρεση της ταξινόμησης κατά Seddon σε επιπρόσθετους τύπους, σύμφωνα με τις επιμέρους παθολογοανατομικές μεταβολές των επιμέρους δομικών συστατικών του περιφερικού νεύρου (Sunderland, 1990; Goubier & Teboul, 2015). Συγκεκριμένα, ο τύπος 1 κατά Sunderland (κάκωση 1^{ου} βαθμού) χαρακτηρίζεται ως ισοδύναμος της νευραπραξίας. Η έκπτωση των επιπέδων κινητικότητας παρουσιάζεται περισσότερο έκδηλη έναντι της αντίστοιχης απομείωσης των επιπέδων της αισθητικότητας, με αυξημένη τη συχνότητα επιρροής κατά κύριο λόγο της ιδιοδεκτικότητας, της αφής, της θερμότητας και της αίσθησης του πόνου. Σε περίπτωση έντονης επιρροής των αισθητικών ινών, η παρουσία παραισθησιών δύναται να εμμένει για χρονικό διάστημα αρκετών ημερών (Campbell, 2008; Seddighi et al., 2016). Σε περίπτωση που δεν επηρεαστούν οι αισθητικές ίνες, παρατηρείται η άμεση επάνοδος της συμπαθητικής λειτουργίας, με την αίσθηση του πόνου και της θερμότητας να επανέρχονται άμεσα, ενώ η αποκατάσταση της ιδιοδεκτικότητας και της κινητικής λειτουργικότητας καθυστερεί περισσότερο. Η επαναφορά της κινητικότητας τελείται τόσο περιφερικά, όσο και κεντρικά του σημείου της βλάβης, συνθήκη που δε παρατηρείται σε περίπτωση Βαλλεριανής εκφύλισης (Maggi, Lowe & Mackinnon, 2003; Scholz et al., 2009).

Σε ό,τι αφορά την αξιόνотμηση κατά Seddon διαιρέθηκε σε 3 επιμέρους κατηγορίες, οι οποίες διαμορφώνονται αναλόγως του επιπέδου προσβολής του συνδετικού ιστού του νεύρου. Αν και απώλεια της συνέχειας του νευροάξονα εντοπίζεται στο σύνολο των 3 βαθμών της νευρικής βλάβης, στην κάκωση 2^{ου} βαθμού κατά Sunderland (βλάβη τύπου 2) χαρακτηριστικό σημείο αποτελεί η διατήρηση ακέραιου του ενδονευρίου, του περινευρίου και του επινευρίου (Maggi, Lowe &

Mackinnon, 2003; Campbell, 2008). Η ρήξη του νευροάξονα συνοδεύεται από Βαλλεριανή εκφύλιση σε σημείο περιφερικά της βλάβης, καθώς και κεντρικά, εκτεινόμενη σε μια ή περισσότερες περισφίξεις του Ranvier. Παρατηρείται πλήρης απώλεια της αισθητικότητας, της κινητικότητας και της συμπαθητικής λειτουργίας, με την επανεύρωση να επιτυγχάνει την αποκατάσταση της κάκωσης προοδευτικά, δίχως να απαιτηθεί η υλοποίηση χειρουργικής προσέγγισης αποκατάστασης (Zuniga & Radwan, 2013; Gaivoronsky et al., 2024).

Στην κάκωση 3^{ου} βαθμού κατά Sunderland (βλάβη τύπου 3) παρατηρείται απώλεια της συνέχειας στο ενδονεύριο, με το έλυτρο του περινεύριου να παραμένει ακέραιο (Sunderland, 1990). Η υφιστάμενη αποδιοργάνωση αποδίδεται ως απόρροια της διάσπασης του ενδονευρίου, με την ενδονεύριο ίνωση να προκαλεί τον αποπροσανατολισμό της πορείας των νευροαξόνων. Συνεπώς, αν και υφίστανται αυξημένες πιθανότητες οι νευροάξονες να καταλήξουν στα ορθά όργανα- στόχους, το τελικό αποτέλεσμα αναμένεται ισχνό (Madura, 2012; Goubier & Teboul, 2015). Η κλινική εικόνα του ασθενούς αποκαλύπτει την πλήρη κατάργηση της λειτουργικότητας του νεύρου, με τη διάρκεια της απώλειας της λειτουργικότητας να καταγράφεται σαφώς μεγαλύτερη συγκρινόμενη με την κάκωση 2^{ου} βαθμού κατά Sunderland. Συγκεκριμένα, κατά την κάκωση 3^{ου} βαθμού συγκεκριμένα εντοπίζονται βλάβες οι οποίες συνιστούν απόρροια γεγονότων σύνθλιψης ή απόσπασης, με ακόλουθη την παρουσία Βαλλεριανής εκφύλισης, ενώ ακολούθως καταγράφεται η αποδιοργάνωση της εσωτερικής δομής των νευρικών δεσμίδων (Evans, 2001; Qaffas et al., 2023). Δεδομένου ότι υφίστανται αυξημένα επίπεδα δυσκολίας σε ό,τι αφορά τον προσανατολισμό των υπό διαδικασία αναγέννησης νευροαξόνων, η προαγόμενη αναγεννητική πορεία δύναται να ανακοπεί λόγω επιπλοκών, που αφορούν την έγερση αιμορραγικών φαινομένων επί της ενδονευρικής περιοχής, οιδήματος και ισχαιμικών γεγονότων, οδηγώντας τελικώς στην ανάπτυξη ινώδους ιστού (Zuniga & Radwan, 2013; Gaivoronsky et al., 2024). Μολονότι επομένως η αποκατάσταση τελείται αυτόματα, η υλοποίηση αυτής ακολουθεί ένα σαφώς βραδύ ρυθμό, δίχως να είναι εφικτή η ακριβής πρόβλεψη του τελικού αποτελέσματος. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ειδικότερα η αποκατάσταση δεν είναι πλήρης, με αποτέλεσμα να παρατηρείται μερική απώλεια τόσο της κινητικότητας, όσο και της αισθητικότητας στη συγκεκριμένη περιοχή (Madura, 2012; Wang et al., 2019).

Στην κάκωση 4^{ου} βαθμού κατά Sunderland (βλάβη τύπου 4), αν και το επινεύριο διατηρείται ακέραιο, εντοπίζεται προσβολή της περιοχής τόσο του ενδονευρίου, όσο και του περινευρίου. Η συνέχεια του νευρικού ιστού διατηρείται χάρη στη συγκράτηση των άκρων με τη συνεισφορά ελάχιστου συνδετικού ιστού, μολονότι η εσωτερικώς τελούμενη βλάβη παρουσιάζεται σοβαρή. Η λειτουργικότητα του νεύρου καταργείται πλήρως, με την αποκατάσταση να παρουσιάζεται ισχνή σε περίπτωση που δεν επιχειρηθεί η διαχείριση αυτής με την παρεμβολή κατάλληλου μοσχεύματος ή με τη διενέργεια τελικο-τελικής συρραφής (Maggi, Lowe & Mackinnon, 2003; Chhabra et al., 2014).

Η κάκωση 5^{ου} βαθμού κατά Sunderland (βλάβη τύπου 5) ισοδυναμεί με τη νευρότμηση, όπως αυτή έχει περιγραφεί με βάση την ταξινόμηση κατά Seddon, παρουσιάζοντας πλήρη διακοπή της συνέχειας του νεύρου. Η διενέργεια χειρουργικής αποκατάστασης κρίνεται ως απολύτως αναγκαία προκειμένου να επιτευχθεί η επανάκτηση της λειτουργικότητας (Hart, 2021; Gaivoronsky et al., 2024).

Η κάκωση 6^{ου} βαθμού αναφέρεται εντός της μελέτης των MacKinnon και Dellon (1988), με βάση την οποία παρατηρείται η συνύπαρξη αυξημένης σοβαρότητας βλάβης τμήματος του νευρικού στελέχους και συγχρόνως κάκωση 2^{ου}, 3^{ου} ή και 4^{ου} βαθμού στο υπόλοιπο τμήμα αυτού. Η δημιουργία νευρώματος αποτελεί συνήθη συνθήκη, ενώ ο βαθμός και η διάρκεια της αποκατάστασης της βλάβης καθορίζεται από την έκταση της κάκωσης του συγκεκριμένου στελέχους του νεύρου (MacKinnon & Dellon, 1988; Evans, 2001). Σε περίπτωση επιλογής της διενέργειας χειρουργικής αποκατάστασης της βλάβης, ιδίως εάν πρόκειται για κάκωση 4^{ου} και 5^{ου} βαθμού, υφίσταται ο κίνδυνος να προκληθούν βλάβες επί των ήδη υπάρχοντων κακώσεων, η σοβαρότητα των οποίων πιθανώς να είναι μικρή (Qaffas et al., 2023).

Συνοψίζοντας, κατά τη νευραπραξία κατά Seddon ή αντιστοίχως την βλάβη 1^{ου} βαθμού κατά Sunderland παρατηρείται διακοπή τοπικά της αγωγιμότητας, με τη συνέχεια των νευροαξόνων να διατηρείται περιφερικώς. Σε περίπτωση αξονότμησης ή αντιστοίχως βλάβης 2^{ου} βαθμού κατά Sunderland παρουσιάζεται απώλεια της αγωγιμότητας στο επίπεδο και περιφερικά της περιοχής της βλάβης, ενώ παρατηρείται διακοπή της συνέχειας των νευροαξόνων, με τους ενδονευρικούς σωλήνες να διατηρούνται ακέραιοι (Scholz et al., 2009; Wang et al., 2019). Στη βλάβη 3^{ου} βαθμού κατά Sunderland εντοπίζεται απώλεια της συνέχειας των νευροαξόνων, με τους ενδονευρικούς σωληνίσκους και την περιοχή του περινευρίου να διατηρούν την

ακεραιότητά τους, σε αντίθεση με την βλάβη 4^{ου} βαθμού κατά Sunderland, κατά την οποία καταγράφεται απώλεια της συνέχειας των νευροαξόνων, αλλά και των ενδονευρικών σωλήνων και του περινευρίου, ενώ χαρακτηριστική παραμένει η διατήρηση της ακεραιότητας του επινευρίου (Scholz et al., 2009; Wang et al., 2019). Η βλάβη 5^{ου} βαθμού κατά Sunderland, βλάβη ισοδύναμη της νευρότμησης κατά Seddon, παρουσιάζει πλήρη διακοπή της συνέχειας του συνόλου του νεύρου. Φαινόμενα αξονικού αποπροσανατολισμού, καθώς και ο σχηματισμός ουλής παρατηρούνται στις 3 τελευταίες κατηγορίες βλάβης, με την εξελικτική πορεία αυτής να καθορίζεται από την φύση του τραυματισμού, καθώς και ενδογενείς παράγοντες που αφορούν την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του τραυματία (Sunderland, 1990; Antoniadis, 2017; Bhandari, 2019).

Σε ό,τι αφορά την περίπτωση νευραπραξίας, ή εναλλακτικώς βλάβης βαθμού 1^{ου} κατά Sunderland, η οποία αφορά βλάβη τοπικής απομυελίνωσης, η διακοπή προσωρινά της αγωγιμότητας διαφοροποιείται αισθητά αναλόγως του υποκείμενως υφιστάμενου παθολογικού μηχανισμού. Δεν αποκλείεται η διαταραχή της συνέχειας του μεταβολισμού ενός περιφερικού νεύρου, δεδομένης της διακοπής της αιμάτωσης του, με κύριο αίτιο αυτής την αυξημένη, σε σχέση με τη συστολική, άσκηση πίεσης περιμετρικώς του βραχίονα (Evans, 2001; Maggi, Lowe & Mackinnon, 2003). Υψηλής σοβαρότητας βλάβες συμπίεστικού τύπου επιφέρουν την πρόκληση της τοπικής απομυελίνωσης, με την αποκατάσταση αυτής να απαιτεί διάστημα εβδομάδων ή μηνών. Κατά το ενδιάμεσο διάστημα τόσο το οίδημα στην περιοχή του ενδονευρίου, όσο και η υψηλή πίεση, που καταγράφεται εντός των νευρικών δεσμίδων, λόγω του τελούμενου παροδικώς φαινομένου συμπίεσης, σε συνδυασμό με την αργή παροχέτευση του εξαιτίας της παρουσίας του περινευρικού φραγμού και της απουσίας λεμφαγγείων ενδονευρικώς, συντελούν στην παρουσία συνθηκών διακοπής της αγωγιμότητας (Stoll & Müller, 1999; Gaivoronsky et al., 2024).

Ο τραυματισμός των περιφερικών νεύρων δύναται να ενέχει ποικίλες επιπτώσεις σε ό,τι αφορά την τελούμενη βλάβη επί των νευρικών ινών. Σε περιπτώσεις διατήρησης της συνέχειας των νευροαξόνων επέρχεται η πλήρης λειτουργική αποκατάσταση, με τον παθοφυσιολογικό χαρακτήρα της βλάβης να καθορίζει το χρονικό πλαίσιο αποκατάστασης αυτής. Μέτριας σοβαρότητας νευρικές βλάβες λόγω συμπίεσης συντελούν στην πρόκληση τοπικά φραγμού επί της αγωγιμότητας, διαμορφώνοντας τύπο κάκωσης, που ταξινομείται ως νευροαπραξία ή κάκωση 1^{ου}

βαθμού κατά Sunderland, βλάβη όπου η αποκατάσταση επέρχεται, όπως έχει ήδη αναφερθεί, εντός εβδομάδων ή μηνών (Steed, 2011; Goubier & Teboul, 2015). Σε υψηλότερης σοβαρότητας βλάβες λόγω συμπίεσης, σύνθλιψης ή εκρίζωσης, η διακοπή της συνέχειας των νευροαξόνων επιφέρει την εκφύλιση του περιφερικού νευρικού τμήματος, διατηρώντας την ακεραιότητα της συνέχειας των ενδονευρικών σωλήνων, οι οποίοι καθοδηγούν τους αναγεννημένους νευροάξονες, επιτυγχάνοντας τελικώς την επανεύρωση των ορθών περιφερικών οργάνων- στόχων (Wang et al., 2019; Hart, 2021). Αντιστοίχως, οι βλάβες που επιδέχονται οι ενδονευρικοί σωλήνες, καθώς και τα συστατικά του συνδετικού ιστού, λόγω της παρουσίας ιδιαιτέρως αυξημένης σοβαρότητας τραυματισμών, οδηγούν στην καταστροφή των κατάλληλων δομικών κατασκευών, μέσω των οποίων θα ήταν εφικτή η καθοδήγηση των νευροαξόνων κατά μήκος της περιοχής της βλάβης. Ως απόρροια επέρχεται ο αποπροσανατολισμός των νευροαξόνων στο επίπεδο της τραυματισμένης περιοχής, επιφέροντας την αδυναμία αποκατάστασης αυτής (Maggi, Lowe & Mackinnon, 2003; Qaffas et al., 2023).

Μεταξύ των τελούμενων τραυματισμών, η τέλεια διατομή αναδεικνύεται ως η περισσότερη σοβαρή, αλλά και συνήθης, μορφή νευρικής κάκωσης. Η διαδικασία της επούλωσης του περιφερικού νευρικού ιστού συνιστά στην πράξη διαδικασία επούλωσης κυττάρων, διαμέσου της οποίας επιχειρείται ουσιαστικά η επανάκτηση της αρχικής δομής και λειτουργίας των τραυματισμένων νευρικών κυττάρων (Burnett & Zager, 2004; Gaivoronsky et al., 2024). Μολονότι δεν τελείται κάποιας μορφής μεταβολή του αριθμού των νευρικών κυττάρων, η αποκατάσταση αμφοτέρης της δομής και της λειτουργίας τους επιχειρείται υπό συνθηκών έντονου πολλαπλασιασμού ποικίλων κυτταρικών σχηματισμών, όπως είναι οι ινοβλάστες, τα κύτταρα του Schwann και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Όπως είναι αντιληπτό, η διαδικασία της νευρικής αναγέννησης συνιστά αναμφίβολα πεδίο ιδιαίτερου ερευνητικού ενδιαφέροντος, με την αποσαφήνιση των γεγονότων, που έπονται του τραυματισμού των περιφερικών νεύρων, να αποκαλύπτουν καίριες πτυχές στο πλαίσιο της κλινικής αποκατάστασης των υφιστάμενων βλαβών (Steed, 2011; Antoniadis, 2017).

Μολονότι με βάση την ταξινόμηση κατά Sunderland επιχειρείται η ανατομική περιγραφή του τελούμενου τραυματισμού των νεύρων, παραμένει υπό αμφισβήτηση το επίπεδο χρησιμότητας της εφαρμογής του ανωτέρω συστήματος διάκρισης των βλαβών. Βασικό αίτιο αποτελεί το γεγονός ότι στην πλειονότητα των τραυματισμών, κρίνεται αδύνατη η ταξινόμηση αυτών αποκλειστικά σε μια και μόνο κατηγορία.

Αντιθέτως, κοινή συνθήκη σε ό,τι αφορά τις κακώσεις των περιφερικών νεύρων αποτελεί η παρουσία μικτού τύπου τραυματισμών, κατά τη διάρκεια των οποίων επηρεάζεται, σε διακριτό μεν βαθμό, το σύνολο των νευρικών ινών (Burnett & Zager, 2004; Wang et al., 2019). Επιπροσθέτως, μολονότι μέσω της ταξινόμησης κατά Sunderland επιτυγχάνεται η ακριβής περιγραφή της παθολογοανατομίας των βλαβών επί των νεύρων, δεν είναι στις περισσότερες περιπτώσεις δυνατή η απόλυτη και σαφής ένταξη της υφιστάμενης βλάβης με βάση τα παρεχόμενα ηλεκτρομυογραφικά, αλλά και κλινικά στοιχεία. Προκειμένου να είναι εφικτή η ευδιάκριτη κατηγοριοποίηση των αντίστοιχων κακώσεων απαραίτητη είναι η διενέργεια λεπτομερούς εξέτασης του νεύρου, που έχει υποστεί την αντίστοιχη βλάβη (Chhabra et al., 2014; Qaffas et al., 2023).

2.4.2 Βαλλεριανή εκφύλιση

Τα νευρικά κύτταρα καθώς και οι νευροάξονες αυτών συνιστούν δομική και λειτουργική μονάδα αυξημένης συνθετότητας. Το αναλογικά αυξημένο τους μέγεθος συντελεί στη στενή μεταβολική και λειτουργική διασύνδεση αυτών με την ύπαρξη της νευρογλοίας (Chang et al., 2016; Li et al., 2022). Συγχρόνως όμως επιδέχονται και ένα σύνολο πολλαπλών επιδράσεων από τους περιμετρικούς αυτών ιστούς, ιδίως κατά το χρονικό διάστημα, που έπεται περιπτώσεων τραυματισμού τους. Υπό των συνθηκών αυτών, στο πεδίο περιφερικώς της βλάβης καταγράφεται ένα σύνολο γεγονότων τόσο σε μοριακό, όσο και σε κυτταρικό επίπεδο, με την τέλεση αυτών να εντοπίζεται είτε ταυτόχρονα είτε διαδοχικά, συνυφαίνοντας ένα φαινόμενο που καλείται Βαλλεριανή εκφύλιση (Wallerian degeneration) (Tricaud & Park, 2017; Canty et al., 2020). Το ανωτέρω φαινόμενο πυροδοτείται επί της περιοχής του περιφερικού κολοβώματος του νεύρου, ενώ διέρχεται και επί του κεντρικού διαμέσου μιας ζώνης αντίδρασης μικρής έκτασης. Όπως είναι αντιληπτό, κυρίαρχο σημείο, το οποίο έχει υποστεί την προκαλούμενη βλάβη, αποτελεί ο νευροάξονας του κεντρικού σώματος, με άμεση συνέπεια την προσαρμογή του κυτταρικού σώματος έναντι του τραυματισμού, μέσω της ενεργοποίησης διαδικασιών με στόχο την επιτυχή έκβαση της προσπάθειας αποκατάστασης της βλάβης και επανόδου στα πρότερα, κατά το δυνατό, επίπεδα όγκου και λειτουργικότητας (Zhou & Notterpek, 2016; Boissonnas et al., 2020).

Ουσιαστικά, ως «*Βαλλεριανή εκφύλιση*» ορίζεται το φαινόμενο, που συνοδεύει τη νευρική βλάβη, κατά την οποία τμήμα του νευροάξονα, που έχει διαχωρισθεί από τα κύτταρα του νευρώνα, εκφυλίζεται περιφερικώς της περιοχής της κάκωσης. Η ανωτέρω εκφύλιση είναι ομοίως γνωστή και ως «*ανάδρομη ή ορθόδρομη εκφύλιση*» (Zigmond & Echevarria, 2019). Κρίνεται σημαντικό να αναφερθεί η καταγραφή φαινομένων, που ομοιάζουν με τα αντίστοιχα σημεία της Βαλλεριανής εκφύλισης, τα οποία και απαντώνται σε ποικίλες περιπτώσεις νευροεκφυλιστικών παθήσεων, οδηγώντας στην περιγραφή τους ως εκφυλίσεις Βαλλεριανής μορφής, δίχως όμως να αφορούν επακριβώς την ανωτέρω κατάσταση και συντελώντας στην έγερση παρερμηνειών επί των συνθηκών παρουσίας αυτής. Η αρχική καταγραφή του φαινομένου της Βαλλεριανής εκφύλισης αποδίδεται στον Waller (1850), κατά την διάρκεια διενέργειας παρατηρήσεων των περιφερικών τμημάτων νεύρων κατόπιν διατομής του υπογλώσσιου και του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου σε πειραματόζωα, οπότε και εντοπίστηκαν σημεία αποδόμησης της μυελίνης (Chang et al., 2016; Zhang, Jiang & Fang, 2021).

Ειδικότερα, η έναρξη του φαινομένου της Βαλλεριανής εκφύλισης τοποθετείται εντός διαστήματος 24 με 36 h κατόπιν της πρόκλησης της νευρικής βλάβης, μέσω της εκδήλωσης διαδικασιών αποσύνθεσης του αξονικού σκελετού, με τη διάσπαση της αξονικής μεμβράνης να έπεται του τραυματισμού. Σε ακόλουθο χρόνο τελείται η αλλοίωση των ελύτρων της μυελίνης, με την περιοχή της βλάβης να αποτελεί σημείο προσέλκυσης πληθυσμών μακροφάγων (Eder, Schulte-Mattler & Pöschl, 2017; Liu et al., 2022). Κύριος ρόλος των ανωτέρω κυτταρικών σχηματισμών μη ειδικής άμυνας αποτελεί η απομάκρυνση από την περιοχή των προϊόντων, που προκύπτουν λόγω της εκφύλισης της μυελίνης. Εντός διαστήματος 4 ημερών καταγράφεται η εμφάνιση εκβλαστήσεων επί του περιφερικού τμήματος της νευρικής ίνας, τα οποία ομοιάζουν με ψευδοπόδια. Πόλο έλξης των εντοπιζόμενων εκβλαστήσεων αποτελούν οι εκκλύμενοι παράγοντες από τα κύτταρα του Schwann (Cattin & Lloyd, 2016; Li et al., 2022). Στην περίπτωση κατά την οποία μια εκ των εκβλαστήσεων καταλήξει επί του περιφερικού τμήματος του νεύρου, τείνει να αναπτύσσεται εντός αυτού με ρυθμούς που ανέρχονται σε 1 mm ανά ημέρα. Στόχος της ανωτέρω διαδικασίας αποτελεί η προσέγγιση του οργάνου-στόχου και η ακόλουθη επανεύρωση αυτού (Eder, Schulte-Mattler & Pöschl, 2017).

Συνοψίζοντας την περιγραφή της ανωτέρω διαδικασίας, κατόπιν του τραυματισμού, τα κύτταρα του Schwann επιχειρούν τη διάσπαση της μυελίνης, με τους περιφερικούς άξονες να εκφυλίζονται. Κύτταρα της μη ειδικής άμυνας, και συγκεκριμένα τα μακροφάγα, αναλαμβάνουν μέσω διαδικασιών φαγοκυττάρωσης την απομάκρυνση από την περιοχή των προκαλούμενων υπολειμμάτων (Tricaud & Park, 2017; Li et al., 2022). Αξιοποιώντας τα κύτταρα του Schwann ως οδηγά σημεία επιχειρείται από πλευράς των κεντρικών νευροαξόνων ο σχηματισμός εκβλαστήσεων, προκειμένου να επιτευχθεί η επανεύρωση του οργάνου-στόχου. Η ωρίμανση των νευροαξόνων, όπως αυτή τελείται κατόπιν της ανανεύρωσης, επιτρέπει την αποκατάσταση της αρχιτεκτονικής δομής και των επιπέδων λειτουργικότητας αυτών (Alvites et al., 2018; Boissonnas et al., 2020).

Στην περίπτωση βλάβης επί των περιφερικών νεύρων, κύριο χαρακτηριστικό αυτής αποτελεί η πρόκληση άμεσα φαινομένων εκφύλισης, που συνοδεύονται από το διαχωρισμό του περιφερικού από το κεντρικό τμήμα, με το χρονικό διάστημα παρατήρησης του ανωτέρω φαινομένου να ανέρχεται σε 30 min. Κατόπιν της εκφύλισης παρατηρούνται συνθήκες οιδήματος επί της περιοχής του αξονολήμματος, με το σύνολο της διαδικασίας στο περιφερικό νεύρο να εκτείνεται εντός χρονικού διαστήματος 24 h (Zhou & Notterpek, 2016; Canty et al., 2020). Ιδιαίτερο σημείο αποτελεί το γεγονός ότι, σε ό,τι αφορά βλάβες επί του κεντρικού νευρικού συστήματος, η διάρκεια της ανωτέρω διαδικασίας καταγράφεται σαφώς εκτενέστερη (Chang et al., 2016).

Η σταδιακή διαδικασία της αποδόμησης τόσο του κυτταρικού σκελετού του νεύρου όσο και των εσωτερικών οργανιδίων περιλαμβάνεται μεταξύ των γεγονότων, που αφορούν την αξονική εκφύλιση. Μεταξύ των βασικών παραμέτρων, που καθορίζουν τις διαδικασίες αποδόμησης, συμπεριλαμβάνονται ενζυμικοί παράγοντες και ειδικότερα πρωτεάσες σχετιζόμενες με μεταβολές επί της συγκεντρώσεως των ιόντων Ca^{++} (Weng et al., 2018; Zigmond & Echevarria, 2019). Είναι αντιληπτό ότι η διαδικασία της αξονικής εκφύλισης συνιστά ενεργητική διαδικασία, με τις τελούμενες μεταβολές να υλοποιούνται μέσω της ενεργοποίησης διακριτών σταδίων και μηχανισμών (Boissonnas et al., 2020).

Ειδικότερα, οι εντοπιζόμενες συγκεντρώσεις Ca^{++} στην ενδοκυττάρια περιοχή αυξάνονται, συντελώντας στην πρόκληση φαινομένων εκφύλισης του νευροάξονα και ενεργοποιώντας την παραγωγή και δραστηριοποίηση πρωτεολυτικών ενζύμων αμιγώς

ασβεστιο-εξαρτώμενων, όπως είναι οι φωσφολιπάσες, και οδηγώντας ουσιαστικά στην πυροδότηση διεργασιών αποδιοργάνωσης του αξονοπλάσματος (Reed et al., 2020). Υπό συνθηκών χαμηλής συγκέντρωσης Ca^{++} επί της εξωκυττάριας περιοχής, ο ρυθμός εκφύλισης των νευροαξόνων μειώνεται δραματικά, συνθήκη η οποία παρατηρείται και σε περιπτώσεις επιβολής χαμηλών θερμοκρασιών εντός διαστήματος 12 h κατόπιν της πρόκλησης της βλάβης (Cattin & Lloyd, 2016; Zhang, Jiang & Fang, 2021).

Βασικό ρόλο στη διαδικασία της αποδόμησης διαδραματίζει η διάμετρος των νευρικών ινών, όπου στην περίπτωση νευροαξόνων μεγαλύτερης διαμέτρου απαιτείται εκτενές χρονικό διάστημα προκειμένου να τελεσθεί η αποδόμηση του κυτταρικού τους σκελετού, συνθήκη που συντελεί στο ομοίως μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι την εκφύλισή τους. Κατόπιν του εκφυλισμού των νευροαξόνων, πραγματοποιείται η αποδόμηση των ελύτρων της μυελίνης, διαδικασία η οποία συνεπάγεται στην αύξηση της ταχύτητας και της αποτελεσματικότητας της μετάδοσης των ερεθισμάτων (Chang et al., 2017; Eder, Schulte-Mattler & Pöschl, 2017).

Επόμενο στάδιο κατά τη διαδικασία της Βαλλεριανής εκφύλισης αποτελεί η εκκαθάριση της μυελίνης. Εντοπίζονται σαφείς διαφοροποιήσεις στην ταχύτητα της απομάκρυνσης των προϊόντων, που προκύπτουν από την καταστροφή της μυελίνης μεταξύ του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος, με την ανωτέρω διαδικασία να παρουσιάζεται ταχύτερη στην περίπτωση του περιφερικού νευρικού συστήματος (Zhou & Notterpek, 2016; Chang et al., 2017). Ως κύριο αίτιο της ανωτέρω διαφοροποίησης επί των επιπέδων ταχύτητας αποτελεί η παρουσία των κυττάρων του Schwann, ενώ ομοίως σημαντικό ρόλο φαίνεται να κατέχει η διαπερατότητα του αιματονευρικού φραγμού (Li et al., 2021). Ειδικότερα, ενώ στο κεντρικό νευρικό σύστημα η αλλαγή της διαπερατότητας του ανωτέρω φραγμού εντοπίζεται αποκλειστικά στην περιοχή της βλάβης, στο περιφερικό νευρικό σύστημα η αύξηση της διαπερατότητας παρατηρείται και στο περιφερικό κολόβωμα. Σε ό,τι αφορά τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης, κυρίαρχο ρόλο στην υλοποίηση αυτής λαμβάνουν τα μακροφάγα, λεμφοκύτταρα της μη ειδικής άμυνας, τα οποία μεταφέρονται επί της περιοχής μέσω της κυκλοφορίας του αίματος (Weng et al., 2018; Boissonnas et al., 2020).

Κατόπιν του τραυματισμού των νευρικών κυττάρων, μια αλληλουχία αντιδράσεων και μηχανισμών ενεργοποιείται με τελικό στόχο την επίτευξη της νευρικής αναγέννησης. Αυξημένος αριθμός κυττάρων του Schwann, όπως

διαμορφώνεται έπειτα από την πυροδότηση διαδικασιών πολλαπλασιασμού τους, συντάσσεται επί της βασικής μεμβράνης και κατά μήκος αυτής, συντελώντας στη διασφάλιση του προσανατολισμού των νευροαξόνων που προκύπτουν μέσω της διαδικασίας της αναγέννησης, και προάγοντας συγχρόνως την διαδικασία παραγωγής ποσοτήτων μυελίνης (Chang et al., 2017; Zhang, Jiang & Fang, 2021).

2.5 Επιπτώσεις των κακώσεων των περιφερικών νεύρων

2.5.1 Επιπτώσεις στην κινητική παράμετρο

Είναι σαφές ότι ο τραυματισμός περιφερικού νεύρου σε συγκεκριμένο επίπεδο επιφέρει την κατάργηση της κινητικής λειτουργικότητας περιφερικώς του σημείου της βλάβης, λόγω της απώλειας του τόνου για το σύνολο των μυών, που νευρώνονται από το σημείο της κάκωσης και περιφερικώς αυτής (Rotterman et al., 2019). Η ατροφία των μυϊκών ινών τελείται ταχύτατα, σε βαθμό που με την πάροδο διαστήματος 2 μηνών από την πρόκληση της βλάβης καταγράφεται ατροφία σε ποσοστό περί του 70% του συνόλου αυτών. Ακολούθως παρατηρείται απομείωση του ρυθμού εξέλιξης της προκαλούμενης ατροφίας, με ταυτόχρονη την έναρξη δημιουργίας συνδετικού ιστού (Ward et al., 2015; Li et al., 2022). Αν και η διατήρηση των τελικών κινητικών πλακών παρατηρείται για διάστημα εκτενέστερο των 12 μηνών, η διάμετρος των ενδονεύριων σωληνίσκων μειώνεται σημαντικά. Η ολική εκφύλιση των μυϊκών ινών και η ακόλουθη αντικατάσταση αυτών δύναται να τελεσθεί εντός διαστήματος, που εκτείνεται έως και 3 έτη (Lopes et al., 2022; Robinson, 2022).

2.5.2 Επιπτώσεις στην αισθητική παράμετρο

Βασικό ζήτημα, που εγείρεται σε ό,τι αφορά τα επίπεδα απώλειας των επιπέδων αισθητικότητας λόγω του τραυματισμού, αποτελεί η πιθανή επικάλυψη αυτών από παρακείμενες νευρικές οδούς, προκαλώντας την παρουσία ψευδών ενδείξεων αναφορικά με τη λειτουργικότητά τους και τελικώς την καταγραφή μη έγκυρων κλινικών σημείων (Ward et al., 2015). Η απώλεια της αισθητικότητας τείνει να ακολουθεί ένα συγκεκριμένο πρότυπο, καθώς κατόπιν της διατομής του περιφερικού νεύρου, πλήρης αισθητική απώλεια παρουσιάζεται αποκλειστικά σε μικρή περιοχή της κάκωσης, η οποία καλείται «απομονωμένη ή αυτόνομη ζώνη» κατανομής του νεύρου.

Αντιστοίχως, ως «ενδιάμεση ζώνη» καλείται περιοχή ευρύτερης έκτασης, εντός της οποίας εντοπίζονται μεταβολές στα επίπεδα αίσθησης του θερμού και της αφής, ενώ η «μέγιστη ζώνη» παρατηρείται στην περίπτωση που έχει διατηρηθεί η ακεραιότητα του νεύρου, με ταυτόχρονο αποκλεισμό ή διατομή των παρακείμενων αυτού νεύρων, με συνέπεια την επέκταση της περιοχής αισθητικότητας πέραν της αμιγώς ανατομικής κατανομής αυτού (Lindborg, Mack & Zigmond, 2017; Llanes et al., 2024).

Κατά το χρονικό διάστημα κατόπιν της βλάβης, πριν την έναρξη των διαδικασιών αναγέννησης, διαπιστώνεται η μείωση της έκτασης της αυτόνομης ζώνης, λόγω επέκτασης αναστομωτικών κλάδων προερχόμενων από παρακείμενα νεύρα (Li et al., 2021). Δεν αποκλείεται η ανωτέρω συνθήκη να συντελέσει στην καταγραφή εσφαλμένων κλινικών σημείων, καθώς κατά την κλινική εξέταση του ασθενούς δύναται να παρερμηνευθεί ως σημείο επανεύρωσης, ή εναλλακτικά ως ένδειξη μη ολικής διατομής του νεύρου, που έχει υποστεί τη βλάβη. Αμφότερες οι ανωτέρω λανθασμένες ερμηνείες μπορεί να οδηγήσουν στην καθυστερημένη προσπάθεια αποκατάστασης της κάκωσης, με σαφείς επιπτώσεις στα τελικά επίπεδα λειτουργικότητας του ατόμου (Alvites et al., 2018; Rotterman et al., 2019).

2.5.3 Επιπτώσεις στα αντανεκλαστικά

Ομοίως καίριας σημασίας επίπτωση της πλήρους διατομής επί περιφερικού νεύρου αποτελεί η ολική κατάργηση της ανακλαστικής λειτουργικότητας, της οποίας τη διαβίβαση τελεί το συγκεκριμένο νεύρο. Αν και η ανωτέρω συνθήκη παρατηρείται κατά κύριο λόγο σε περιπτώσεις αποκοπής της συνέχειας αμφοτέρων του κεντρομόλου και του φυγόκεντρου ανακλαστικού τόξου, ομοίως πιθανή είναι η κατάργηση της ανακλαστικής δραστηριότητας κατά την ατελή διατομή νεύρου, η οποία οδηγεί στην μη ολοκληρωτική διακοπή του υφιστάμενου δικτύου του αντανεκλαστικού τόξου (Rotshenker, 2015; Robinson, 2022). Τα ανωτέρω στοιχεία υποστηρίζουν τα χαμηλά επίπεδα αξιοπιστίας, που παρέχει η αξιοποίηση των επιπέδων λειτουργικότητας της ανακλαστικής δραστηριότητας ως σημείου ελέγχου και εκτίμησης της σοβαρότητας του τελούμενου τραυματισμού (Llanes et al., 2024).

2.5.4 Επιπτώσεις στη λειτουργικότητα του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος

Συνέπεια της διατομής ενός νεύρου αποτελεί και η διαταραχή των επιπέδων λειτουργικότητας του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος, με αρχική ένδειξη την απώλεια των λειτουργιών της εφίδρωσης λόγω παράλυσης των αγγειοκινητικών δομών επί της αυτόνομης ζώνης. Παράλληλα, στην περίπτωση πλήρους διατομής του περιφερικού νεύρου, παρατηρείται ερυθρότητα και αύξηση της θερμοκρασίας στην προσβεβλημένη δερματική περιοχή, συνθήκη η οποία μεταβάλλεται κατόπιν διαστήματος 2-3 εβδομάδων, καθώς πλέον η πληγείσα περιοχή παρουσιάζεται περισσότερο ψυχρή έναντι των μη προσβεβλημένων, παρακείμενων περιοχών (Rotshenker, 2015). Η όψη του δέρματος διαφοροποιείται, με το χρώμα της να εμφανίζεται κυανό ή κηλιδώδες, ενώ στην περίπτωση των άνω και κάτω άκρων η περιοχή των ονύχων παραμορφώνεται, δίχως να αποκλείεται η ολοκληρωτική απόπτωση τους (Ward et al., 2015).

Βλάβες επί των περιφερικών νεύρων δύναται να συντελέσουν στην έγερση σημείων αλλοδυνίας, υπεραλγησίας, υπεραισθησίας και δυσαισθησίας. Ειδικότερα, η αλλοδυνία αφορά την αντίληψη ως επώδυνου ενός ερεθίσματος, το οποίο δεν κρίνεται υπό φυσιολογικές συνθήκες ως βλαπτικό. Ουσιαστικά, μέσω της αλλοδυνίας επιχειρείται η περιγραφή της μη φυσιολογικής αντίληψης ενός ερεθίσματος σε ό,τι αφορά την ποιότητά του, με τη μετάφραση της προκαλούμενης αίσθησης ως επώδυνης, δίχως όμως στην πράξη να αφορά ένα όντως επώδυνο ερέθισμα. Στην περίπτωση της υπεραλγησίας, παρατηρείται η υπέρμετρα αυξημένη αντίδραση του ατόμου έναντι ενός επώδυνου ερεθίσματος, με την προβαλλόμενη στάση του να υπερβαίνει τις συνήθεις αντιδράσεις, που παρατηρούνται έναντι του επιβαλλόμενου ερεθίσματος (Rotterman et al., 2019). Η υπεραισθησία, αντιθέτως, αποτελεί την υπέρμετρα έντονη αντίδραση του ατόμου έναντι ερεθίσματος, το οποίο όμως δεν κρίνεται ως επώδυνο, με τον όρο να αξιοποιείται για την περιγραφή αποκρίσεων έναντι ερεθισμάτων, που παρουσιάζουν χαμηλή ουδό. Αντιστοίχως, σε ό,τι αφορά την περίπτωση της δυσαισθησίας, ο όρος χρησιμοποιείται με στόχο την περιγραφή της δυσάρεστης και συγχρόνως μη φυσιολογικής απόκρισης του ατόμου έναντι συγκεκριμένου ερεθίσματος. Στην πράξη, η δυσαισθησία αφορά την εκδήλωση δυσάρεστου αισθήματος, όπως αυτό προβάλλεται λόγω της διέγερσης περιοχής, που εμφανίζει αυξημένα διαταραγμένη αισθητικότητα. Το ανωτέρω είδος απόκρισης καταγράφεται σε αυξημένη συχνότητα κατά την

πρόκληση ατελών βλαβών τραυματισμού των περιφερικών ινών (Rotshenker, 2015; Weng et al., 2018).

2.6 Νευρική Αναγέννηση

Η πρόκληση κακώσεων επί των νευρικών κυττάρων αποτελεί συνθήκη, η οποία συνεπάγεται την πυροδότηση της εκδήλωσης ποικίλων δομικών και λειτουργικών μεταβολών. Στην πράξη, η διατομή του νευροάξονα ενεργοποιεί μια αλληλουχία αλλαγών και αποκρίσεων στο κεντρικό τμήμα, με κύριο στόχο αυτών την μεταβολική προετοιμασία του προκειμένου να επιτευχθεί η αντικατάσταση του απολεσθέντος αξονοπλασμικού τμήματος (Cattin et al., 2015; Alvites et al., 2018).

2.6.1 Μεταβολική απόκριση κατόπιν της βλάβης

Νευροάξονες, οι οποίοι έχουν υποστεί διατομή, τείνουν και αυτοκαταστρέφονται, μέσω της έναρξης αλληλουχιών ανεξάρτητης διαδικασίας, κατά την οποία ενεργοποιούνται αντιδράσεις, που προηγούνται χρονικώς των εντοπιζόμενων διαταραχών σε επίπεδα μορφολογίας ή και ηλεκτροφυσιολογίας. Εφόσον το κυτταρικό σώμα επιτύχει να επιβιώσει του τραυματισμού, καταγράφονται ακολούθως ποικίλες μεταβολικές, μορφολογικές και μοριακές αντιδράσεις, με στόχο την αποκατάσταση της λειτουργίας του και την επανάκτηση του όγκου του αξονοπλάσματος, διαδικασίες που διαφοροποιούνται σημαντικά αναλόγως της ηλικίας του ασθενούς, της φύσης του τραυματισμού, αλλά και της περιοχής της βλάβης (Zhou & Notterpek, 2016; Navarro, 2016). Προκειμένου να επιτευχθεί ο αναγεννητικός ρόλος του νευρώνα, κρίνεται καίρια η μετατροπή του μεταβολισμού του από την, κατά κύριο λόγο νευροδιαβιβαστική του φύση σε αμιγώς αυξητική, με την ανωτέρω μεταστροφή να συνοδεύεται από ποικίλες, διακριτές συνέπειες στο πλαίσιο των διαδικασιών πρωτεϊνοσύνθεσης (Chen, Piao & Bonaldo, 2015; Bolívar, Navarro & Udina, 2020).

Αποσκοπώντας, επομένως, στην βέλτιστη αντιμετώπιση της βλάβης και στην κατά το δυνατό ακέραιη επαναφορά των πρότερων επιπέδων λειτουργικότητας, ένα σύνολο μεταβολικών αλλαγών τελούνται στην περιοχή του τραυματισμού, με το σώμα του νευρικού κυττάρου να συνιστά την κύρια έδρα βιοσύνθεσης μακρομορίων, τα οποία απαιτούνται κατά τη διαδικασία αναγέννησης των τραυματισμένων

νευροαξόνων. Στην ανωτέρω διαδικασία νευρικής αναγέννησης βασική παράμετρος αναδεικνύεται το σύστημα ενδοκυτταρικής μεταφοράς, διαμέσου του οποίου επιτυγχάνεται η μετακίνηση των απαραίτητων βιομορίων από το κυτταρικό σώμα του νευρικού κυττάρου προς τον νευροάξονα (Cattin & Lloyd, 2016; Alvites et al., 2018).

Μεταξύ των κυριότερων σημείων κατά τη διαδικασία τυπικής απόκρισης του νευρικού κυττάρου κατόπιν της διατομής του νευροάξονα συγκαταλέγεται η αύξηση του κυτταρικού όγκου, η απώλεια των βασεόφιλων υλικών από την περιοχή του κυτταροπλάσματος και η μετάθεση της περιοχής του πυρήνα προς την περιφέρεια του κυττάρου. Μέσω των ανωτέρω διεργασιών επιχειρείται η αύξηση της παραγωγής πρωτεϊνών, που κρίνονται ως απαραίτητες κατά την πορεία αναγέννησης του νευροάξονα (Weiss et al., 2016; Eder, Schulte-Mattler & Pöschl, 2017). Παράλληλα, τελείται η καταστολή της παραγωγής παραγόντων, οι οποίοι απαιτούνται στα πλαίσια της νευροδιαβίβασης, με ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων σύνθεσης του παράγοντα ακετυλοχολίνης λόγω της καταστολής της ενεργότητας του ρυθμιστικού ενζύμου ακετυλ-τρανσφεράση (Geden & Deshmukh, 2016; Li et al., 2022). Ομοίως, εντοπίζεται καταστολή της σύνθεσης του ρυθμιστικού πεπτιδίου της καλσιτονίνης, ειδικότερα επί των ραχιαίων αισθητικών γαγγλίων. Επιπροσθέτως, αυξημένη καταγράφεται η σύνθεση των πρωτεϊνών ακτίνης και τουμπουλίνης, καθώς και του πρωτεϊνικού παράγοντα GAP 45, ο οποίος μεταφέρεται μέσω του ταχέως συστήματος ορθόδρομης μεταφοράς, με ακόλουθη τη συσσώρευσή του στην περιοχή του αξονολλήματος, πλησίον του αυξητικού κώνου (Chen, Piao & Bonaldo, 2015; Tricaud & Park, 2017).

Μέσω της αύξησης των επιπέδων σύνθεσης των δομικών κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών επιχειρείται η διασφάλιση των αναγκαίων υποδομών και υλικών με στόχο την επίτευξη της αξονικής αναγέννησης. Εντοπίζονται σαφείς διαφοροποιήσεις μεταξύ των αρχικών σταδίων σε ό,τι αφορά το ρυθμό παραγωγής των διακριτών κυτταροσκελετικών παραγόντων, ιδίως σε σχέση με το ρυθμό παραγωγής νευροινιδίων, ο οποίος καταγράφεται σχετικά χαμηλός (Zhou & Notterpek, 2016; Alvites et al., 2018). Οι ανωτέρω διαφοροποιήσεις αποσκοπούν στην εξασφάλιση των χαμηλών επιπέδων ενδοαξοπλασματικής γλοιότητας, συνθήκη η οποία λειτουργεί ενισχυτικά, διευκολύνοντας την αυξημένη αξοπλασματική μεταφορά (Cattin & Lloyd, 2016).

Όπως είναι αντιληπτό, ένα σύνολο αλλαγών τελείται σε ό,τι αφορά την συγκέντρωση, αλλά και τα επίπεδα σύνθεσης του RNA, με απόρροια την πρόκληση

ποικίλων μεταβολών στις τελούμενες διεργασίες πρωτεϊνοσύνθεσης, η οποία και οδηγεί στο σχηματισμό των πρωτεϊνικών μορίων, που μετέχουν στην διαδικασία αναγέννησης. Η παρατηρούμενη κυτταρική απόκριση παρουσιάζει πολλαπλές διαφοροποιήσεις, που καθορίζονται με βάση την ηλικία του ατόμου, το μέγεθος του κυττάρου, αλλά και το είδος και το επίπεδο της υφιστάμενης βλάβης. Δεν αποκλείεται η παρουσία βλάβης στην εγγύς περιοχή του σώματος του κυττάρου να επιφέρει τελικώς τον θάνατο αυτού (Chen, Piao & Bonaldo, 2015; Geden & Deshmukh, 2016).

Πέραν της παρατηρούμενης αύξησης των επιπέδων της πρωτεϊνοσύνθεσης στην περιοχή του σώματος του κυττάρου, μεταβολές εντοπίζονται και επί της περιοχής του αξονικού συστήματος μεταφοράς. Ειδικότερα, καταγράφεται αύξηση στην μετακίνηση βιομορίων, που κρίνονται ως απαραίτητα στη διαδικασία αποκατάστασης των νευροαξόνων, αλλά και αντίστοιχη απομείωση των διαδικασιών μεταφοράς υλικών, που απαιτούνται κατά τη συναπτική διαβίβαση (Navarro, 2016; Tricaud & Park, 2017).

Η διαδικασία μεταφοράς ουσιών μέσω του ευθύδρομου συστήματος πραγματοποιείται από το σώμα προς τις νευρικές απολήξεις, με την αντίστροφη διαδρομή να τελείται μέσω του παλίνδρομου συστήματος μεταφοράς. Ως εκ τούτου, η περίπτωση διατομής επί της περιοχής του νευροάξονα δεν επιφέρει την απώλεια του συνόλου των περιεκλειόμενων ουσιών, πέραν εκείνων που εντοπίζονται στο επίπεδο της βλάβης, με δεδομένο ότι ένα ποσοστό αυτών επανέρχεται στην περιοχή του σώματος μέσω της διαδρομής του παλίνδρομου συστήματος μεταφοράς (Cattin & Lloyd, 2016; Modrak et al., 2020). Επιπροσθέτως, ουσίες οι οποίες προσλαμβάνονται διαμέσου της κυτταροπλασματικής μεμβράνης εκ του εξωκυττάριου χώρου, με τις απολήξεις των νευροαξόνων, μεταφέρονται ομοίως μέσω του παλίνδρομου συστήματος μεταφοράς (Chen, Piao & Bonaldo, 2015). Σε περίπτωση αξονότμησης, και επομένως διαταραχής της ομαλής λειτουργίας του ανωτέρω συστήματος στην περιοχή περιφερικώς της βλάβης, καταγράφεται η σαφής παρεμπόδιση της μεταφοράς των ανωτέρω ουσιών στο σώμα του νευρικού κυττάρου. Οι χρωματολυτικές μεταβολές, που εμφανίζονται κατόπιν της βλάβης, δύναται να ερμηνευθούν με βάση τις αλλαγές που έπονται της διαταραχής της παλίνδρομης μεταφοράς ουσιών (Weiss et al., 2016; Liu et al., 2022).

Κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικό να αναφερθεί ότι ορισμένες εκ των μεταβολών, που επέρχονται κατόπιν της αξονότμησης, ιδίως επί συμπαθητικών νευρώνων, δύναται

να ανασταλούν κατόπιν της τοπικής εφαρμογής νευροαυξητικού παράγοντα. Ο παράγοντας NGF, με αφετηρία τα κύτταρα-στόχους, μεταφέρεται μέσω του παλίνδρομου συστήματος μεταφοράς στην περιοχή του σώματος του κυττάρου, επάγοντας τις μεταβολικές διαδικασίες. Η νευροτροφική δράση του ανωτέρω νευροαυξητικού παράγοντα αναστέλλεται λόγω της αξονότμησης, η οποία παρεμποδίζει στην πράξη τη μεταφορά του (Geden & Deshmukh, 2016; Zhou & Notterpek, 2016).

2.6.2 Διαδικασία αναγέννησης νευροαξόνων

Κατά τη διατομή ενός νευρικού κυττάρου, ένα σύνολο σημαντικών μορφολογικών και λειτουργικών αλλαγών τελείται στην περιοχή αμφοτέρων των κολοβωμάτων. Στην περιοχή του κεντρικού τμήματος, ο εκφυλισμός των νευροαξόνων πραγματοποιείται κεντρικότερα, με αποτέλεσμα ο ενδονευρικός σωλήνας, η βασική μεμβράνη του κυττάρου του Schwann, να παραμένει κενή, αποδίδοντας εικόνα όμοια με εκείνη ενός άδειου κυλινδρικού σχήματος (Weiss et al., 2016; Modrak et al., 2020). Ο ανωτέρω εκφυλισμός επεκτείνεται μέχρι την περιοχή της πρώτης περίσφιξης του Ranvier, ή ακόμη και σε περιοχή κεντρικότερη, αναλόγως της βαρύτητας, που χαρακτηρίζει τη συγκεκριμένη βλάβη. Εντός χρονικού διαστήματος ορισμένων ημερών κατόπιν της διατομής, ένας αυξημένος αριθμός τόσο τελικών, όσο και παραπλεύρων αναγεννώμενων νευροαξόνων εκτείνεται από την περιοχή του κεντρικού τμήματος, με την προώθηση αυτών να τελείται προς την περιφέρεια (Navarro, 2016; Canty et al., 2020). Ειδικότερα, οι τελικοί αναγεννώμενοι νευροάξονες έχουν ως αφετηρία τους την κορυφή των εναπομείναντων αξόνων, εν αντιθέσει με τους παράπλευρους αναγεννώμενους νευροάξονες, οι οποίοι εξέρχονται από τους κόμβους του Ranvier στο επίπεδο επί του οποίου παρουσιάζεται ακεραιότητα των αξόνων, με την προώθηση αυτών να πραγματοποιείται προς την περιφέρεια και δια μήκος του νευρικού σωλήνα, επί του εσωτερικού της βασικής μεμβράνης (Zigmond & Echevarria, 2019; Modrak et al., 2020).

Εντός χρονικού διαστήματος λίγων ωρών από την πρόκληση της αξονότμησης, ένα σύνολο μικρών, πολλαπλών αποφύσεων εντοπίζεται στην περιοχή της αξοπλασμικής κορυφής. Μολονότι το αρχικό πρώτο κύμα αξόνων εξαφανίζεται ταχύτατα, επέρχεται ένα δεύτερο κύμα αυτών, με την επάνοδό του να τοποθετείται

εντός των δύο πρώτων ημερών κατόπιν της βλάβης (Chen, Piao & Bonaldo, 2015; Geden & Deshmukh, 2016). Ο εκφυλισμός των αρχικώς εμφανιζόμενων νευροαξόνων προηγείται της εμφάνισης του δεύτερου κύματος, με το μεσολαβούμενο χρονικό διάστημα να ορίζεται ως «*αρχική καθυστέρηση*», φαινόμενο το οποίο τείνει να καθορίζεται από ποικίλους τοπικού παράγοντες, που καταγράφονται εντός του μικροπεριβάλλοντος (Reier, Zholudeva & Lane, 2017; Boissonnas et al., 2020).

Κατά το πρώιμο στάδιο αναγέννησης, οι μονάδες αναγεννώμενων νευροαξόνων συνίστανται κατά βάση από ομάδες αμύελων αξόνων. Ένας αυξημένος αριθμός νευροαξόνων περιβάλλεται από ένα κύτταρο του Schwann με τη βασική μεμβράνη αυτού. Πρόκειται για νευροάξονες, που προέρχονται εκ της ίδιας εμμύελης νευρικής ίνας, μέσω τελικής και παράπλευρης ανάπτυξης (Sohn & Park, 2018; Li et al., 2021). Εντός του χρονικού διαστήματος των πρώτων εβδομάδων μετά τη βλάβη, ποικίλοι τύποι αναγεννητικών μονάδων εντοπίζονται, οι οποίοι περικλείουν περισσότερα από ενός κύτταρα του Schwann, με μία και μόνη βασική μεμβράνη να περιβάλλει το σύνολο αυτών. Ο μέσος αριθμός των αξόνων, που αποδίδεται σε κάθε μονάδα αυτής της μορφής, τείνει να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, με τον αριθμό τους να ελαχιστοποιείται εντός διαστήματος 4 εβδομάδων από την πρόκληση διατομής επί του νευρικού κυττάρου (Zigmond & Echevarria, 2019; Balakrishnan et al., 2021).

Είναι σαφές ότι η εκάστοτε αναγεννητική μονάδα συνιστά την έμπρακτη έκφραση της αναγεννητικής δραστηριοποίησης, που πραγματοποιείται από πλευράς ενός εμμύελου νευροάξονα. Με την επίτευξη της λειτουργικής σύνδεσης ορισμένων εκ των νευροαξόνων με τα αντίστοιχα κύτταρα-στόχους τελείται η ακόλουθη μείωση του εντοπιζόμενου αριθμού των νευροαξόνων σε κάθε μονάδα αναγέννησης (Gordon, 2016a; Sohn & Park, 2018). Άξονες, οι οποίοι κατορθώνουν να υλοποιήσουν τις αντίστοιχες συνδέσεις, τείνουν να επιβιώνουν και επομένως να ωριμάζουν σε άρτιες ανατομικά και λειτουργικά μονάδες, εν αντιθέσει με τους νευροάξονες, που δεν διασφαλίζουν την επίτευξη των απαιτούμενων συνδέσεων, οπότε εκφυλίζονται και ατροφούν. Βασικό ρόλο στην ανωτέρω διαδικασία διαδραματίζουν οι αντίστοιχοι νευροτροφικοί παράγοντες, οι οποίοι εκπορεύονται από πλευράς των κυττάρων-στόχων (Liu, Wang & Yi, 2018; Canty et al., 2020).

2.6.3 Ενδο-νευρικό περιβάλλον: Επαναδιοργάνωση και Αποκατάσταση

Η περιοχή του ενδονευρίου στην περίοδο μετά από την πρόκληση νευρικής βλάβης επαναδιοργανώνεται με το σχηματισμό μικρότερων διαμερισμάτων, καθένα εκ των οποίων περιβάλλεται από νεοσχηματιζόμενο περίβλημα περινευρίου. Ουσιαστικά, το κεντρικό κολόβωμα κατόπιν της διατομής ενός νευρικού κυττάρου τείνει να διατηρείται σε ένα αυξημένο αριθμό δεσμίδων μικρότερης διαμέτρου, οι οποίες λειτουργούν ως αντικαταστάτες των αρχικών δεσμίδων, με το ανωτέρω φαινόμενο να καλείται «διαμερισματοποίηση» (compartmentation) (Lindborg, Mack & Zigmond, 2017; Li et al., 2022).

Η διαδικασία της διαμερισματοποίησης πραγματοποιείται επί του εγγύς κολοβώματος, καθώς και επί του σχηματιζόμενου ελλείμματος στην περιοχή μεταξύ των δύο κολοβωμάτων. Η έκταση σε μήκος αυτής ποικίλει, με κύριο αίτιο τις τελούμενες δομικές μεταβολές των ενδονευρικών ινοβλαστών, αλλά και των κυττάρων του Schwann, μέσω της επιμήκυνσης των οποίων επιτυγχάνεται ο σχηματισμός περιβλήματος επί των ομάδων των νευροαξόνων, λαμβάνοντας ουσιαστικά το ρόλο του περινευρίου (Gordon, 2016a; Sohn & Park, 2018). Στην πράξη, κάθε ομάδα μικρότερων δεσμίδων περικλείει ένα αυξημένο αριθμό νευροαξόνων, διαδραματίζοντας το ρόλο μιας διακριτής μονάδας αναγέννησης κατά το πρώιμο στάδιο αυτής. Οι ενδείξεις υλοποίησης της ανωτέρω διαμερισματοποίησης τείνουν να φθίνουν με την πάροδο του χρόνου, όπου σε χρονικό διάστημα μηνών από τον τραυματισμό και την πρόκληση της βλάβης τελικώς εντοπίζονται ελάχιστα ή και μηδενικά σημεία της παρουσίας της (Reier, Zholudeva & Lane, 2017; Zigmond & Echevarria, 2019).

Το φαινόμενο της διαμερισματοποίησης εντοπίζεται εντονότερο στην περιοχή της περιφέρειας, συνθήκη η οποία λειτουργεί ενισχυτικά υπέρ της άποψης ότι πρόκειται για διαδικασία, που προάγεται μέσω παραγόντων, οι οποίοι καταγράφονται ή και δρουν στην αντίστοιχη περιφερική περιοχή. Αντιστοίχως, ομοίως ισχυρός διεγερτικός παράγοντας σε ό,τι αφορά τη διαμερισματοποίηση αποτελεί και η έκθεση στο εξωτερικό περιβάλλον, με την αποδιοργάνωση του περινευρικού φραγμού διάχυσης να λειτουργεί, επίσης, ενισχυτικά έναντι της συγκεκριμένης διαδικασίας, η οποία τελείται αποκλειστικά επί των τμημάτων του ενδονευρίου που υφίστανται αναγέννηση (Gordon, 2016b; Wong, Babetto & Beirowski, 2017).

2.7 Εκφύλιση και αναγέννηση περιφερικών νεύρων

Ο νευρώνας αποτελεί επιμηκυσμένη κυτταρική δομή, με το νευροάξονα να συνιστά έως και το 90% του συνολικού όγκου του αξονοπλάσματος. Πιθανές βλάβες στην περιοχή του νευροάξονα συνεπάγονται τη διακοπή της συνέχειας του, με σαφείς συνέπειες επί του περιφερικού και του κεντρικού τμήματος, αλλά και επί της ίδιας της δυναμικής του νευρώνα (Weiss et al., 2016; Otsuki & Terenzio, 2023). Εντός των αρχικών ωρών κατόπιν της διατομής του νευροάξονα, καταγράφεται η σύσπαση και η ακόλουθη απομάκρυνση των περιοχών αμφοτέρων των κολοβωμάτων. Αντιστοίχως, τόσο στο περιφερικό, όσο και στο κεντρικό κολόβωμα ενεργοποιείται μια ακολουθία διακριτών διεργασιών και μηχανισμών, που αποσκοπούν στην επίτευξη της νευρικής αναγέννησης (Zhou & Notterpek, 2016; Reier, Zholudeva & Lane, 2017).

Η διατομή του νευροάξονα επιφέρει την απώλεια της επαφής του περιφερικού τμήματος με το κυτταρικό σώμα, συνθήκη που συντελεί στην αδυναμία διατήρησης της δομικής και λειτουργικής του ακεραιότητας, με απόρροια την πρόκληση Βαλλεριανής εκφύλισης. Την αρχική διόγκωση του νευροάξονα έπεται η αποδόμηση του ελύτρου μυελίνης και η έναρξη διαδικασιών φαγοκυττάρωσης από φαγοκύτταρα, αλλά και η ενεργοποίηση των κυττάρων του Schwann (Cheng et al., 2017; Modrak et al., 2020). Σταδιακά, κυτταρικά σωματίδια τα οποία επέζησαν του τραυματικού συμβάντος, υπόκεινται σε επουλωτικές διεργασίες, με κύριο στόχο την ανάπτυξη πολλαπλών, νέων νευροαξόνων, μέσω της διαδικασίας της νευρικής αναγέννησης (Balakrishnan et al., 2021).

2.7.1 Διαδικασία αποδόμησης και εκφύλισης του νευροάξονα

Νευροάξονες, οι οποίοι έχουν τραυματισθεί και επομένως έχουν διατομή, εισέρχονται σε ένα στάδιο «αυτοκαταστροφής», μέσω της οποίας πυροδοτείται ένα σύνολο χαρακτηριστικών αντιδράσεων, μέσω των οποίων σταδιακά επιχειρείται η αποκατάσταση τελικώς της βλάβης. Ειδικότερα, κατόπιν της αξονικής διατομής, ο κεντρικός άξονας υποβάλλεται σε μια πορεία τραυματικής εκφύλισης, εντός της ζώνης τραυματισμού του (Tricaud & Park, 2017; Reier, Zholudeva & Lane, 2017). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η ζώνη της βλάβης επεκτείνεται κεντρικά από το σημείο του τραυματισμού μέχρι και τον επόμενο κόμβο του Ranvier. Δεν αποκλείεται όμως, αναλόγως του μηχανισμού και της δυναμικής του υφιστάμενου τραυματισμού,

να ενεργοποιηθούν διαδικασίες απόπτωσης του σώματος του νευρώνα (Zhou & Notterpek, 2016; Bolívar, Navarro & Udina, 2020).

Η εμφάνιση της Βαλλεριανής εκφύλισης, η οποία χαρακτηρίζεται από τη διακοπή της συνέχειας του νευρίτη περιφερικώς της περιοχής της βλάβης, παρατηρείται εντός 48 h από την αξονική διατομή. Ως απόρροια αυτής, καταγράφεται η αποδόμηση του νευροάξονα και η έναρξη των διαδικασιών αποδόμησης της μυελίνης (Sohn & Park, 2018; Otsuki & Terenzio, 2023). Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του Schwann πυροδοτεί την έναρξη διαδικασιών φαγοκυττάρωσης των προϊόντων, που προέρχονται από την αποδόμηση τόσο του νευροάξονα, όσο και της μυελίνης. Η διαδικασία του καταβολισμού των μορίων μυελίνης κρίνεται ως άκρως σημαντική καθώς τα γλυκο-πρωτεϊνικά μόρια, τα οποία συνδέονται με τα μόρια μυελίνης λειτουργούν, αναστέλλοντας τις διεργασίες αναγέννησης του νευροάξονα (Cattin et al., 2015; Modrak et al., 2020).

Κατόπιν της εκδήλωσης της Βαλλεριανής εκφύλισης, η βασική μεμβράνη των κυττάρων του Schwann παραμένει, με την ανάπτυξη αυτών να τελείται κατά μήκος, συντελώντας στη δημιουργία των στηλών του Büngner («*Bands of Büngner*»), ρόλος των οποίων αποτελεί η παροχή υποστήριξης για την αναπαραγωγή των νευριτών, μέσω της διασφάλισης ενός κατάλληλου μικρο-περιβάλλοντος ανάπτυξης. Η συρρίκνωση των ενδονευρικών σωληνίσκων ακολουθείται από τη διάχυση εντός αυτών κυττάρων του Schwann και μακροφάγων, με τη δημιουργία στην άκρη του αναγεννημένου νευροάξονα ενός «*κώνου αύξησης*» (Cheng et al., 2017; Wong, Babetto & Beirowski, 2017). Ο ανωτέρω σχηματιζόμενος κώνος τείνει να αποκρίνεται έναντι των επιρροής των νευροτροφικών (neurotrophic) παραγόντων (NFs), παραγόντων που λειτουργούν ευοδωτικά έναντι του νευρίτη (neurite-promoting), παραγόντων πρόδρομων της μεσοκυττάριας ουσίας (matrix-forming precursors), καθώς και μεταβολικών και άλλων παραγόντων (Gordon, 2016a).

Ειδικότερα, σε ό,τι αφορά τους νευροτροφικούς παράγοντες, πρόκειται για πρωτεϊνικά μόρια, που εντοπίζονται εντός αμφοτέρων των εκφυλισμένων κινητικών και αισθητικών υποδοχέων, αλλά και εντός των κυττάρων του Schwann κατά τη διάρκεια της αναγεννητικής διαδικασίας. Οι ανωτέρω παράγοντες διαδραματίζουν ένα καίριο ρόλο στην πορεία της επιβίωσης, της ωρίμανσης και της αξονοβλάστησης του νευρίτη (Carr & Johnston, 2017; Otsuki & Terenzio, 2023). Παράλληλα, κατόπιν του τραυματισμού ενός νευρικού κυττάρου, επάγεται η σύνθεση νευροτροφικών

παραγόντων στον κορμό των νευρών από τα κύτταρα του Schwann και τους ινοβλάστες, κυτταρικούς σχηματισμούς μη νευρωνικούς. Κύριος στόχος της ανωτέρω επαγόμενης σύνθεσης των νευροτροφικών παραγόντων αποτελεί η υποστήριξη της ανάπτυξης των νευριτών, με κυριότερο μεταξύ αυτών τον παράγοντα αύξησης νευρών (nerve growth factor, NGF), ο οποίος πέραν της προαγωγής της αύξησης και της επιβίωσης του νευρίτη, ταυτοχρόνως λειτουργεί ως φορέας χημειοτακτικών διαδικασιών, επηρεάζοντας καίρια τη διαμορφώμενη μορφολογία του αυξητικού κώνου (Zhou & Notterpek, 2016; Bolívar, Navarro & Udina, 2020).

Η έκταση της αξονικής εκφύλισης, που τελείται στο περιφερικό άκρο του εγγύς κολοβώματος, καθορίζεται από τη φύση και τη σοβαρότητα του τελούμενου τραυματισμού. Χαρακτηριστικό του αρχικού σταδίου της εκφύλισης αποτελούν οι διαδικασίες πρωτεόλυσης και κατακερματισμού των νευροινιδίων και των μικροσωληνίσκων. Η διεργασία κατακερματισμού των πρωτεϊνικών μορίων βασίζεται στη διαμεσολάβηση ενζυμικών παραγόντων, που ενεργοποιούνται παρουσία ιόντων Ca^{++} επί του αξοπλάσματος εμμέλων και αμύελων νευρικών ινών (Salzer, 2015; Reed et al., 2020). Η ενεργοποίηση των μορίων πρωτεάσης, τα οποία παραμένουν παρόντα σε ανενεργή μορφή στο αξόπλασμα, τελείται λόγω της απελευθέρωσης των ιόντων Ca^{++} εκ των ενδοαξονικών πηγών, ή μέσω της εισόδου του κατά μήκος της περιοχής του αξολήματος (Gordon, 2016b). Ο κατακερματισμός των νευροινιδίων κατόπιν της διατομής του νεύρου αποδίδεται στην παρουσία ιόντων Ca^{++} , λόγω της αυξημένης διαπερατότητας αυτών επί του αξολήματος. Ο εκφυλισμός των νευροινιδίων δύναται να επιβραδυνθεί μέσω της δράσης ειδικών πρωτεϊνικών αναστολέων, με την παρουσία αυτών να επιφέρει την αύξηση των εμμέλων και αμύελων ινών, αλλά και τη μείωση της Βαλλεριανής εκφύλισης (Wong, Babetto & Beirowski, 2017; Robinson, 2022).

Σε ό,τι αφορά την υλοποίηση των διαδικασιών απομάκρυνσης των προϊόντων, που προκύπτουν από την αποδόμηση των πρωτεϊνικών μορίων και τον καταβολισμό της μυελίνης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν, όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα κύτταρα του Schwann και τα μακροφάγα κύτταρα της μη ειδικής άμυνας (Modrak et al., 2020). Κατά την πρώιμη φάση της διαδικασίας της ανάπλασης βασικός αναδεικνύεται ο ρόλος των κυττάρων του Schwann, καθώς πρόκειται για τους κυρίαρχους παράγοντες φαγοκυττάρωσης στο διάστημα αυτό. Ακολούθως και σε δεύτερη φάση, τον ανωτέρω ρόλο αναλαμβάνουν τα μακροφάγα, τα οποία αποτελούν φυσιολογικός υποπληθυσμός της περιοχής των περιφερικών νευρών, με το ποσοστό αυτών να ανέρχεται περί του 5%

του συνόλου των μη νευρικών κυττάρων (Cattin & Lloyd, 2016; Weiss et al., 2016). Επιπλέον, κατόπιν του τραυματισμού και της προκαλούμενης βλάβης, αυξημένες συγκεντρώσεις μακροφάγων μεταναστεύουν μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στην περιοχή του περιφερικού κολοβώματος. Καταφθάνοντας στην περιοχή, τα μακροφάγα διαπερνούν την μεμβράνη των κυττάρων του Schwann και αναλαμβάνουν την αποδόμηση του ελύτρου της μυελίνης, αλλά και την ταυτόχρονη απομάκρυνση των παραγόμενων προϊόντων αποδόμησης (Cattin et al., 2015; Cheng et al., 2017). Είναι σαφές ότι μέσω της αποδιοργάνωσης του ελύτρου και της ακόλουθης απομάκρυνσης των προϊόντων της αποδόμησης αυτής επιτυγχάνεται η μείωση της παρουσίας μοριακών συμπλεγμάτων ικανών να λειτουργήσουν ανασταλτικά έναντι των διαδικασιών ανάπλασης του νευροάξονα (Salzer, 2015). Ομοίως σημαντικός αναδεικνύεται ο ρόλος των μακροφάγων στην επίτευξη της νεοαγγείωσης, μέσω της έκκρισης κυτταροκινών και μιτογόνων ουσιών. Η αλληλεπίδραση των μακροφάγων κυττάρων, επομένως, με τα κύτταρα του Schwann και τους ινοβλάστες συνιστά καίριο στάδιο στην πορεία της νευρικής ανάπλασης και της ανάπτυξης νέων νευροαξόνων (Carr & Johnston, 2017; Min, Parkinson & Dun, 2021).

Αντιδράσεις επούλωσης ενεργοποιούνται κατόπιν από κυτταρικά σώματα εκ του εγγύς κολοβώματος, τα οποία και επέζησαν των διεργασιών απόπτωσης, που επέφερε ο τραυματισμός, με κύριο στόχο την ανάπτυξη νέων νευροαξόνων. Πρόκειται για νευροάξονες, οι οποίοι αναδύονται είτε παραπλεύρως από τον αρχικό κόμβο του Ranvier είτε από το πέρας της περιοχής του κεντρικού κολοβώματος (Sohn & Park, 2018; Robinson, 2022). Χαρακτηριστική εξελίσσεται η εκτενής διακλάδωση αυτών, η οποία συντελεί στην αυξημένη παρουσία περιφερικών απολήξεων επί του μητρικού νευροάξονα. Ο αναπτυξιακός κώνος συνιστά εξειδικευμένο σχηματισμό, ο οποίος αναπτύσσεται στο πέρας του εκάστοτε νευροάξονα, με κύρια ευθύνη αυτού τον κατάλληλο προσανατολισμό της διαδικασίας της αξονικής επιμήκυνσης (Tricaud & Park, 2017; Wong, Babetto & Beirowski, 2017).

Θα πρέπει να αποσαφηνισθεί ότι τα αρχικά κύτταρα του Schwann, τα οποία υπόκειται σε διεργασίες εκτεταμένου πολλαπλασιασμού, εντός του περιφερικού κολοβώματος και κατόπιν της Βαλλεριανής εκφύλισης, αφορούν κύτταρα τα οποία δεν ενεπλάκησαν ενεργά στις μεταβολικές διαδικασίες σύνθεσης της μυελίνης σε χρόνο πρότερο του τραυματισμού. Οι στήλες του Büngner, που διαμορφώνονται από τα

κύτταρα του Schwann, περιβάλλονται από βασική μεμβράνη και δημιουργούν ενδονευρικός κυλινδρικές δομές (Zigmond & Echevarria, 2019; Gordon, 2020).

Μια δεύτερη φάση πολλαπλασιασμού τελείται επί των κυττάρων του Schwann, εντός των οποίων περικλείονται οι νευροάξονες που αναπτύσσονται στο περιφερικό κολόβωμα. Εκ των κυττάρων αυτών σχηματίζονται ακολούθως νέες δομές ελύτρου μυελίνης, μέσω των οποίων αυξάνεται η ταχύτητα της νευρικής αγωγής. Ο σχηματισμός δεματίων από τους νευροάξονες, τα οποία περικλείονται εντός ενδονευρικών ινοβλαστών, διαδικασία που καλείται «διαμερισματοποίηση», αποσκοπεί στην αποκατάσταση του περιβάλλοντος ενδονευρικός επί της περιοχής των δύο κολοβωμάτων (Zhou & Notterpek, 2016; Bolívar, Navarro & Udina, 2020). Η επιτάχυνση της εξελικτικής πορείας της διαδικασίας ανάπτυξης των νευροαξόνων επιτυγχάνεται με την επαφή των νευροαξόνων με το περιφερικό κολόβωμα. Παρά τον αυξημένο αριθμό νευροαξόνων εντός του περιφερικού κολοβώματος, ελάχιστοι συνεχίζουν την αναπτυξιακή τους πορεία, με την πλειονότητα αυτών να υποστρέφει και να εκφυλίζεται. Τελικώς, με τη δημιουργία των τελικών συνάψεων με τα όργανα-στόχους, ένας και μόνο νευροάξονας θα παραμείνει ενεργός (Zigmond & Echevarria, 2019; Llanes et al., 2024).

2.7.2 Δομικές και λειτουργικές μεταβολές των κυττάρων του Schwann κατά τις φάσεις της εκφύλισης και της αναγέννησης

Κατά την 3^η και 4^η ημέρα κατόπιν του τραυματισμού, εντοπίζονται φαινόμενα αποδιαφοροποίησης των κυττάρων του Schwann επί της περιοχής του περιφερικού κολοβώματος, αλλά και επί του άπω πέρατος του κεντρικού κολοβώματος, με ακόλουθη την έναρξη του πολλαπλασιασμού τους. Έναυσμα των ανωτέρω διαδικασιών αποδιαφοροποίησης και πολλαπλασιασμού των κυττάρων του Schwann δύναται να αποτελούν τα προϊόντα αποδόμησης των νευρικών ινών, αλλά και της μυελίνης λόγω της δράσης των μακροφάγων κυττάρων (Wilcox et al., 2020; Liu et al., 2022). Ομοίως σημαντική κατά τη διαδικασία της αποδιαφοροποίησης αναδεικνύεται η αύξηση των επιπέδων της ερυθροποιητίνης, μέσω της οποίας επάγεται η διεργασία φωσφορύλιωσης της κινάσης extracellular signal-regulated kinase (ERK) (Min, Parkinson & Dun, 2021).

Οι ανωτέρω διεργασίες της αποδιαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του Schwann συνιστούν βασικά στάδια κατά τη διαδικασία της αναπλάσεως επί της περιοχής του τραυματισμού. Έχει αποδειχθεί ότι πιθανή παρακώλυση των διαδικασιών πολλαπλασιασμού των κυττάρων του Schwann δύναται να επιφέρει την αδυναμία στρατολόγησης και καθοδήγησης των προερχόμενων από την περιφέρεια μακροφάγων κυττάρων, με ομοίως αδύνατη τη μυελινόλυση και την επίτευξη της αξονικής ανάπλασης από το κεντρικό κολόβωμα (Qu et al., 2021; Zhang, Jiang & Fang, 2021). Είναι συνεπώς αντιληπτό ότι η ανάπτυξη των νευροαξόνων τελείται σε πλήρη συσχέτιση με τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη των κυττάρων του Schwann. Σημαντικό, επίσης, κρίνεται το γεγονός ότι τα συγκεκριμένα κύτταρα παραμένουν υπό αποδιαφοροποίητης κατάστασης έως την επαφή τους με τους αναπτυσσόμενους νευροάξονες, οπότε εν συνεχεία ανακόπτεται ο πολλαπλασιασμός τους και διαφοροποιούνται (Benga et al., 2017; Gordon, 2020).

Η παραγωγή ή όχι μυελίνης καθορίζεται από το είδος των αξόνων με τους οποίους και έρχονται σε επαφή τα κύτταρα του Schwann, ενώ η απουσία επαφής με νευροάξονες συντελεί στην απόπτωση των κυττάρων του Schwann και την ακόλουθη εξαφάνισή τους (Qu et al., 2021). Ειδικότερα, εντός διαστήματος 6 μηνών τα συγκεκριμένα κύτταρα αποκτούν διακριτά λειτουργικά και μορφολογικά γνωρίσματα, που συνοδεύονται από την τροποποίηση της έκφρασης διάφορων πρωτεϊνικών μορίων. Οι ανωτέρω αλλαγές πιθανώς να ευθύνονται για την προοδευτικά επιδεινούμενη δεινότητα των κυττάρων του Schwann σε ό,τι αφορά την υποστήριξη της ανάπτυξης των νευροαξόνων, ιδίως υπό συνθηκών χρόνιας απονεύρωσης της περιοχής του περιφερικού κολοβώματος, αποτελώντας σαφή ένδειξη για τη διενέργεια χειρουργικής αποκατάστασης, σε περίπτωση διατομής (Liu et al., 2019; Bolívar, Navarro & Udina, 2020).

Τα κύτταρα του Schwann σχετίζονται στενά με αμφότερες τις διαδικασίες της εκφύλισης, αλλά και της αναγέννησης στην περιοχή του περιφερικού νευρικού κολοβώματος, προβάλλοντας μια σειρά δομικών και λειτουργικών μεταβολών (Sohn & Park, 2018). Τη διατομή του νεύρου ακολουθεί η πρόκληση αλληλουχίας μιτωτικών διαιρέσεων στα κύτταρα του Schwann, οδηγώντας στο σχηματισμό των στηλών του Büngner. Πρόκειται για οδούς καθοδήγησης των υπό αναγέννηση νευροαξόνων, ενώ συγχρόνως αποτελούν σημεία παροχής νευροτροφικών ουσιών (Salzer, 2015; Otsuki & Terenzio, 2023).

Η έναρξη του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του Schwann κατά τη διάρκεια της Βαλλεριανής εκφύλισης τοποθετείται κατά την 1^η έως 5^η ημέρα κατόπιν της κάκωσης, με την κορύφωση αυτής να καταγράφεται κατά την 3^η ημέρα της μετατραυματικής περιόδου, ενώ ακολούθως παρατηρείται φθίνουσα πορεία αυτής (Min, Parkinson & Dun, 2021; Robinson, 2022). Αντιστοίχως, η επόμενη έξαρση μιτωτικών διαιρέσεων των κυττάρων του Schwann εντοπίζεται κατά τη φάση αναγέννησης, με επίκεντρο κατά κύριο λόγο τα κύτταρα του Schwann, που τίθενται στην εγγύς περιοχή των υπό αναγέννηση αξόνων, ενώ προηγείται χρονικώς της περιόδου σχηματισμού μυελίνης (Boissonnas et al., 2020; Gordon, 2020).

Σταδιακά τελείται η προοδευτική μείωση των συγκεντρώσεων των κυττάρων του Schwann, με την πλήρη απουσία αυτών σε χρονικό διάστημα 1 έτους κατόπιν της κάκωσης. Ομοίως, εντός του διαστήματος αυτού σημαντικά έχουν ατροφήσει οι στήλες του Büngner, ενώ είναι δυνατή η ανίχνευση ορισμένων ποσοτήτων ελαστικών ινών και μορίων κολλαγόνου (Tomlinson et al., 2018; Zhang, Jiang & Fang, 2021).

2.7.3 Σύνθεση και έκκριση πρωτεϊνών από τα κύτταρα του Schwann κατά νευρική αναγέννηση

Εντός 48 h από την πρόκληση τραυματισμού, στην περιοχή περιφερικώς της νευρικής βλάβης (διατομής) τα κύτταρα του Schwann τείνουν να ελαχιστοποιούν την έκφραση γονιδίων σχετιζόμενων με τη μυελίνη, ενώ μεταξύ των πρωτεϊνικών μορίων των οποίων περιορίζονται οι συγκεντρώσεις συγκαταλέγονται και πρωτεΐνες σημαντικές στη διαδικασία διατήρησης της αρχιτεκτονικής δομής του μυελινικού ελύτρου (Lindborg, Mack & Zigmond, 2017; Luzhansky et al., 2019).

Η εδραίωση φαινομένων απονεύρωσης του περιφερικού τμήματος επιφέρει την αύξηση των επιπέδων σύνθεσης των μορίων κολλαγόνου, αλλά και την πρόκληση μεταβολών στην κατανομή των επιμέρους τύπων αυτού επί της περιοχής του ενδονευρίου και του επινευρίου (Hussain et al., 2020). Υπεύθυνοι παράγοντες τόσο για τις διαδικασίες παραγωγής, όσο και εναπόθεσης των μορίων κολλαγόνου στο ενδονεύριο χαρακτηρίζονται τα κύτταρα του Schwann και οι ινοβλάστες, με την απόθεση του κολλαγόνου επί της εξωτερικής επιφάνειας της βασικής μεμβράνης των κυττάρων του Schwann να συντελεί στην πάχυνση του ελύτρου. Ως απόρροια της ανωτέρω συνθήκης καταγράφεται η μείωση της διαμέτρου των ενδονευρικών

σωληνίσκων, η οποία παρατηρείται εντός χρονικού διαστήματος 3 μηνών από την πρόκληση της βλάβης (Bolívar, Navarro & Udina, 2020; Zhang, Jiang & Fang, 2021).

Η σύνθεση πρωτεϊνών από τα κύτταρα του Schwann κατά τη διάρκεια των διαδικασιών νευρικής αναγέννησης κρίνεται ως ουσιώδους σημασίας, δεδομένου ότι σε πιθανή πρόκληση αναστολής μέσω της χρήσης κατάλληλων ουσιών του πολλαπλασιασμού αυτών, αλλά και των διεργασιών πρωτεϊνοσύνθεσης, παρεμποδίζεται η ανάπτυξη των νευροαξόνων, με σαφείς επιπτώσεις στη λειτουργία του οργανισμού (Liu et al., 2019; Otsuki & Terenzio, 2023).

2.7.4 Αξονική ανάπτυξη στο περιφερικό τμήμα και συμβολή στην πορεία της νευρικής αναγέννησης

Η επιτυχής έκβαση της διαδικασίας της νευρικής αναγέννησης καθορίζεται από τη χρονική στιγμή κατά την οποία οι νευροάξονες, που προέρχονται από το εγγύς τμήμα διασχίζουν, κατόπιν της διατομής του νεύρου, την αναστομωτική γραμμή, καταλήγοντας στο περιφερικό τμήμα. Άξονες, που δεν διανύουν την αντίστοιχη εξωνευρική πορεία, καταλήγουν στην περιοχή των στηλών του Büngner, ή εναλλακτικά ακολουθούν εξελικτική πορεία ανάπτυξης εντός του στρώματος του συνδετικού και επινευρικού ιστού, ανάμεσα στις δεσμίδες (Zhang, Jiang & Fang, 2021; Ricci et al., 2022). Πλήθος νευροαξόνων, που προέρχονται από τους νευροάξονες που βρίσκονται παρακειμένως του κεντρικού κολοβώματος, διεισδύουν εντός των κυττάρων του Schwann, με τους άξονες που καταλήγουν μέχρι τις στήλες του Büngner να παρουσιάζονται αρχικώς σε επαφή με την επιφανειακή μεμβράνη των κυττάρων του Schwann και ακολούθως να εισβάλουν στο εσωτερικό κυτταρόπλασμά τους. Η αύξηση της διαμέτρου των νευροαξόνων δεν αποκλείεται να προκαλέσει τη διάρρηξη της βασικής μεμβράνης, που εντοπίζεται να περιβάλλει τις στήλες του Büngner, συντελώντας στην ολοκληρωτική εξαφάνισή τους (Hussain et al., 2020; Otsuki & Terenzio, 2023).

Με δεδομένο ότι ένας αυξημένος αριθμός νευροαξόνων εισέρχεται περιφερικώς επί των στηλών, αναμένεται ο συνολικός τους αριθμός να καταγράφεται μεγαλύτερος έναντι της αντίστοιχης συγκέντρωσής τους στην περιοχή, που βρίσκεται κεντρικά της βλάβης. Νευροάξονες, οι οποίοι δε σχηματίζουν περιφερικές συνδέσεις, τείνουν με την πάροδο του χρόνου κατόπιν της βλάβης να ατροφούν, συνθήκη που

τελικώς καταλήγει στην εξαφάνισή τους (Ward et al., 2015; Zigmond & Echevarria, 2019). Αντιθέτως, νευροάξονες, οι οποίοι επιτυγχάνουν το σχηματισμό περιφερικών συνδέσεων, ωριμάζουν με αποτέλεσμα την αύξηση της διαμέτρου τους, η οποία αποδίδεται ως απόρροια της υποστήριξής τους από τα όργανα-στόχους (Ricci et al., 2022).

Η παρουσία ενός ιδιαιτέρως αυξημένου αριθμού αξόνων περιφερικώς αποκαλύπτει την αδυναμία αξιολόγησης της εξελικτικής πορείας της νευρικής αναγέννησης με βάση τον προσδιορισμό ποσοτικά της δυναμικής τους. Επιπλέον, δεν αποκλείεται ο αυξημένος αριθμός νευροαξόνων στην περιοχή του περιφερικού κολοβώματος να δρα ανασταλτικά στην πορεία της αναγεννητικής διαδικασίας, εγείροντας εμπόδια στην εξέλιξη και ολοκλήρωσή της (Tomlinson et al., 2018; Hussain et al., 2020).

Ο ρόλος των κυττάρων του Schwann κατά την αναγέννηση αναδεικνύεται άκρως σημαντικός, με την καθοδήγησή τους να τελείται μέσω ειδικών σημάτων, προερχόμενων από τους αναγεννώμενους νευροάξονες. Η κατακερματισμένη βασική μεμβράνη των κυττάρων του Schwann, που εντοπίζονται στις στήλες του Büngner, αντικαθίσταται από νέα, με κάθε κύτταρο να επενδύει κάθε νευροάξονα με έλυτρα μυελίνης, περιβάλλοντάς τον, η συνέχεια των οποίων διακόπτεται από την παρουσία των κόμβων του Ranvier (Weng et al., 2018; Stierli, Imperatore & Lloyd, 2019). Τα κύτταρα του Schwann καθοδηγούνται από τον εκάστοτε νευρώνα κατά τη διαδικασία της δημιουργίας του ελύτρου της μυελίνης, διαδικασία η οποία συνεπάγεται την ισχυρή διασύνδεση μεταξύ κυττάρου και άξονα. Η εναπόθεση μυελίνης από τα κύτταρα του Schwann τελείται κατόπιν της έκθεσης της βασικής μεμβράνης του άξονα επί της επιφάνειας του κυττάρου, με ακόλουθη την πυροδότηση μιτωτικών διαιρέσεων, διαδικασία η οποία προηγείται σαφώς του σχηματισμού των ελύτρων της μυελίνης (Tomlinson et al., 2018; Otsuki & Terenzio, 2023).

2.7.5 Εξειδίκευση του μηχανισμού της νευρικής αναγέννησης

Όπως έχει εκτενώς περιγραφεί, κατόπιν της διατομής του περιφερικού νεύρου και της αποκατάστασης της συνέχειάς του, οι αναγεννώμενοι νευροάξονες προωθούνται σταδιακά προς την περιοχή του περιφερικού κολοβώματος, όπου απαντούν τα κύτταρα του Schwann, ή αναπτύσσονται τυχαίως επί του συνδετικού ιστού ή και εκτός της

περιοχής του νεύρου. Οι νευροάξονες, που δεν θα επιτύχουν να συναντήσουν τα κύτταρα του Schwann, εκφυλίζονται, με όσους διασφαλίσουν τη σύνδεση αυτή να υπόκειται ακολούθως σε διαδικασίες μυελίνωσης (Cheng et al., 2017; Luzhansky et al., 2019). Αν και αρχικώς η συνολική συγκέντρωση των νευροαξόνων επί του περιφερικού κολοβώματος καταγράφεται μεγαλύτερη έναντι αυτής επί του κεντρικού κολοβώματος, με την πάροδο του χρόνου, ο αριθμός αυτών μειώνεται, με τα ριζίδια του κεντρικού κολοβώματος να προβάλλουν περιφερικές συνδέσεις. Νευροάξονες, οι οποίοι κατόρθωσαν τη σύνδεσή τους με όργανα-στόχους, στη συνέχεια ωριμάζουν, αυξάνοντας τη διάμετρό τους μέσω της δράσης νευροτροφικών παραγόντων, ενώ όσοι δεν διασφάλισαν την ανωτέρω σύνδεση υποτροφούν και εξαφανίζονται (Antoniadis, 2017; López-Leal, Diaz & Court, 2018).

Η εξασφάλιση της επανόδου, κατά το δυνατό, των επιπέδων λειτουργικότητας καθορίζεται από την ικανότητα κάθε αναγεννώμενου νευροάξονα να καταλήξει επί του ίδιου τύπου οργάνου-στόχου, του οποίου η νεύρωση διασφαλιζόταν μέσω αυτής της νευρικής οδού κατά το παρελθόν (Tomlinson et al., 2018). Εντοπίζεται αυξημένη εξειδίκευση σε επίπεδο ιστού, με τους νευροάξονες να τείνουν να αναπτύσσονται προς την περιοχή του νευρικού ιστού, και όχι προς την κατεύθυνση τενόντων ή κοκκώδους ιστού, προβάλλοντας μια προτιμώμενη πορεία προς το κατάλληλο, ανά περίπτωση, νευρικό στέλεχος. Στην πράξη, κινητικοί νευροάξονες τείνουν να αναπτύσσονται προς την περιοχή των κινητικών περιφερικών κολοβωμάτων, εν αντιθέσει με τους αισθητικούς νευροάξονες, που αναπτύσσονται προς τα αισθητικά περιφερικά κολοβώματα (Bolívar, Navarro & Udina, 2020; Zhang, Jiang & Fang, 2021).

Η εξειδικευμένη πορεία των αναγεννώμενων νευροαξόνων δύναται να αποδοθεί στη δράση μηχανισμών αναγνώρισης εξ επαφής (contact recognition), καθώς οι υπό ανάπτυξη νευροάξονες έρχονται σε επαφή με διαφορετικές ομάδες των κυττάρων του Schwann εντός της περιοχής του περιφερικού κολοβώματος. Η προσέλκυση αυτών προς την αντίστοιχη κατεύθυνση οφείλεται στη διασύνδεσή τους αυτή και στην ακόλουθη αναγνώριση των αντίστοιχων μοριακών παραγόντων στην περιοχή (Carr & Johnston, 2017; Hussain et al., 2020). Επιπλέον, σημαντικός κρίνεται ο ρόλος χημικών ουσιών, παραγόμενων εκ του περιφερικού κολοβώματος, με στόχο την καθοδήγηση, μέσω των αντίστοιχων συγκεντρώσεών τους, των αναγεννώμενων νευροαξόνων προς το κατάλληλο όργανο-στόχο (Stratton & Shah, 2016). Ομοίως, νευροτροφικοί παράγοντες λειτουργούν στο πλαίσιο καθοδήγησης των νευροαξόνων,

που εισέρχονται εντός των στηλών των κυττάρων του Schwann, προκειμένου να καταλήξουν τελικώς προς την επιθυμητή κατεύθυνση (Wong, Babetto & Beirowski, 2017; Bolívar, Navarro & Udina, 2020).

2.7.6 Παράγοντες που επηρεάζουν το ρυθμό της νευρικής αναγέννησης

Ο τραυματισμός ενός νευρώνα θέτει ως κύρια προτεραιότητα την επιβίωσή του κατόπιν της ανοξότμησης του, σημείο βασικό στην έναρξη της διαδικασίας αναβολικής αναγεννητικής του απόκρισης. Είναι αντιληπτό ότι η διάσωση ενός νευρώνα καθορίζεται από ένα πλήθος διακριτών παραγόντων, με κυριότερη μεταξύ αυτών τη φύση του τραυματισμού (Robinson, 2018; Dahlin, 2023). Ειδικότερα, η πρόκληση συνθλιπτικών κακώσεων, απόρροια των οποίων αποτελεί η μη ολική αποκοπή του περιφερικού νεύρου, παρουσιάζει χαμηλότερο ποσοστό απόπτωσης σε σχέση με την πρόκληση πλήρους ακρωτηριασμού των περιφερικών νευροαξόνων, η οποία απουσία χειρουργικής αποκατάστασης ενέχει ως τελικό αποτέλεσμα τον αυξημένο επιπολασμό κυτταρικών θανάτων (Stratton & Shah, 2016; Wong, Babetto & Beirowski, 2017). Ομοίως, βλάβες επί περιοχών πλησίον των κυτταρικών σωμάτων επιτείνουν τον κίνδυνο θανάτου του νευρώνα, με τη διαδικασία της απόπτωσης να παρουσιάζεται περισσότερο εκτενής και αυξημένης ταχύτητας. Βασικό αίτιο της ανωτέρω συνθήκης αποτελεί το υψηλό ποσοστό απώλειας αξονοπλασματικού όγκου επί των βλαβών σε κεντρικότερες περιοχές, με το κυτταρικό σώμα να αντιλαμβάνεται τόσο την έκταση, όσο και την εγγύτητα του τελούμενου τραυματισμού (Jang et al., 2016; Zhang, Jiang & Fang, 2021).

Σημαντική διαφοροποίηση καταγράφεται σε ό,τι αφορά τα επίπεδα ευαισθησίας των νωτιαίων κινητικών νευρώνων έναντι των αισθητικών νευρώνων των νωτιαίων γαγγλίων. Ένα αυξημένο ποσοστό των αισθητικών νευρώνων σε περιοχές των ραχιαίων γαγγλίων οδηγούνται σε απόπτωση κατόπιν τραυματισμού στο ισχιακό νεύρο, με τη διάμετρο αυτών να επηρεάζει την ανωτέρω διαδικασία. Ειδικότερα, αισθητικοί νευρώνες μεγαλύτερης διαμέτρου εμφανίζουν μικρότερα επίπεδα ευαισθησίας έναντι της αποπτωτικής διαδικασίας (Stratton & Shah, 2016; Stierli, Imperatore & Lloyd, 2019). Παράλληλα, διακριτές ομάδες νευρώνων προβάλουν σαφείς διαφοροποιήσεις αναφορικά με την απόκρισή τους κατόπιν του τραυματισμού

τους, με βλάβες σε κεντρικότερες περιοχές να συντελούν στην απώλεια μεγαλύτερου αριθμού νευρώνων (Jang et al., 2016; Lindborg, Mack & Zigmond, 2017).

Το πλήθος των εναπομείναντων νευρώνων τροποποιούν το φαινότυπό τους μέσω της διακριτής έκφρασης γονιδιακών τόπων, επιχειρώντας τη βέλτιστη διαχείριση της απώλειας κατόπιν της βλάβης, ή αντιστοίχως την απομείωση των συγκεντρώσεων των νευροτροφικών παραγόντων, που εκλύονται από τα κύτταρα-στόχους. Αποτέλεσμα των ανωτέρω γεγονότων αποτελεί η πρόσκτηση ιδιοτήτων, που συμβάλλουν στη βέλτιστη αντιμετώπιση της υφιστάμενης κρίσης, διασφαλίζοντας αυξημένες πιθανότητες επιβίωσής τους, με την ταυτόχρονη προαγωγή των διαδικασιών αποκατάστασης, τόσο μέσω της παλίνδρομης απόκρισης του νευροάξονα προς την κεντρική περιοχή, όσο και προς την περιφέρεια (Stratton & Shah, 2016; Lopes et al., 2022).

Οι ρυθμοί απόπτωσης των κινητικών νευρώνων διαφοροποιούνται αισθητά έναντι των αντίστοιχων ρυθμών των αισθητικών νευρώνων, με τις βλάβες που καταγράφονται σε περιοχές πλησίον του κυτταρικού σώματος να παρουσιάζουν αυξημένες πιθανότητες απόπτωσης των σωμάτων, συνθήκη που ομοίως παρατηρείται υπό συνθηκών εξελκυσμού των νωτιαίων ριζών (Robinson, 2018; Ding & Hammarlund, 2019). Εν αντιθέσει, η έναρξη της απόπτωσης των αισθητικών νευρώνων τοποθετείται εντός 48 h από την πρόκληση της βλάβης, με την κορύφωση αυτής να λαμβάνει χώρα εντός χρονικού διαστήματος 2 εβδομάδων κατόπιν του τραυματισμού και με την ολοκλήρωσή της να τελείται εντός 2 περίπου μηνών. Επιπροσθέτως, θα πρέπει να σημειωθεί ότι νευρώνες μεγαλύτερης ωριμότητας/ηλικίας τείνουν να εμφανίζονται περισσότεροι ανθεκτικοί έναντι βλαβών τραυματισμού τους (Benga et al., 2017; López-Leal, Diaz & Court, 2018).

Παρά τη σαφή εξειδίκευση των μηχανισμών νευρικής αναγέννησης, δεν είναι απολύτως βέβαιη η κατάκτηση ενός πλήρως ικανοποιητικού τελικού λειτουργικού αποτελέσματος. Πιθανή καθυστέρηση του χρόνου επανεύρωσης δύναται να επιφέρει την παρουσία μη αναστρέψιμων βλαβών στη λειτουργία περιφερικών οργάνων-στόχων, καθώς και των υποδοχέων αισθητικών μηνυμάτων (Luzhansky et al., 2019; Ricci et al., 2022). Αντιστοίχως, ο εσφαλμένος προσανατολισμός των αναγεννώμενων νευροαξόνων δεν αποκλείεται να προκαλέσει την παρουσία αναντιστοιχιών στην διαδικασία της επανεύρωσης, εγείροντας σημαντικά προβλήματα στο επίπεδο λειτουργικότητας του ατόμου (Jang et al., 2016; Zhang, Jiang & Fang, 2021).

Ένα πλήθος κυτταρικών και μοριακών παραμέτρων διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην προσπάθεια δημιουργίας των νέων νευροαξόνων, μέσω των οποίων θα επιτευχθεί η επανεύρωση των περιφερικών οργάνων-στόχων, αλλά κυρίως η επιβίωση του νευρώνα, που έχει υποστεί τη βλάβη (Dahlin, 2023). Πριν από κάθε προσπάθεια προσαρμογής, ο νευρώνας επιχειρεί να διασφαλίσει την επιβίωσή του έναντι του τελούμενου τραυματισμού του, με τον μηχανισμό της απόπτωσης να λειτουργεί με τρόπο καθοριστικό κατά τη διάρκεια της πορείας ενός σημαντικού αριθμού κυτταρικών σωμάτων. Ένα σύνολο αλληλοεπιδρώντων παραγόντων τείνουν να καθορίζουν την εξέλιξη της διαδικασίας απόσβεσης των επιπτώσεων του τραυματισμού επί του νευρώνα, οι οποίοι δύναται να τροποποιηθούν είτε με την υιοθέτηση χειρουργικών μεθόδων αποκατάστασης είτε μέσω της επίδρασης επί του βιοχημικού μικροπεριβάλλοντος του (Jang et al., 2016; Stierli, Imperatore & Lloyd, 2019). Ομοίως σημαντικός μηχανισμός στο ανωτέρω πλαίσιο αποτελεί η κυτταρική προσαρμογή, με το κυτταρικό σώμα να επιχειρεί μέσω αυτής την τροποποίηση του μεταβολικού του προσανατολισμού, επιδιώκοντας την προαγωγή των διαδικασιών ανάπλασης του νευροάξονα. Το σύνολο των ανωτέρω μηχανισμών κρίνεται ουσιαστικής σημασίας στο πλαίσιο της επιτυχούς υλοποίησης των διεργασιών αναγέννησης (Ding & Hammarlund, 2019; Llanes et al., 2024).

Συνοψίζοντας, το τελικό αποτέλεσμα των ανωτέρω διεργασιών καθορίζεται μέσω ποικίλων κυτταρικών και μοριακών παραμέτρων, με τη διαδικασία ανάπλασης του περιφερικού νευρικού ιστού να συνιστά στην πράξη τύπο κυτταρικής απόκρισης έναντι του υφιστάμενου τραυματισμού. Είναι αντιληπτό ότι το κυτταρικό σώμα υφίσταται την απώλεια τμήματος του κυτταρικού του όγκου λόγω του τελούμενου τραυματισμού του και της επακόλουθης πρόκλησης βλάβης, με συνέπεια την ενεργοποίηση διαδικασιών αποκατάστασης τόσο της ανατομίας, όσο και των επιπέδων λειτουργικότητάς του (Benga et al., 2017; Kouyoumdjian, Graça & Ferreira, 2017). Ως εκ τούτου, η ανάπλαση του τραυματισμένου νευροάξονα αποτελεί μονομερή προσέγγιση του εγειρόμενου προβλήματος, με την αποκατάσταση των αντίστοιχων κατάλληλων περιφερικών συνάψεων και την προσαρμογή αυτών στα νέα δεδομένα, που ανατέλλουν κατόπιν της βλάβης να ανάγονται σε ομοίως καθοριστικούς παράγοντες στα πλαίσια επίτευξης του βέλτιστου δυνατού λειτουργικού και ανατομικού αποτελέσματος (Stierli, Imperatore & Lloyd, 2019; Zhang, Jiang & Fang, 2021).

2.7.7 Μηχανισμοί που αφορούν την κάλυψη του διαστήματος μεταξύ των δύο κολοβωμάτων

Με στόχο την άφιξη τους επί του περιφερικού κολοβώματος, απαιτείται οι άξονες να διανύσουν το διάστημα μεταξύ των δύο κολοβωμάτων, διαδικασία η οποία λειτουργεί καθοριστικά στην πορεία της αναγεννητικής διαδικασίας. Είναι αντιληπτό ότι η διαδικασία της νευρικής αναγέννησης συνιστά στην πράξη διεργασία αποκατάστασης της δομής και της λειτουργικότητας κυττάρων παρά ιστού, με δεδομένο ότι η πρόκληση βλάβης επί του νευροάξονα επιφέρει την παρουσία απωλειών του αξονοπλασμικού όγκου (Stratton & Shah, 2016; Lu et al., 2022). Τα νευρικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από την ιδιαιτερότητά τους να μην πολλαπλασιάζονται και, συνεπώς, να μην αυξάνονται ποσοτικά. Η ανωτέρω ιδιαιτερότητα προάγει ως κύριο στόχο της διαδικασίας αναγέννησης την αποκατάσταση της δομής και του όγκου του εκάστοτε κυττάρου, με την τελική επούλωση της κάκωσης να συμπεριλαμβάνει διαδικασίες πολλαπλασιασμού ινοβλαστών, κυττάρων του Schwann, ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά και την σύνθεση αυξημένων ποσοτήτων πρωτεϊνών (Kouyoumdjian, Graça & Ferreira, 2017; Wilcox et al., 2020).

Σε αρχικό στάδιο, στο διάστημα μεταξύ των δύο κολοβωμάτων σχηματίζεται θρόμβος ινώδους, λόγω της διήθησης επί της περιοχής έμμορφων συστατικών του αίματος σε συνδυασμό με μακροφάγα κύτταρα. Ακολούθως, ινοβλάστες προερχόμενοι από τους περιφερικούς ιστούς, αλλά και από τα νευρικά κολοβώματα εισέρχονται στο εντοπιζόμενο διάστημα και συντελούν στην ανάπτυξη νέων τριχοειδών (Ding & Hammarlund, 2019; Rigoni & Negro, 2020). Η γεφύρωση των δύο κολοβωμάτων τελείται κατόπιν της εισόδου εντός του διαστήματος κυττάρων του Schwann προερχόμενων από αμφότερες τις περιοχές των κολοβωμάτων, με την άθροιση αυτών να τελείται σε στήλες (Liu et al., 2019; Otsuki & Terenzio, 2023).

Ινοβλάστες με προέλευση από το επινεύριο μεταναστεύουν στην περιοχή, με τον πολλαπλασιασμό τους να διαρκεί αυξημένο χρονικό διάστημα, το οποίο εκτείνεται σε τουλάχιστον 5 εβδομάδες κατόπιν της κάκωσης (Duboný, 2017). Η διαδικασία ανάπτυξης των νευροαξόνων παρεμποδίζεται από το σχηματισμό θρόμβου, αλλά και από την ιδιαιτέρως αυξημένη δυναμική του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του συνδετικού ιστού. Κύριο αίτιο αποτελεί ο περιορισμός του εύρους των ενδονευρικών σωληνίσκων, συντελώντας στην απομείωση της διαμέτρου των αξόνων, ενώ επηρεάζει ομοίως αρνητικά τον προσανατολισμό τους (Stratton & Shah, 2016; Rigoni & Negro,

2020). Βασικοί παράγοντες, που καθορίζουν τη διαδικασία της αναγέννησης, του προσανατολισμού των νευροαξόνων στην περιοχή μεταξύ των δύο κολοβωμάτων και την τελική κάλυψη του διαστήματος μεταξύ αυτών αποτελούν τα κύτταρα του Schwann και οι νευροτροφικοί παράγοντες (Wilcox et al., 2020).

2.7.8 Συσχέτιση του χρόνου της νευρικής αναγέννησης και του διαστήματος μεταξύ των δύο κολοβωμάτων

Ο περιφερικός ιστός προβάλλει αξιοσημείωτα επίπεδα δυναμικής σε ό,τι αφορά τη διαδικασία αποκατάστασης και γεφύρωσης του διαστήματος μεταξύ των δύο κολοβωμάτων, με την συμπλήρωση των υφιστάμενων ελλειμμάτων. Ο κεντρικός άξονας του αγωγού διασχίζεται από νευρικές ίνες, οι οποίες προοδευτικά διανύουν συνολικά το μήκος του, με τελική κατάληξη την οργάνωσή τους σε μικροσκοπικές δεσμίδες ινών που περιβάλλονται, κάθε μια διακριτά, από νεοσχηματιζόμενες υφές περινευρίου (Rigoni & Negro, 2020; Lu et al., 2022). Το σύνολο των δεσμίδων περιβάλλεται από έλυτρο συνδετικού ιστού, με χαρακτηριστικά που ομοιάζουν με το επινεύριο, ενώ τα τριχοειδή αγγεία που σχηματίζονται φέρουν χαρακτηριστικά όμοια με εκείνα του αγγειακού δικτύου, που εντοπίζεται επί φυσιολογικού νεύρου. Χαλαρός συνδετικός ιστός τείνει να καταλαμβάνει τον κενό χώρο εντός του μεσοθηλιακού σωλήνα, ο οποίος αργότερα αντικαθίσταται από λιπώδη ιστό (Weng et al., 2018; Nocera & Jacob, 2020). Το ρόλο του υποστρώματος για τη διεύθυνση των, προερχόμενων από τις περιοχές και των δύο κολοβωμάτων, κυττάρων του Schwann και των ινοβλαστών λαμβάνει ο σχηματιζόμενος θρόμβος, με ακόλουθη την ανάπτυξη νεοαγγειακών σχηματισμών. Η παρουσία τόσο των κυττάρων του Schwann, όσο και των ινοβλαστών κρίνεται αναγκαία στη διαδικασία προώθησης των νευροαξόνων, με τον αρχικώς σχηματιζόμενο ινώδη ιστό να μην επιτυγχάνει την προώθησή τους. Στην περίπτωση αδυναμίας σύναψης λειτουργικών διασυνδέσεων των νευροαξόνων με τα αντίστοιχα όργανα-στόχους επακόλουθο αποτελεί η απομυελίνωση και η σταδιακή εκφύλιση αυτών (Kouyoumdjian, Graça & Ferreira, 2017; Zhang, Jiang & Fang, 2021).

Υπό φυσιολογικών συνθηκών οι νευροάξονες παρουσιάζουν την ικανότητα να διανύσουν διάστημα μεγαλύτερο των 10 mm εντός του μεσοθηλιακού υποστρώματος, προκειμένου να επιτύχουν την βέλτιστη κάλυψη του υφιστάμενου κενού. Δεν αποκλείεται, όμως, σε περιπτώσεις συγκεκριμένων παθολογικών συνθηκών, όπως είναι

ο Σακχαρώδης Διαβήτης, να προκληθούν σαφείς δυσκολίες επί της μετανάστευσης των κυττάρων και της επακόλουθης διαδικασίας της αξονικής αναγέννησης (Liu et al., 2019; Dahlin, 2023).

Έχει προσδιορισθεί ότι υφίσταται ένα προσδιορισμένο όριο μήκους, πέραν του οποίου δεν είναι δυνατή η γεφύρωση της απόστασης μεταξύ των δύο νευρικών κολοβωμάτων από τους υπό αναγέννηση νευροάξονες. Ειδικότερα, σε περιπτώσεις ελλείμματος άνω των 15 mm δεν είναι εφικτή η διάνυση της απόστασης και συνεπώς η επίτευξη της γεφύρωσης του αντίστοιχου διαστήματος μεταξύ των δύο κολοβωμάτων, καθώς είναι αδύνατο οι νευροάξονες να φθάσουν επί του περιφερικού κολοβώματος (Rigoni & Negro, 2020; Lu et al., 2022). Σε περιπτώσεις, όμως, χορήγησης ορμονικών παραγόντων και ειδικότερα θυρεοειδικής ορμόνης, αλλά και της πρότερης εκφύλισης του περιφερικού τμήματος, είναι δυνατή η υπερπήδηση του ανωτέρω εμποδίου και η γεφύρωση υφιστάμενων ελλειμμάτων των οποίων η απόσταση υπερβαίνει τα 15 mm. Παράλληλα, μέσω της προσθήκης επί του αυλού του υποστρώματος καλλιεργημένων κυττάρων του Schwann είναι εφικτή η προαγωγή της αναγέννησης και η επιτυχημένη γεφύρωση του προκαλούμενου λόγω της βλάβης νευρικού ελλείμματος (Liu, Wang & Yi, 2018; Zhang, Jiang & Fang, 2021).

2.7.9 Περιφερικό κολόβωμα

Ιδιαίτερος σημαντικός αναδεικνύεται ο ρόλος του περιφερικού κολοβώματος κατά τη διαδικασία ανάπτυξης του περιφερικού νεύρου, καθώς σε αρχικό στάδιο, επί του αυτού εμφανίζεται η διεργασία της Βαλλερινιανής εκφύλισης, μέσω της οποίας τροποποιείται το περιεχόμενο και το περιβάλλον του περιφερικού κολοβώματος, συντελώντας στην επαγωγή της διαδικασίας αναγέννησης του νευροάξονα (Duboný, 2017; Kouyoumdjian, Graça & Ferreira, 2017). Στην περιοχή της βλάβης και εντός χρονικού διαστήματος 2 ημερών από τον τραυματισμό τελείται διήθηση ποικίλων κυττάρων, όπως ουδετερόφιλων, μακροφάγων και T-λεμφοκυττάρων, ενώ εντός διαστήματος ολίγων ωρών εκκρίνονται ποσότητες κυτοκινών, ιντερλευκίνης 1 (interleukin, IL-1) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (tumour necrosis factor alpha (TNF- α)) (Stierli, Imperatore & Lloyd, 2019; Wilcox et al., 2020). Η συγκέντρωση εντός ημερών επί της περιοχής μακροφάγων και ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων, υπεύθυνων για την παραγωγή χυμοκινών και έτερων βιομορίων, επιτείνει τη

διαδικασία, καθώς ορισμένα εκ των ανωτέρω βιομορίων δρουν, επηρεάζοντας τα επίπεδα λειτουργικότητας των κυττάρων του Schwann. Παράλληλα, σημαντικός είναι και ο ρόλος τους στην πρόκληση και διατήρηση του νευροπαθητικού άλγους (Duboný, 2017; Liu, Wang & Yi, 2018).

Τα ανωτέρω μακρομόρια μπορεί να αναδειχθούν σε κατάλληλους στόχους αναφορικά με την υλοποίηση ενδεχόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως στην περίπτωση του παράγοντα TNF- α , ο οποίος συνιστά πιθανό διάμεσο στην πρόκληση του άμεσου μετα-τραυματικού πόνου. Ομοίως σημαντική εντοπίζεται η επιρροή του στη διαδικασία της Βαλλεριανής εκφύλισης, μέσω της ενεργοποίησης της μεταγραφής παραγόντων με καίριο προασπιστικό ρόλο στη διαδικασία αποδόμησης του νευροάξονα (Nocera & Jacob, 2020; Lopes et al., 2022).

Παράλληλα, η σπουδαιότητα του περιφερικού κολοβώματος αποκαλύπτεται καθώς σε περιπτώσεις απουσίας αυτού, οι νευροάξονες κατόρθωσαν να επιτύχουν την κάλυψη διαστήματος αρκετά ισχνού, μικρότερου από 5 mm, με επακόλουθη τη μείωση του αριθμού τους, αλλά και της διαμέτρου τους, οδηγώντας τελικώς στην πλήρη εξαφάνισή τους. Ο ιδιαίτερος θετικός ρόλος του περιφερικού κολοβώματος τείνει να αποδίδεται στη δυνατότητα της διάχυσης των μακρομορίων και της μετακίνησης των κυττάρων εντός του αυλού του υποστρώματος (Duboný, 2017; López-Leal, Diaz & Court, 2018). Η σύνθεση των μακρομορίων τελείται είτε εντός των οργάνων-στόχων, οπότε ακολούθως πραγματοποιείται η μετακίνηση αυτών μέσω του παλίνδρομου συστήματος μεταφοράς, είτε και τοπικά εντός του παλίνδρομου συστήματος μεταφοράς (Kouyoumdjian, Graça & Ferreira, 2017). Παρατηρείται ότι απουσία περιφερικού κολοβώματος η ανάπτυξη των υπό αναγέννηση νεύρων περιορίζεται σε ελάχιστο μήκος, με τη δημιουργία μικρού αριθμού δεσμίδων νευρικών ινών, που παρουσιάζονται δίχως προσανατολισμό και απολύτως αποδιοργανωμένες. Τα ανωτέρω υποδεικνύουν τη σαφή σημασία του ρόλου του περιφερικού κολοβώματος, η οποία αποδίδεται στην ικανότητά του να προσελκύει τους νευροάξονες που προέρχονται από το κεντρικό κολόβωμα (Zhang, Jiang & Fang, 2021; Ricci et al., 2022).

2.8 Παράγοντες που καθορίζουν την έκταση και το ρυθμό της αποκατάστασης των νεύρων

Τόσο η ποιότητα όσο και η ταχύτητα τέλεσης της διαδικασίας αναγέννησης των νευροαξόνων, η οποία συνιστά στην πράξη την αντανάκλαση του ρυθμού ταχύτητας και του επιπέδου λειτουργικής αποκατάστασης του νεύρου, εξαρτώνται από ένα σύνολο διακριτών παραμέτρων, πέραν του τύπου της υφιστάμενης βλάβης και την ακόλουθη χειρουργική επανόρθωση αυτής (Liu & Duan, 2023). Μεταξύ των κυριότερων εξ αυτών συγκαταλέγονται το είδος και το επίπεδο της βλάβης, η ηλικία του ασθενούς, η αιμάτωση της περιοχής, το χρονικό διάστημα, το οποίο παρεμβάλλεται από τη στιγμή του τραυματισμού μέχρι και την χειρουργική αποκατάσταση της κάκωσης, το επίπεδο επιτυχίας της χειρουργικής τεχνικής, το σχηματισμό ουλής, την πρόκληση του φαινομένου μνήμης- εκφύλισης, καθώς και από τους επιβαλλόμενους περιβαλλοντικούς παράγοντες (Wang et al., 2019; Khan & Perera, 2020).

Σε ό,τι αφορά το είδος της βλάβης, έχει παρατηρηθεί ότι η λειτουργική αποκατάσταση του νεύρου καταγράφεται βέλτιστη κατόπιν συνθλιπτικής κάκωσης αυτού, σε σύγκριση με την αποκατάστασή του κατόπιν διατομής. Ειδικότερα, εντοπίζεται ότι η περίοδος καθυστέρησης έπειτα από την πρόκληση συνθλιπτικής κάκωσης είναι σαφώς συντομότερη, με το ρυθμό αποκατάστασης να χαρακτηρίζεται, κατά συνέπεια, ως σημαντικά ταχύτερος (Dodla et al., 2019; Liu & Duan, 2023). Παράλληλα, σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορά το μηχανισμό της τελούμενης βλάβης παρουσιάζονται και στο επίπεδο του νευρικού κυττάρου, με την καταγραφή αυξημένων επιπέδων κυτταρικής απώλειας κατόπιν διατομής, ενώ αντιθέτως δεν εντοπίζεται καμία απώλεια σε κυτταρικό επίπεδο μετά από συνθλιπτική βλάβη (Rayner et al., 2020). Ομοίως, η παρατηρούμενη ανάπτυξη των νευροαξόνων κατόπιν διατομής εμφανίζεται να είναι λιγότερο προσανατολισμένη και συγχρονισμένη συγκριτικά με την αντίστοιχη ανάπτυξη αυτών έπειτα από σύνθλιψη. Οι υφιστάμενες διαφοροποιήσεις στη πρόγνωση της πορείας της αναγέννησης αποδίδονται στο γεγονός ότι σε κακώσεις, που οφείλονται σε σύνθλιψη, διατηρείται η ακεραιότητα των ενδονευρικών σωλήνων, με τους νευροάξονες να καθοδηγούνται επαρκώς προς τα κύτταρα στόχους. Εν αντιθέσει, στην περίπτωση διατομής τελείται η διακοπή της συνέχειας των αγωγών, η οποία συντελεί στην πρόκληση του αποπροσανατολισμού των νευροαξόνων (Khan & Perera, 2020; Supra & Agrawal, 2023).

Σε ό,τι αφορά το επίπεδο της βλάβης, η παρουσία της κάκωσης κατά το δυνατό περισσότερο περιφερικά επιφέρει καλύτερη πρόγνωση στο πεδίο της νευρικής αναγέννησης, ενώ ομοίως θετικότερη κρίνεται η πρόβλεψη αναφορικά με τα επίπεδα αποκατάστασης των τελικών επιπέδων λειτουργικότητας του νεύρου (Silva et al., 2017). Κατόπιν της συρραφής ενός περιφερικού διατμημηθέντος νεύρου, η διαδικασία αναγέννησης των νευροαξόνων ακολουθεί ρυθμούς, που ανέρχονται σε 1 mm ανά 24 h. Ως απόρροια, στην περίπτωση που η διαδρομή που θα απαιτηθεί να διανύσουν είναι εκτενής, εντοπίζεται αυξημένη η πιθανότητα να ατροφήσουν οι μυϊκές ίνες, πριν επιτευχθεί η επαρκής επανεύρωση τους (Houschyar et al., 2016; Liu & Duan, 2023).

Η έκταση του δημιουργούμενου χάσματος μεταξύ των δύο νευρικών κολοβωμάτων επηρεάζει, επίσης, την πορεία λειτουργικής αποκατάστασης του νεύρου, με χάσματα έκτασης μικρότερης των 2,5 cm να προβάλουν βέλτιστα επίπεδα απόκρισης έναντι εκείνης, που παρατηρείται επί εκτενέστερων χασμάτων. Η έκταση του υφιστάμενου μεταξύ των δύο κολοβωμάτων διάκενου καθορίζεται κατά κύριο λόγο από τη φύση του τραυματισμού, που προκάλεσε τη βλάβη, με νεύρα των οποίων η διάτμηση προκλήθηκε από αιχμηρά αντικείμενα, όπως για παράδειγμα γυαλί, να συνοδεύεται από την εμφάνιση κολοβωμάτων με ομαλά χείλη. Στις ανωτέρω περιπτώσεις το υφιστάμενο χάσμα δύναται να αποκατασταθεί με ευκολία μέσω της διενέργειας τελικο-τελικής συρραφής (Dodla et al., 2019; Wang et al., 2019). Εν αντιθέσει, σε περιπτώσεις τραυματισμών προερχόμενων από υψηλής ενέργειας κακώσεις, όπως υπό συνθήκες πυροβολισμού, η προκαλούμενη κάκωση παρουσιάζει αυξημένη έκταση τόσο επί του κεντρικού, όσο και επί του περιφερικού κολοβώματος. Το δημιουργούμενο διάκενο εκ της ανωτέρω βλάβης κρίνεται εκτενές και αυξημένης σοβαρότητας, συνεπώς είναι αδύνατη η αποκατάστασή του μέσω της αξιοποίησης τελικο-τελικής νευρορραφής. Στις συγκεκριμένες περιπτώσεις, ο περιορισμός του υφιστάμενου εκτενούς χάσματος περικλείει διαδικασίες κινητοποίησης και μετάθεσης των νEURων, αλλά και την κάμψη παρακείμενων αρθρώσεων και την αξιοποίηση νευρικών μοσχευμάτων (Houschyar et al., 2016; Supra & Agrawal, 2023).

Η ηλικία του ασθενούς τείνει να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία λειτουργικής αποκατάστασης ενός νεύρου, με ασθενείς μικρότερων ηλικιακών ομάδων να παρουσιάζουν καλύτερη πρόβλεψη έναντι ηλικιωμένων ασθενών. Κύριο αίτιο της ανωτέρω διαφοροποίησης αποτελούν τα αυξημένα επίπεδα προσαρμοστικότητας του εγκεφάλου στο μοντέλο επανεύρωσης των κυττάρων- στόχων, κατόπιν του μη

προσανατολισμού των νευροαξόνων (Palispis & Gupta, 2017; Wang et al., 2019). Παράλληλα, σε άτομα μικρότερης ηλικίας η απόσταση, που καλούνται να διανύσουν οι νευροάξονες προκειμένου να επιτύχουν την επανεύρωση των κυττάρων- στόχων, είναι σαφώς μικρότερη (Chato-Astrain et al., 2022).

Σε ό,τι αφορά την αιμάτωση τοπικά της περιοχής, πρόκειται για παράμετρο η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο υπό συνθήκες φυσιολογικής δραστηριοποίησης, όσο και κατά τη διαδικασία αναγέννησης του νεύρου κατόπιν του τραυματισμού του. Μετά από την κάκωση, η αιμάτωση του νεύρου, καθώς και των ιστών περιμετρικώς αυτού, κρίνεται ως μεγίστης σημασίας, καθώς επηρεάζει σημαντικά τη διαδικασία της νευρικής αναγέννησης, το σχηματισμό ουλώδους ιστού, αλλά και τα επίπεδα επιβίωσης των μοσχευμάτων (Dodla et al., 2019; Khan & Perera, 2020).

Σημαντικά τείνει να επηρεάζει την έκβαση της διαδικασίας επανεύρωσης ο τύπος του νεύρου, που έχει υποστεί βλάβη. Ειδικότερα, σε περιπτώσεις που ο τραυματισμός αφορά αμιγώς αισθητικό ή κινητικό νεύρο, υφίσταται μειωμένος κίνδυνος πρόκλησης μη ακριβούς προσανατολισμού των αναπτυσσόμενων νευροαξόνων, συνθήκη η οποία σαφώς καθορίζει ομοίως την εξέλιξη με ακρίβεια της επανεύρωσης. Βλάβες επί περιφερικών νεύρων, που εμπλέκονται στη νεύρωση ενός ή δύο μυών, παρουσιάζουν βέλτιστη πρόγνωση έναντι νεύρων, που αφορούν μεγαλύτερο αριθμό μυϊκών ομάδων ή αισθητηρίων περιοχών (Wang et al., 2019; Rayner et al., 2020).

Το χρονικό διάστημα, το οποίο παρεμβάλλεται από τη στιγμή του τραυματισμού μέχρι και την χειρουργική αποκατάσταση της κάκωσης, κρίνεται ως εξίσου σημαντική παράμετρος στα πλαίσια της διαδικασίας επανεύρωσης. Υπό ιδανικές συνθήκες, η ταχύτερη αποκατάσταση της συνέχειας του περιφερικού νεύρου συνιστά πρωταρχική επιλογή, εφόσον οι συνθήκες του τραύματος το επιτρέπουν (Liu & Duan, 2023). Σε εκτενείς τραυματισμούς, κατά τους οποίους παρουσιάζεται απώλεια, ή και νέκρωση, των ιστών και υπό περιπτώσεις κατά τις οποίες οι εντοπιζόμενες βλάβες χαρακτηρίζονται ως δυνητικώς μολυσματικές, η διαδικασία της αποκατάστασης επιβάλλεται να τεθεί σε αναμονή, προκειμένου να διασφαλισθεί η αποκατάσταση, ή η βελτίωση κατά το δυνατό, των τοπικών αιματικών και έτερων συνθηκών, ενώ εξίσου καίρια κρίνεται η υπερπήδηση του κινδύνου έγερσης φαινομένων φλεγμονώδους αντίδρασης. Αντιθέτως, άμεσα τελείται η αποκατάσταση

σε περιπτώσεις τραυματισμών με διατομή του περιφερικού νεύρου, όπου όμως δεν καταγράφεται απώλεια νευρικών ιστών, ούτε αντιστοίχως διαταραχές στην αιμάτωση των ιστών περιμετρικώς της βλάβης (Dodla et al., 2019; Supra & Agrawal, 2023).

Είναι αντιληπτό ότι στο πεδίο της βλάβης και ειδικότερα επί του επιπέδου της αναστομωτικής γραμμής εξελίσσονται ταυτοχρόνως δύο διακριτές, και εν τη φύσει αντίθετες, βιολογικές διεργασίες, η διαδικασία αποκατάστασης των κυτταρικών σχηματισμών και η αποκατάσταση της ιστικής περιοχής. Οι διεργασίες αποκατάστασης των νευρικών κυττάρων τελούνται σε κάθε νευροάξονα, ο οποίος έχει διατηρηθεί, με απώτερο στόχο την ανάκτηση επαρκώς των πρότερων επιπέδων κυτταροπλασματικού του όγκου και την αναγέννηση του περιφερικού τμήματος αυτού, το οποίο και έχει ακρωτηριασθεί (Rayner et al., 2020; Chato-Astrain et al., 2022). Στην πράξη, όπως είναι αντιληπτό, δεν επιχειρείται η αύξηση του αριθμού των υφιστάμενων νευρικών κυττάρων, αλλά αντιθέτως επιτελούνται προσπάθειες επαναφοράς αυτών στην πρότερη, αρχική τους λειτουργική κατάσταση. Αντιστοίχως, κατά την πορεία αποκατάστασης των ιστών επιχειρείται η εν γένει επούλωση της περιοχής του τραύματος, μέσω του αντίστοιχου σχηματισμού ουλής. Οι έντονες διαδικασίες πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών και η ακόλουθη εμφάνιση ουλώδους σχηματισμού επί της αναστομωτικής γραμμής δεν αποκλείεται να λειτουργήσουν ανασταλτικά έναντι της διαδικασίας αναγέννησης των νευροαξόνων, ιδιαιτέρως εάν συνεκτιμηθεί η ποικιλότητα και πολυπλοκότητα των μηχανισμών, που δρουν επηρεάζοντας τον προσανατολισμό και την ανάπτυξη αυτών. Υπό του ανωτέρω πρίσματος, η αναστολή του σχηματισμού ουλώδους ιστού πιθανώς να επιδράσει θετικώς επί της προαγωγής της διαδικασίας αναγέννησης (Dodla et al., 2019).

Αναστολή του σχηματισμού ουλής είναι δυνατό να επιχειρηθεί μέσω της χορήγησης αντίστοιχων ουσιών, όπως είναι τα στεροειδή, η χρήση των οποίων έχει αποδειχθεί ότι δρα κατασταλτικά σε ό,τι αφορά την εξέλιξη της διαδικασίας της επούλωσης. Ομοίως, ουσίες, όπως είναι η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα, τείνουν να λειτουργούν, επιτυγχάνοντας την ελάττωση του σχηματιζόμενου κοκκιώδους ιστού (Yannas, Tzeranis & So, 2017; Liu & Duan, 2023). Σε όμοιο πλαίσιο λειτουργούν και ουσίες, μέσω της χορήγησης των οποίων επιχειρείται η μείωση του ρυθμού σχηματισμού κολλαγόνου, επηρεάζοντας σημαντικά τη διαδικασία της επούλωσης. Αν και έχουν καταγραφεί ιδιαιτέρως θετικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τη συμβολή της καταστολής του σχηματισμού ουλώδους ιστού στην ταχύτητα υλοποίησης της

διαδικασίας νευρικής αναγέννησης, δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί η δυναμική των ανωτέρω διεργασιών και η επιρροή τους στην εξελικτική πορεία του αναγεννητικού μηχανισμού (Caillaud et al., 2019; Khan & Perera, 2020).

Η πρόκληση του φαινομένου μνήμης- εκφύλισης αφορά, κατά κύριο λόγο, την εμφάνιση παρόμοιας κάκωσης, μικρότερων επιπέδων βαρύτητας, σε χρόνο πρότερο της συγκεκριμένης νευρικής βλάβης. Η εκδήλωση κάκωσης παρόμοιας μορφής σε πρότερο χρόνο δύναται να λειτουργήσει ενισχυτικά έναντι της διαδικασίας αναγέννησης της παρούσας βλάβης, με την κλινική εφαρμογή του ανωτέρω φαινομένου να λαμβάνει ιδιαίτερες ενδιαφέρουσες προεκτάσεις. Επιχειρώντας την ερμηνεία του φαινομένου της προβαλλόμενης αυτής μνήμης, στο επίκεντρο τίθεται η επίδραση του νευρικού τμήματος περιφερικώς της περιοχής της βλάβης, ή εναλλακτικά η απευθείας επίδραση της πρότερης κάκωσης επί του σώματος του νευρικού κυττάρου (Dodla et al., 2019; Wang et al., 2019). Η εκδήλωση του φαινομένου της μνήμης είναι αντιληπτή ακόμη και υπό περιπτώσεων κατά τις οποίες ο πρότερος τραυματισμός απέχει εύλογο χρονικό διάστημα από την επόμενη βλάβη, ή ακόμα και υπό περιπτώσεων κατά τις οποίες το νευρικό τμήμα περιφερικώς της περιοχής της βλάβης έχει εξαιρεθεί. Αν και οι επιδράσεις επί του τμήματος κεντρικά της βλάβης δεν δύναται να αποκλεισθούν, όπως είναι για παράδειγμα ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του Schwann, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων δεν βασίζεται αποκλειστικώς σε μεταβολές προερχόμενες από το περιφερικό τμήμα (Chato-Astrain et al., 2022; Supra & Agrawal, 2023). Ως περισσότερο πιθανή ερμηνευτική προσέγγιση αναδεικνύεται η παρουσία μεταβολών εντός του κυτταρικού σώματος, με άκρως ιδιάζουσα τη σημασία που ενέχει η εντατική διαδικασία πρωτεϊνών σύνθεσης και σχηματισμού μορίων mRNA, διεργασίες οι οποίες τοποθετούνται χρονικώς κατά την 2^η και 3^η εβδομάδα κατόπιν του τραυματισμού. Η εκδήλωση αυξημένων επιπέδων ικανότητας των νευροαξόνων να αποσβέσουν την ασυνέχεια, που προκλήθηκε λόγω εκτενών νευρικών ελλειμμάτων κατόπιν του πρότερου τραυματισμού αποδίδεται στην πρόκληση διαδικασιών Βαλλεριανής εκφύλισης επί του περιφερικού κολοβώματος (προεκφύλισης), μέσω της οποίας ενεργοποιείται ο έντονος πολλαπλασιασμός των κυττάρων του Schwann και η επακόλουθη διαδικασία παραγωγής νευροτροφικών παραγόντων εξ αυτών (Adidharma et al., 2022; Gouveia et al., 2024).

Ομοίως σημαντική αναδεικνύεται η επιρροή περιβαλλοντικών παραγόντων στην πορεία εξέλιξης της διαδικασίας νευρικής αναγέννησης. Είναι αντιληπτό ότι,

κατόπιν της διατομής ενός νεύρου, εντοπίζεται μια ακολουθία σημαντικών μεταβολών επί του ενδονευρικού περιβάλλοντος. Συστατικά ενδοκυτταρικής προέλευσης έρχονται σε επαφή με εξωτερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, με την είσοδο μορίων Ca^{++} προερχόμενων από το εξωκυτταρικό περιβάλλον να συμβάλει στην ενεργοποίηση ενδοκυτταρικών υφιστάμενων πρωτεολυτικών ενζυμικών παραγόντων και την εκδήλωση Βαλλεριανής εκφύλισης (Khan & Perera, 2020; Chato-Astrain et al., 2022). Η αναγκαιότητα άμεσης αποκατάστασης του ενδονευρικού περιβάλλοντος αποδεικνύεται μέσω της τελούμενης διαμερισματοποίησης του νεύρου, το οποίο και έχει υποστεί κάκωση (Rayner et al., 2020).

Η βελτιστοποίηση των περιβαλλοντικών παραγόντων τοπικά της περιοχής της βλάβης λειτουργεί ενισχυτικά έναντι της νευρικής αναγέννησης, ιδίως σε περιπτώσεις κατά τις οποίες επιχειρείται η αδρανοποίηση των νευρικών κολοβωμάτων, με κύριο στόχο την απομείωση των επιπέδων του κυτταρικού μεταβολισμού και συνεπώς της καταγραφόμενης δραστηριότητας των ενζυμικών παραγόντων. Υπό των ανωτέρω συνθηκών, τα καταγραφόμενα αποτελέσματα κρίνονται ως βέλτιστα έναντι εκείνων, που παρατηρήθηκαν μέσω της αξιοποίησης των κλασσικών τεχνικών μικροχειρουργικής, γεγονός που υποδεικνύει τη σαφή επιρροή του περιβάλλοντος στην εξελικτική πορεία της αποκατάστασης (Dodla et al., 2019; Khan & Perera, 2020).

Στην προσπάθεια αποκατάστασης της συνέχειας του περιφερικού νεύρου κατόπιν τραυματικής βλάβης σημαντικά συνέβαλε και η εξέλιξη και η προαγωγή ποικίλων και εξειδικευμένων τεχνικών χειρουργικής, όπως επίσης και η ανάπτυξη κατάλληλων εργαλείων παρατήρησης και παρέμβασης. Μέσω της αξιοποίησης εργαλείων μικροσκοπικής παρατήρησης και με τη χρήση μεγεθύνσεων υψηλής ευκρίνειας υπήρξε εφικτή η διασφάλιση του επιτυχούς διαχωρισμού των περιβλημάτων του περιφερικού νεύρου, αλλά και των επιμέρους ανατομικών μονάδων αυτού, όπως επίσης και η επίτευξη της συρραφής τους με ακρίβεια (Kamble, Shukla & Bhat, 2019; Wang et al., 2019). Το επίπεδο επιτυχίας της χειρουργικής τεχνικής καθορίζεται επιπροσθέτως από το υφιστάμενο θεωρητικό υπόβαθρο εξειδίκευσης, καθώς και από τα επίπεδα εμπειρίας και τεχνικής του επαγγελματία υγείας, που θα αναλάβει την εκτέλεση της διαδικασίας χειρουργικής αποκατάστασης. Τα ανωτέρω διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην επίτευξη ενός ικανοποιητικού, τελικού λειτουργικού αποτελέσματος (Liu & Duan, 2023).

2.9 Επανορθωτική χειρουργική των περιφερικών νεύρων

2.9.1 Ιστορική αναδρομή

Κυρίαρχη τυποποιημένη μέθοδος, η οποία αξιοποιήθηκε επί σειράς ετών, με στόχο την διαχείριση της διατομής και την αποκατάσταση της ασυνέχειας των νεύρων αποτέλεσε η επινευρική συρραφή, με τον Hueter (1873) να αποτελεί τον πρώτο, που περιέγραψε τη διαδικασία υλοποίησής της. Κατά το συγκεκριμένο τύπο συρραφής, η τοποθέτηση των νευρορραφών τελείται επί του επινευρίου, δίχως να πραγματοποιείται κανενός είδους παρέμβαση στα νευρικά δεμάτια (Lackington, Ryan & O'Brien, 2017; Wu et al., 2023). Κατά τη διάρκεια των ακόλουθων δεκαετιών ενισχύθηκε η δυναμική της ανωτέρω τεχνικής αποκατάστασης, θέτοντας στο επίκεντρο την προστασία των εμπλεκόμενων ιστών. Κατάλληλα μέσα και εργαλεία επέτρεψαν τη διασφάλιση επαρκών επιπέδων ευκρίνειας κατά την κατόπτευση του συγκεκριμένου πεδίου παρέμβασης. Βασικό όμως μειονέκτημα της ανωτέρω υλοποιούμενης μεθόδου αποτελεί η αδυναμία αποκατάστασης της δεσμικής ευθυγράμμισης εντός της περιοχής του νεύρου (Houschyar et al., 2016; Carvalho, Reis & Oliveira, 2020). Μολονότι εντός ορισμένων επιπέδων εντοπίζονται νεύρα, τα οποία δύναται να αποτελέσουν βέλτιστο πεδίο για την τέλεση επινευρικής συρραφής, εντός έτερων επιπέδων και ιδίως επί της περιφέρειας η ύπαρξη πολλαπλών νευρικών δεσμίδων επί των νευρικών στελεχών συντελεί στην παρουσία μικρού ποσοστού δεσμικής κατανομής κατά την εγκάρσια διατομή του νεύρου. Εντός αυτών των επιπέδων, νευρικές ίνες, που προβάλλουν καθορισμένες λειτουργίες, τείνουν να οργανώνονται επί ορισμένων σημείων των διατομών, συνθήκη η οποία επαυξάνει σημαντικά την πιθανότητα μη ακριβούς ευθυγράμμισης τους (Kubiak et al., 2018; Kamble, Shukla & Bhat, 2019).

Ως εναλλακτική προσέγγιση με στόχο την επίλυση της ανωτέρω κατάστασης οι Langley και Hashimoto (1917) πρότειναν την πιθανή αποκατάσταση των δεσμίδων διακριτά, με την αξιοποίηση περινευρικών ραφών, με στόχο τη συρραφή νευρικών ινών, που διατάσσονταν εντός διαφορετικών νευρικών δεματίων με βάση τη λειτουργία την οποία και εξυπηρετούσαν. Παρά την αισιόδοξη θεωρητικώς υποστήριξη του συγκεκριμένου εγχειρήματος, στην πράξη η τεχνική αυτή προέβαλε υψηλά επίπεδα κινδύνου πρόκλησης βλαβών επί των νευρικών ινών και για το λόγο αυτό δεν κρίνεται ως κατάλληλη επιλογή (Houschyar et al., 2016; Carvalho, Reis & Oliveira, 2020).

Κύριος προβληματισμός των επαγγελματιών υγείας κατά το παρελθόν υπήρξε ο εγχειρόμενος διασταγμός τους έναντι της διενέργειας επεμβατικών δράσεων εντός του εσωτερικού του περιφερικού νεύρου, λόγω κυρίως της μη διαθεσιμότητας δόκιμων τεχνικών χειρουργικής πράξης. Η εξέλιξη της μικροχειρουργικής πέτυχε τη μεταβολή της ανωτέρω προσέγγισης, ιδίως σε ό,τι αφορά την απομείωση των δυσκολιών, που ενέχει η προσπάθεια αποκατάστασης κακώσεων των περιφερικών νεύρων (Lackington, Ryan & O'Brien, 2017; Wu et al., 2023). Ήδη ο Jacobson (1963) επεσήμανε τη σημαντικότητα της χρήσης του μικροσκοπίου στη χειρουργική πρακτική, προσέγγιση η οποία θα συντελούσε στην ελαχιστοποίηση του ποσοστού πρόκλησης τραυματισμών στο περιφερικό νεύρο, διασφαλίζοντας συγχρόνως τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια σε ό,τι αφορά τον προσανατολισμό των δύο νευρικών κολοβωμάτων. Στην πορεία, ομοίως θετικά αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση του μικροσκοπίου κατά τη διενέργεια νευρικής συρραφής παρουσιάσθηκαν από τους Smith (1964) και Kurtze (1964) (Simon et al., 2016; Kamble, Shukla & Bhat, 2019).

Παρά τη σαφή δυναμική και την αξία της μικροχειρουργικής, δεν απουσίασε η έγερση πολλαπλών αμφιβολιών, με την απομείωση αυτών να επιτυγχάνεται μέσω της μελέτης των Millesi και συν. (1970), οι οποίοι προέβαλαν την ανωτερότητα των αποτελεσμάτων των μικροχειρουργικών τεχνικών μέσω της διερεύνησης των αποτελεσμάτων αυτών σε πειραματόζωα. Με βάση τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης, μεταξύ των κυριότερων πλεονεκτημάτων της αξιοποίησης τεχνικών μικροχειρουργικής, συγκαταλέγεται η διασφάλιση ενός ευκρινέστερου οπτικού πεδίου, ικανού να επιτρέψει τη βέλτιστη ορατότητα και επομένως προστασία των ιστών, με απόρροια την ελαχιστοποίηση του πιθανού τραυματισμού τους (Carvalho, Reis & Oliveira, 2020; Wu et al., 2023). Παράλληλα, ομοίως ελάχιστος αναδεικνύεται ο κίνδυνος τραυματισμού μέσω της αξιοποίησης δεσμικών ραφών. Εξίσου βασικό πλεονέκτημα των συγκεκριμένων τεχνικών αποτελεί η ενίσχυση της οπτικής ευκρίνειας, η οποία επιτρέπει τη βέλτιστη εκτίμηση της έκτασης της υποκείμενης κάκωσης του νευρικού ιστού, διασφαλίζοντας την παροχή ενός ιδανικού περιβάλλοντος προκειμένου να επιχειρηθεί η παρασκευή και η συρραφή των δύο νευρικών κολοβωμάτων. Η ανωτέρω συνθήκη συνδράμει, επίσης, ουσιαστικά στη βέλτιστη αναγνώριση και διάκριση των διαφορετικών στρωμάτων του νευρικού ιστού (Houschyar et al., 2016; Kubiak et al., 2018).

2.9.2 Κλινική εφαρμογή

Ένα σύνολο πολλαπλών παραγόντων παρουσιάζεται να επηρεάζει τη διαδικασία λειτουργικής αποκατάστασης κατόπιν της πρόκλησης κάκωσης επί περιφερικού νεύρου, όπως και της επακόλουθης προσπάθειας χειρουργικής προσέγγισης αυτής, με κυριότερους το είδος της προκαλούμενης βλάβης, αλλά και την επιλεγόμενη χειρουργική μέθοδο (Wilcox et al., 2021). Κύριος στόχος του εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας αποτελεί η διασφάλιση της επιτυχούς επανεύρωσης των κατάλληλων κυττάρων- στόχων, εντός ενός ιδανικά σύντομου χρονικού διαστήματος. Η πρόκληση νευρότμησης συνιστά κάκωση, η οποία ακολουθείται από μια σειρά σοβαρών επιπτώσεων, με κυριότερη τον αποπροσανατολισμό των αναγεννώμενων νευροαξόνων επί του επιπέδου της αναστομωτικής γραμμής (Kemp, Cederna & Midha, 2017; Supra & Agrawal, 2023). Συνεπώς, βασικό σημείο στην προσπάθεια επίτευξης μιας κατά το δυνατό άρτιας λειτουργικής αποκατάστασης αποτελεί η προσαρμογή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος έναντι των νέων κεντρομόλων ερεθισμάτων (Tezcan, 2017).

Δεδομένης της έγερσης ποικίλων και πολύπλοκων βιολογικών μηχανισμών με στόχο την αποκατάσταση της προκαλούμενης βλάβης σε κυτταρικό επίπεδο, ο ρόλος του επαγγελματία υγείας τείνει να καθορίζεται απόλυτα, θέτοντας σαφείς στόχους. Μεταξύ των κυριότερων εξ αυτών εντοπίζονται η προσπάθεια διασφάλισης της επιβίωσης του σώματος του κυττάρου, η καθοδήγηση των νευροαξόνων πέραν του συγκεκριμένου επιπέδου της υφιστάμενης βλάβης, η προσπάθεια επανεύρωσης των κατάλληλων ενδονευρικών παρακείμενων σωλήνων στην περιοχή του περιφερικού κολοβώματος, αλλά και των σωστών, ανά περίπτωση, κυττάρων- στόχων, καθώς και η ωρίμανση των αντίστοιχων νευρικών ιστών- στόχων (Kemp, Cederna & Midha, 2017; Wilcox et al., 2021). Μέσω της αξιοποίησης κατάλληλων χειρουργικών τεχνικών, ο επαγγελματίας υγείας δύναται να επηρεάσει θετικά το αναμενόμενο αποτέλεσμα, συνεπικουρώντας επί της διαδικασίας του ορθού προσανατολισμού των αναγεννώμενων νευροαξόνων, ενώ εξίσου καθοριστικής σημασίας κρίνεται η επιλογή του αντίστοιχου χρόνου υλοποίησης των διαδικασιών αποκατάστασης (Kubiak et al., 2018).

Σε ό,τι αφορά την επιλογή του ιδανικού χρονοδιαγράμματος αποκατάστασης, σημαντικό είναι να συνεκτιμηθεί το γεγονός ότι οι υφιστάμενες συνήθειες συνθήκες, που καταγράφονται σε κλινικά περιστατικά, τείνουν να διαφοροποιούνται αισθητά από

τις αντίστοιχες ιδανικές συνθήκες εντός εργαστηριακού περιβάλλοντος. Είναι αντιληπτό ότι, υπό εργαστηριακών συνθηκών, είναι εφικτή η επιλογή του είδους της νευρικής βλάβης και η εστίαση σε συγκεκριμένη ανά περίπτωση κάκωση, γεγονός που δε δύναται να επιτευχθεί στην κλινική πράξη, όπου τόσο η φύση του τραυματισμού, όσο και η εν γένει κατάσταση του ασθενούς ποικίλουν σημαντικά, επηρεάζοντας δυναμικά την κατάκτηση του τελικού λειτουργικού αποτελέσματος (Tezcan, 2017; Wilcox et al., 2021). Δεν είναι στο σύνολο των περιστατικών δυνατή η διασφάλιση των κατάλληλων συνθηκών επέμβασης επί του τραυματισμού μέσω της παρουσίας άμεσα ικανών εξειδικευμένων χειρουργών, ενώ αντιστοίχως η ίδια η κατάσταση του ασθενούς, αλλά και του υφιστάμενου τραυματισμού του πιθανώς να επιβάλλουν την καθυστέρηση της διαδικασίας αποκατάστασης (Dodla et al., 2019; Supra & Agrawal, 2023).

Με βάση τα ανωτέρω δεδομένα, η κατηγοριοποίηση της νευρικής συρραφής δύναται να βασισθεί στο χρόνο εφαρμογής των διαδικασιών χειρουργικής αποκατάστασης, με την οξεία πρωτογενή νευροσυρραφή να τελείται εντός διαστήματος 72 h από την πρόκληση της διατομής, με την καθυστερημένη, πρωτογενή εξίσου, συρραφή να εφαρμόζεται εντός διαστήματος 72 h έως και 1 εβδομάδας από τον τραυματισμό του νεύρου. Ως δευτερογενής συρραφή θεωρείται η νευρορραφή, η πραγματοποίηση της οποίας τελείται κατόπιν χρονικού διαστήματος, που εκτείνεται πέρας της 1 εβδομάδας από τη βλάβη (Kubiak et al., 2018; Carvalho, Reis & Oliveira, 2020).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι εντός των αρχικών 72 h από τον τραυματισμό, κρίνεται ως εφικτή η δυνατότητα διέγερσης του περιφερικού κολοβώματος, προτάσσοντας τις κατάλληλες συνθήκες για τη διασφάλιση της βέλτιστης ευθυγράμμισης κατά τη διενέργεια της νευροσυρραφής. Παράλληλα, η χειρουργική διερεύνηση των τραυματισμών των περιφερικών νεύρων εντός άμεσου χρονικού διαστήματος ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο σχηματισμού ουλώδους ιστού, καθώς επίσης και την έγερση εμποδίων λόγω τάσης, σε ό,τι αφορά την υλοποίηση πρωτογενούς νευροσυρραφής (Kemp, Cederna & Midha, 2017; Supra & Agrawal, 2023).

Η έλευση του ανωτέρω χρονικού περιθωρίου επιφέρει την παύση αντίδρασης του περιφερικού κολοβώματος έναντι ερεθισμάτων, συνθήκη που επιτάσσει εκτενή γνώση της νευρικής τοπογραφίας και υψηλά επίπεδα εμπειρίας εκ μέρους του επαγγελματία υγείας, προκειμένου να τελεσθεί η χειρουργική αποκατάσταση, με

δεδομένο ότι απουσία ευερεθιστικότητας, ο χειρουργός στηρίζεται αποκλειστικά στις πρότερες γνωσιακές του κτήσεις (Tezcan, 2017; Carvalho, Reis & Oliveira, 2020).

Η επιλογή της άμεσης ή της καθυστερημένης υιοθέτησης χειρουργικής θεραπείας καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο του τελούμενου τραυματισμού, με ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί συνθλιπτικά τραύματα, βλάβες προερχόμενες από τη χρήση αμβλύ οργάνου, αλλά και ασθενείς που έχουν δεχθεί βλάβη προκαλούμενη από κακώσεις αυξημένης δυναμικής, όπως πυροβολισμό, επιχειρείται η καθυστέρηση της επιβολής χειρουργικής πράξης αποκατάστασης, επιδιώκοντας την πιθανή αυτόματη αποκατάσταση της βλάβης (Simon et al., 2016; Kubiak et al., 2018). Ο έλεγχος των επιπέδων αποκατάστασης της λειτουργικότητας της προσβεβλημένης περιοχής κρίνεται βέλτιστο να στηριχθεί σε δεδομένα προερχόμενα από ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, με τη διενέργεια αυτών να τοποθετείται εντός διαστήματος 8 έως και 12 εβδομάδων από την πρόκληση της βλάβης. Τα ευρήματα ηλεκτρομυογραφικών εξετάσεων αποκαλύπτουν την υφιστάμενη κατάσταση σε χρόνο σαφώς πρότερο της καταγραφής σημείων κλινικής βελτίωσης και αποκατάστασης των επιπέδων λειτουργικότητας (Dodla et al., 2019; Wilcox et al., 2021).

Στις ανωτέρω περιπτώσεις ασθενών, η εκτίμηση πιθανής χειρουργικής διερεύνησης επιχειρείται εφόσον δεν επιτευχθεί η αποκατάσταση του υφιστάμενου νευρικού ελλείμματος εντός διαστήματος 3 έως 4 μηνών από τον τραυματισμό. Η αδυναμία επανεύρωσης των μυών σε διάστημα πέραν του έτους επιφέρει την ελαχιστοποίηση των πιθανοτήτων επανόδου των επιπέδων ομαλής λειτουργικότητάς τους, δεδομένης της αυξημένης ευαισθησίας τους στην πάροδο του χρόνου. Εντός 1 έτους επέρχεται η αντικατάσταση του μυϊκού από λιπώδη ιστό, με εμφανή τα σημεία ίνωσης, συνθήκη η οποία δρα ανασταλτικά στη διαδικασία αποκατάστασης της λειτουργίας του (Kemp, Cederna & Midha, 2017; Supra & Agrawal, 2023).

Η επιλογή της άμεσης ή ετερόχρονης αποκατάστασης της τελούμενης νευρικής βλάβης καθορίζεται επίσης από το καταγραφόμενο χρονικό διάστημα των ποικίλων μεταβολικών τροποποιήσεων, που παρατηρούνται επί του σώματος του νευρικού κυττάρου. Ειδικότερα, κατόπιν του τραυματισμού και της διατομής του νεύρου, είναι εμφανής η αύξηση του μεταβολισμού σε μέγιστα επίπεδα, εντός χρονικού διαστήματος 2 έως 3 ακόλουθων εβδομάδων (Caillaud et al., 2019; Wu et al., 2023). Επιπλέον, δεν αποκλείεται η πρόκληση δομικών και λειτουργικών μεταβολών επί του περιφερικού τμήματος κατόπιν της διατομής να συντελέσει στην έγερση των κατάλληλων

συνθηκών προκειμένου να προαχθεί η διαδικασία νευρικής αναγέννησης εντός διαστήματος 2 εβδομάδων έπειτα από τον αρχικό τραυματισμό (Kubiak et al., 2018; Dodla et al., 2019). Συγχρόνως, το είδος και η βαρύτητα του τελούμενου τραυματισμού πιθανώς να επιβάλλουν την επιλογή αποκατάστασης σε δεύτερο χρόνο, θεωρώντας επισφαλή την άμεση αποκατάσταση του νεύρου πριν την επούλωση του τραύματος, την απομείωση της πιθανότητας έγερσης γεγονότων φλεγμονώδους αντίδρασης και το διακριτό διαχωρισμό του επιπέδου της νευρικής κάκωσης. Ομοίως, σε περιπτώσεις αποσπαστικών ή και συνθλιπτικών βλαβών κρίνεται θεμιτή η διενέργεια αποκατάστασης σε δεύτερο χρόνο, με το σαφή διαχωρισμό του επιπέδου της νευρικής βλάβης να προηγείται (Kemp, Cederna & Midha, 2017; Wilcox et al., 2021).

Η επιλογή της άμεσης αποκατάστασης επιχειρείται σε περιπτώσεις καθαρών διατομών, με ένα πλήθος παραμέτρων να συνηγορούν υπέρ αυτής. Κυριότερες μεταξύ αυτών εντοπίζονται η δυνατότητα επίτευξης του ορθού προσανατολισμού των νευρικών δεσμίδων μέσω της καθοδήγησής τους από αγγεία του επινευρίου, ενώ εξίσου δυνατή είναι η δυνατότητα διενέργειας τελικο-τελικής συρραφής δίχως τάση (Tezcan, 2017; Carvalho, Reis & Oliveira, 2020). Επιπλέον, άμεσα στην περίπτωση τραυματισμού αυτής της μορφής είναι δυνατή η χαρτογράφηση των νευρικών δεσμίδων επί των δύο νευρικών κολοβωμάτων σε εγκάρσιο επίπεδο. Η συστολή και ακόλουθη συρρίκνωση των δύο κολοβωμάτων και η αδυναμία αποφυγής της τάσης επί του σημείου της συρραφής επιβάλλουν, στην πλειονότητα των καταγεγραμμένων περιστατικών, την παρεμβολή νευρικού μοσχεύματος (Houschyar et al., 2016; Supra & Agrawal, 2023).

Το εκτενές χρονικό διάστημα μεταξύ της τελούμενης κάκωσης και της προσπάθειας αποκατάστασης αυτής σαφώς επιβαρύνει την πρόγνωση μιας κατά το δυνατό πλήρους αποκατάστασης της τελικής λειτουργικότητας της περιοχής. Κύρια αίτια αποτελούν η πρόκληση ατροφίας και ο ακόλουθος εκφυλισμός των κυττάρων-στόχων. Κατόπιν νευρικής διατομής, η παρουσία φαινομένων μυϊκής ατροφίας εντοπίζεται ταχύτατη, με την πλήρη αποδόμηση των μυϊκών ινών να τελείται εντός διαστήματος 2 ετών (Kemp, Cederna & Midha, 2017; Wilcox et al., 2021). Υπό της συνεκτίμησης των ανωτέρω δεδομένων, είναι αντιληπτό ότι η υλοποίηση διαδικασιών επανεύρωσης μυός σε διάστημα πέραν του 1 έτους συντελεί σε ισχνή πρόβλεψη αναφορικά με την επανάκτηση των επιπέδων λειτουργικότητας, ενώ πιθανή αποκατάσταση σε διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών είναι βέβαιο ότι θα επιφέρει την

έγερση μη αναστρέψιμων βλαβών, η ανατροπή των οποίων κρίνεται ως αδύνατη (Lackington, Ryan & O'Brien, 2017; Kubiak et al., 2018).

Εν αντιθέσει με την περίπτωση των μυών, τα αισθητήρια όργανα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ανθεκτικότητας έναντι της απονεύρωσης, με το τελικό αποτέλεσμα της κατάκτησης της αισθητικής λειτουργικότητας να παρουσιάζεται ως μη συσχετιζόμενο με το χρόνο, που παρεμβάλλεται μεταξύ της νευρικής βλάβης και της προσπάθειας αποκατάστασης αυτής (Tezcan, 2017; Carvalho, Reis & Oliveira, 2020).

Συνοψίζοντας, στα πλαίσια της πρωτογενούς αντιμετώπισης διενεργείται νευρορραφή εντός χρονικού διαστήματος, που εκτείνεται μέχρι και 1 εβδομάδα κατόπιν του τραυματισμού, αποσκοπώντας στη βέλτιστη, κατά το δυνατό, αποκατάσταση των επιπέδων λειτουργικότητας του νεύρου. Εν αντιθέσει, στα πλαίσια της δευτερογενούς αντιμετώπισης επιχειρείται η νευρορραφή που τελείται μετά την παρέλευση 1 εβδομάδας από την βλάβη, τμήμα της οποίας συνιστά η αφαίρεση του νευρώματος αυτής. Η επιλογή της πρωτογενούς αντιμετώπισης κρίνεται ως θεμιτή σε περιπτώσεις τραυματισμών, κυρίως προερχόμενων από κοφτερά αντικείμενα, οι οποίοι συντελούν στην πρόκληση μικρής έκτασης κακώσεων πέραν της περιοχής των νευρικών κολοβωμάτων (Simon et al., 2016; Kamble, Shukla & Bhat, 2019). Σε ό,τι αφορά τη δευτερογενή αντιμετώπιση, επιλέγεται σε περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν προέκυψαν τα θεμιτά αποτελέσματα κατά την πρωτογενή προσέγγιση αντιμετώπισης, ή σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η βλάβη διέλαθε της αρχικώς τελούμενης εκτίμησης. Μεταξύ των κυριότερων αντενδείξεων για την αντιμετώπιση της κάκωσης πρωτογενώς συγκαταλέγονται η προκαλούμενη από ελκυσμό βλάβη, η παρουσία ρυπαρότητας επί του τραύματος, η ύπαρξη συνοδών βλαβών που απαιτούν αμεσότερη διαχείριση και η συρραφή υπό τάσης (Houschyar et al., 2016; Wu et al., 2023).

Είναι αντιληπτό ότι η επιλογή του τρόπου διαχείρισης και αποκατάστασης ενός περιφερικού νεύρου, το οποίο έχει υποστεί κάκωση, δύναται να διενεργηθεί σε διακριτά χρονικά διαστήματα κατόπιν της βλάβης, με την επιλογή του χρόνου αντιμετώπισης αυτής να βασίζεται στη συνεκτίμηση και αξιολόγηση ποικίλων παραμέτρων, που εγείρονται ανά περίπτωση (Supra & Agrawal, 2023). Βασικό μέλημα παραμένει η συρραφή άνευ τάσης των δύο νευρικών κολοβωμάτων, με την τελούμενη νευρορραφή να επιχειρεί τη διασφάλιση της μέγιστης προσέγγισης του νευρικού ιστού, κατόπιν του ορθού προσανατολισμού του, με την ελάχιστη δυνατή χρήση χειρουργικών υλικών και μέσων. Κατά την επιλογή του χρόνου διατέλεσης της χειρουργικής

αποκατάστασης κρίνεται καίριος ο συνυπολογισμός του χρονικού διαστήματος κατά το οποίο δύναται να επέλθει η μόνιμη και μη αναστρέψιμη μυϊκή ατροφία, διάστημα το οποίο κυμαίνεται από 12 έως και 24 μήνες (Kemp, Cederna & Midha, 2017; Tezcan, 2017). Εξίσου σημαντικός κρίνεται ο χρόνος κατά τον οποίο διατηρείται η βιωσιμότητα των ενδονεύριων σωληνίσκων, καθώς επίσης και των κυττάρων του Schwann, ο οποίος κυμαίνεται από 18 έως και 24 μήνες κατόπιν του τραυματισμού του νεύρου. Σε περίπτωση που δεν επιτευχθεί η αποδοχή των αναγεννώμενων νευροαξόνων έως το ανωτέρω διάστημα, επέρχεται ακολούθως ο εκφυλισμός τους (Lackington, Ryan & O'Brien, 2017; Wu et al., 2023). Σημειώνεται ότι η έναρξη της επανεύρωσης τίθεται πριν εντοπισθούν μη αναστρέψιμες βλάβες επί της τελικής κινητικής πλάκας, ενώ εξίσου σημαντική αναδεικνύεται η διατήρηση της ικανότητας των μικροσωληνίσκων να επιτύχουν την ορθή καθοδήγηση των υπό αναγέννηση νευροαξόνων (Kubiak et al., 2018; Dodla et al., 2019).

2.10 Εφαρμογές μικροχειρουργικών τεχνικών

Στόχος του συνόλου των μικροχειρουργικών τεχνικών αποτελεί η αποκατάσταση της συνέχειας του νεύρου, καθόσον η υφιστάμενη βλάβη έχει επιφέρει τη διάτμηση του νευρικού κορμού, επιδιώκοντας μέσω της διενέργειας αυτών ουσιαστικά την επίτευξη της άμεσης και ακριβής επανεύρωσης των κατάλληλων κυττάρων- στόχων. Η βασική ακολουθία διαδικασιών, που αφορούν τη νευρική αποκατάσταση, συμπεριλαμβάνει την προετοιμασία των νευρικών κολοβωμάτων, διεργασία που περικλείει την εκτομή του σχηματιζόμενου ουλώδους ιστού, την ενδονευρική παρασκευή, αλλά και τη διαδικασία ταυτοποίησης των νευρικών δεσμίδων. Ακολουθεί η προσπάθεια επαναφοράς της γειτνίασης των δύο κολοβωμάτων δίχως τάση και η συνένωση αυτών, διαδικασία η οποία επιβάλλεται να συνοδεύεται από τη βέλτιστη, κατά το δυνατό, ταυτοποίηση, είτε μεμονωμένα είτε και κατά ομάδες, των νευρικών δεσμίδων (Carvalho, Reis & Oliveira, 2020; Rayner et al., 2020). Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν κρίνεται εφικτή η τελικο-τελική συρραφή, ή αντιστοίχως καταγράφονται σημεία αναπαραγωγής τάσης, είναι αναγκαία η παρεμβολή νευρικού μοσχεύματος προκειμένου να επιτευχθεί η αποκατάσταση του νεύρου. Η τελική συνένωση των νευρικών κολοβωμάτων είναι δυνατή μέσω της διενέργειας ατραυματικών ραφών με την αξιοποίηση ανοσολογικώς ουδέτερου ράμματος (Carvalho, Oliveira & Reis, 2019; Wilcox et al., 2021).

Βασικό πρόβλημα στο πεδίο της επιλογής της κατάλληλης τεχνικής με στόχο την επίτευξη των βέλτιστων επιπέδων νευρικής αποκατάστασης αποτελεί, παρά τις προσπάθειες τελειοποίησης των εφαρμοζόμενων τεχνικών μικροχειρουργικής, ο μη σωστός προσανατολισμός των νευρικών αξόνων επί της αναστομωτικής γραμμής. Αν και με την πρόοδο των διαδικασιών μικροχειρουργικής είναι εφικτή πλέον η πραγματοποίηση, σε εκλεκτικό επίπεδο, της αναγνώρισης, της παρασκευής και της συρραφής των νευροαξόνων, το ανωτέρω ζήτημα παραμένει ένα ισχυρό εμπόδιο, η υπερπήδηση του οποίου επιχειρείται μέσω της διενέργειας περινευρικής συρραφής (Houschyar et al., 2016; Tezcan, 2017). Δεν αποκλείεται όμως η εκτομή της περιοχής του επινευρίου και η εκτενής παρασκευή ενδονευρικός να επιφέρουν την πρόκληση αιμορραγικών φαινομένων, οιδηματώδους σχηματισμού και ίνωσης, συνθήκες οι οποίες λειτουργούν ανασταλτικά στη διαδικασία ανάπτυξης των νευροαξόνων. Υπό της ανωτέρω οπτικής, στην πράξη επιχειρείται η αντιστάθμιση του θετικού αντίκτυπου της διασφάλισης του ακριβούς προσανατολισμού των νευρικών δεσμίδων έναντι του ζητήματος της πρόκλησης επιπρόσθετου νευρικού τραυματισμού (Rayner et al., 2020; Supra & Agrawal, 2023).

2.10.1 Επινευρική συρραφή

Κλασσική μέθοδο νευρικής συρραφής αποτελεί η επινευρική (epineural) συρραφή, κατά την οποία τελείται η ένωση των δύο νευρικών κολοβωμάτων με τη χρήση χαλαρών επινευρικών ραφών (Dy, Aunins & Brogan, 2018). Σημαντικό βήμα αυτής συνιστά η νεαροποίηση των τραυματικών άκρων μέσω της χρήσης κατάλληλου νυστεριού, διαδικασία η οποία δεν απαιτείται σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η διάτμηση του νεύρου έχει προκληθεί λόγω της δράσης αιχμηρού αντικειμένου. Χαρακτηριστικό σημείο αποτελεί η προβολή του συνόλου των συστατικών του ενδονευρίου επί της τραυματικής επιφάνειας, παρουσιάζοντας την ιδιαιτέρως χαρακτηριστική όψη προβάλλοντος μανιταριού (mushrooming) (Carvalho, Reis & Oliveira, 2020; Gouveia et al., 2024).

Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η ανωτέρω προβολή δεν παρατηρείται έντονη και συνεπώς δε συνιστά εμπόδιο επί της διενέργειας της επινευρικής συρραφής, αποφεύγεται η επιπρόσθετη νεαροποίηση προκειμένου να μην προκληθεί η αύξηση της τραυματικής επιφάνειας. Ο προσανατολισμός των νευρικών δεσμίδων επιχειρείται

μέσω της ταυτοποίησης των αγγείων του επινευρίου και της εγκάρσιας διάταξης των δεσμίδων επί των δύο κολοβωμάτων (Dy, Aunins & Brogan, 2018; Braga Silva et al., 2023). Παράλληλα, η διατήρηση του προσανατολισμού αυτών διασφαλίζεται μέσω της διενέργειας των αρχικών ραφών στο επινεύριο επί της περιοχής των οδηγών σημείων, η οποία ακολούθως συνεχίζεται περιμετρικά κυκλοτερώς αυτών. Η ανατομική θέση, καθώς επίσης και το μέγεθος των δεσμίδων επί των δύο νευρικών κολοβωμάτων, σε συνδυασμό με τα επιμήκη αγγειακά οδηγία σημεία λειτουργούν επικουρικά στην προσπάθεια του εξειδικευμένου χειρουργού να επιτύχει τον προσανατολισμό των δεσμίδων. Κατά τη διαδικασία αυτή ομοίως υποστηρικτικά δύναται να αξιοποιηθούν διεργασίες αισθητικής και κινητικής διέγερσης, όπως επίσης και διεργασίες χρώσης (Lanier et al., 2021; Gouveia et al., 2024).

Κατά την μετα-τραυματική περίοδο, λόγω της εκδήλωσης φαινομένων φλεγμονώδους οιδήματος, εντοπίζεται η σημαντική διόγκωση των νευρικών κολοβωμάτων, ιδίως κατά το χρονικό διάστημα των πρώτων ημερών μετά τον τραυματισμό. Σε περίπτωση δημιουργίας αρκετά σφιχτών ραμμάτων πιθανή είναι η πρόκληση συνθηκών στραγγαλισμού τους (Dy, Aunins & Brogan, 2018). Με στόχο την αποφυγή της ανωτέρω συνθήκης κρίνεται σημαντική η πραγματοποίηση ιδιαιτέρως χαλαρών ραφών, με τον αριθμό τους να ανέρχεται στο μικρότερο δυνατό, μέσω του οποίου όμως να διασφαλίζεται τόσο η βέλτιστη δυνατή ταυτοποίηση των δεσμίδων, όσο και η σταθερότητα στην αναστόμωση. Ο κατάλληλος αριθμός ραμμάτων ποικίλει αναλόγως του πάχους του αντίστοιχου νεύρου, με νεύρα όπως είναι τα δακτυλικά να επιδέχονται 2 με 3 ράμματα, εν αντιθέσει με νεύρα όπως είναι το ωλένιο στην περιοχή του αγκώνα, περιοχή στην οποία δύναται να απαιτηθεί η χρήση έως και 10 ραμμάτων (Carvalho, Reis & Oliveira, 2020; Gouveia et al., 2024). Κύρια θετικά σημεία της επινευρικής συρραφής αποτελούν ο ελάχιστος βαθμός ενδονευρικής παρασκευής, καθώς επίσης και η απλότητα αυτής. Συγχρόνως όμως βασικό περιορισμό συνιστά το γεγονός ότι πρόκειται για τεχνική, η οποία αδυνατεί να εξασφαλίσει το καλύτερο δυνατό προσανατολισμό των νευρικών δεσμίδων (Houschyar et al., 2016; Lanier et al., 2021).

2.10.2 Περινευρική συρραφή

Η περινευρική – δεσμική (perineural) συρραφή, ή εναλλακτικά η συρραφή κατά ομάδα δεσμίδων, αποσκοπεί στην ταυτοποίηση των δεσμίδων και στη διασφάλιση του ορθού προσανατολισμού των αναγεννώμενων νευροαξόνων. Η παρασκευή των ομάδων δεσμίδων τελείται υπό αυξημένης μεγέθυνσης, με την εκτομή του επινευρίου να πραγματοποιείται σε μικρή έκταση από την περιοχή του τραυματισμένου άκρου. Η αναγνώριση των αντίστοιχων δεσμίδων πρέπει να αφορά το κάθε κολόβωμα, με την ένωση αυτών να πραγματοποιείται μέσω ραφών, που εντοπίζονται επί του περινευρίου ή επί του διαδεσμικού επινευρίου (Gouveia et al., 2024; Zou et al., 2024).

Η υλοποίηση περινευρικής συρραφής συνοδεύεται από την πρόκληση επιπρόσθετης κάκωσης εξαιτίας της ενδονευρικής παρασκευής, συνεπώς η πιθανή πρόκληση βλάβης επί των νευρικών δεσμίδων συνιστά παράμετρο, που επιβάλλεται να συνεκτιμηθεί. Οι τελούμενες επί του περινευρίου ραφές δεν αποκλείεται να επιφέρουν την προσεκβολή των ενδονευρικών συστατικών, συνθήκη η οποία δύναται να επιβραδύνει τη διαδικασία της αποκατάστασης (Carvalho, Reis & Oliveira, 2020; Lanier et al., 2021). Τα ανωτέρω συνάδουν με το γεγονός ότι η τεχνική της περινευρικής συρραφής ανάγεται σε επιλογή, η οποία εφαρμόζεται είτε ως άμεση τεχνική τελικο-τελικής αποκατάστασης είτε ως μέθοδος αποκατάστασης ελλείμματος μέσω της χρήσης δεσμικών μοσχευμάτων, προϋποθέτοντας την απουσία τάσεως (Houschyar et al., 2016).

Η τελούμενη εκτομή του επινευρίου συνεισφέρει στην απομάκρυνση της πηγής δημιουργίας ουλώδους ιστού, συνθήκη η οποία λειτουργεί θετικά στη διαδικασία ταιριάσματος των νευρικών δεσμίδων (Carvalho, Reis & Oliveira, 2020). Συγχρόνως όμως δρα επιβαρυντικά επί του ήδη υπάρχοντος τραύματος και της αιμάτωσης των κολοβωμάτων, ενώ συνοδεύεται από την εμφάνιση σημείων μετα-τραυματικού οιδήματος. Αναμφίβολα, η περινευρική συρραφή αφορά μέθοδο, που απαιτεί αυξημένη εμπειρία του εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας, ενώ ομοίως βασική είναι η διασφάλιση μεγάλων επιπέδων μεγέθυνσης κατά την πραγματοποίησή της (Braga Silva et al., 2023; Zou et al., 2024).

Η διαδικασία της περινευρικής νευρορραφής σαφώς κρίνεται ως μεγαλύτερης τεχνικής δυσκολίας σε σύγκριση με την τέλεση επινευρικής νευρορραφής, ενώ επίσης για την υλοποίησή της απαιτείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Θα πρέπει επιπλέον

να συνυπολογισθεί το γεγονός ότι σε περίπτωση μη ορθής τοποθέτησης των περινευρικών ραφών προκαλούνται αυξημένα επίπεδα ενδονευρικής ουλοποίησης, η οποία και λειτουργεί ανασταλτικά έναντι της διαδικασίας προώθησης των νευροαξόνων και της επικείμενης ενδονευρικής αγγείωσης (Dy, Aunins & Brogan, 2018; Carvalho, Reis & Oliveira, 2020).

2.10.3 Επι-περινευρική νευρορραφή

Σε ό,τι αφορά την επι-περινευρική νευρορραφή, κατόπιν της νεαροποίησης των νευρικών κολοβωμάτων, η τελούμενη ραφή διαπερνάται από την περιοχή του επινευρίου πλησίον μιας εκτενούς δεσμίδας. Ακολούθως η ραφή διαπερνάται από το σημείο του περινευρίου της δεσμίδας, το οποίο κρίνεται ότι ταιριάζει στο εκατέρωθεν αποκομμένο νευρικό άκρο και τελικώς εξέρχεται εκ της περιοχής του επινευρίου (Lanier et al., 2021).

Η υλοποίηση νευρορραφής της ανωτέρω μορφής ενδείκνυται υπό περιπτώσεων κατά τις οποίες έχει τελεσθεί η αποκοπή του νεύρου στο επίπεδο αναδύσεως των τελικών κλάδων αυτού. Αναλόγως της αντίστοιχης έκτασης του νεύρου, η διενέργεια 1 έως και 3 ραφών κρίνεται ως επαρκής (Braga Silva et al., 2023; Zou et al., 2024).

2.10.4 Δεσμιδική συρραφή

Μέσω της διενέργειας δεσμικής (intrafascicular) νευρορραφής με την παρεμβολή κατάλληλων μοσχευμάτων επιχειρείται η συρραφή νευρικού μοσχεύματος, το οποίο παρουσιάζει σαφώς μικρότερο σε σύγκριση με τη διάμετρο του νεύρου, το οποίο εμφανίζει αντιστοίχως έλλειμμα και καλείται να συμπληρώσει (Gouveia et al., 2024). Αρχικώς επιχειρείται ο διαχωρισμός του διατμημένου νεύρου σε δεσμίδες με την παρασκευή των νευρικών δεματίων ιδιαιτέρως προσεκτικά, οι οποίες και διατέμνονται σε διακριτά μήκη. Σε αντίστοιχα μήκη επιχειρείται η διατομή του νευρικού μοσχεύματος και η συρραφή αυτού (Carvalho, Reis & Oliveira, 2020; Braga Silva et al., 2023). Κρίνεται σημαντική η αξιοποίηση μοσχεύματος μήκους κατά 20 με 30% εκτενέστερο σε σχέση με το αντίστοιχο έλλειμμα, που επιχειρείται να γεφυρώσει, συνεκτιμώντας συγχρόνως το απαιτούμενο εύρος κίνησης, που διατελεί το συγκεκριμένο σημείο, αλλά και των επικείμενων συμφύσεων μεταξύ του μοσχεύματος και των παρακείμενων ιστών (Lanier et al., 2021).

2.10.5 Επινευρική νευρορραφή δίκην ‘μανικέτου’

Επί του είδους επινευρικής νευρορραφής δίκην «μανικέτου» (epineural sleeve repair), η περιοχή του άνωθεν νευρικού κολοβώματος καλύπτεται από το επινεύριο, το οποίο περιελίσσεται περιμετρικώς αυτού κατόπιν κατάλληλης παρασκευής του, εφόσον έχει προηγηθεί η διατομή ελάχιστου τμήματος αυτού. Μέσω αυτής της διαδικασίας, το υπολειπόμενο τμήμα του επινευρίου επιτυγχάνει την επένδυση της περιοχής του περιφερικού κολοβώματος, με την ταυτόχρονη μετακίνηση και του κεντρικού κολοβώματος προκειμένου να διασφαλισθεί η κατάλληλη προσαρμογή αμφοτέρων των περιοχών. Η τοποθέτηση των ραφών τελείται σε απόσταση περί των 2 mm εκ της συμβολής των δύο νευρικών κολοβωμάτων (Carvalho, Reis & Oliveira, 2020; Lanier et al., 2021).

Το ανωτέρω είδος νευρορραφής τείνει, χάριν της ιδιαίτερης αυτής διαδικασίας επικάλυψης του επινευρίου, να ομοιάζει με τη διαμόρφωση ενός βιολογικώς δημιουργούμενου σωληνίσκου γεφυροποίησης. Βασικό θετικό σημείο της συγκεκριμένης διεργασίας αποτελεί η διασφάλιση ενός κατάλληλου μικρο-περιβάλλοντος, ικανού να υποστηρίξει την ολοκλήρωση της διαδικασίας αναγέννησης, αλλά κυρίως τον ορθό προσανατολισμό των νευροαξόνων (Braga Silva et al., 2023; Zou et al., 2024).

2.10.6 Τελικο-πλάγια νευρορραφή

Υπό περιπτώσεων πρόκλησης κακώσεων επί του κεντρικού κολοβώματος, ή αντιστοίχως κατά την παρουσία εκτενούς διάκενου ανάμεσα στα δύο νευρικά κολοβώματα, επιχειρείται η τέλεση τελικο-πλάγιας (end-to side repair) νευρορραφής, με άκρως ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Braga Silva et al., 2023). Σημαντικό σημείο διερεύνησης αποτελεί το επίπεδο βλάβης των νευρικών ινών κατά τη διαδικασία παρασκευής του νεύρου δότη, ενώ εναλλακτικά επιχειρείται η παράπλευρη ανάπτυξη των νέων νευροαξόνων, προερχόμενων εκ του ακέραιου τμήματος του νεύρου δότη, κατόπιν κατάλληλης προσαρμογής του και συρραφής (Houschyar et al., 2016; Lanier et al., 2021).

Ο συγκεκριμένος τύπος νευρορραφής αφορά τη συρραφή του νευρικού κολοβώματος του νεύρου του δότη επί του επινευρίου ενός ακέραιου νεύρου του δέκτη, μέσω της αξιοποίησης τελικο-πλάγιας τεχνικής, δίχως να επιχειρείται ο διαχωρισμός

τμήματος των νευροαξόνων του, πέραν πιθανώς της πρόκλησης ακουσίως βλαβών λόγω των τελούμενων ραφών και της δημιουργίας ανοίγματος επί του επινευρίου (Carvalho, Reis & Oliveira, 2020; Zou et al., 2024). Συνήθης υπήρξε κατά το παρελθόν η διενέργεια πρακτικών αναστομών του νεύρου κατόπιν της πραγματοποίησης πλάγιας τομής, μέσω της οποίας τελούνταν η διαίρεση νευρικών ινών του δότη, συντελώντας στον τραυματισμό των νευροαξόνων του λαμβανόμενου νεύρου (Yu et al., 2017).

2.10.7 Νευρορραφή μέσω συμφύσεων

Μέσω της διενέργειας νευρορραφής μέσω συμφύσεων (adhesive co-aptation) επιχειρείται η επίτευξη της σύνδεσης των δύο νευρικών κολοβωμάτων δίχως την αντίστοιχη παρεμβολή ραμμάτων, αλλά με την αξιοποίηση έτερων υποκατάστατων, όπως είναι μεμβράνες σιλικόνης ή κόλλες ινικής. Η αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης τοξικότητας στους ιστούς λόγω των χρησιμοποιούμενων υλικών, αλλά και η εξίσου πιθανή δημιουργία συμφύσεων επί των χειλών των κολοβωμάτων συνιστούν καίρια ζητήματα, που συντελούν στην απομείωση της δυναμικής της συγκεκριμένης τεχνικής αποκατάστασης (Lanier et al., 2021; Zou et al., 2024).

2.10.8 Κριτική προσέγγιση των εναλλακτικών μορφών νευρορραφής

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η κριτική προσέγγιση σύγκρισης των διακριτών χειρουργικών τεχνικών, με στόχο τη διασφάλιση της βέλτιστης, ανά περίπτωση, επιλογής κατάλληλων μεθόδων, δίχως όμως να δύναται να προβάλει την υπεροχή κάποιας από τις ανωτέρω μεθόδους. Υπό θεωρητικής άποψης, κρίνεται πιθανή η κατάκτηση θετικότερων κλινικών αποτελεσμάτων μέσω της διενέργειας περινευρικής νευρορραφής, καθώς το περινεύριο συνιστά ιστικό σχηματισμό αυξημένης βιολογικής δραστηριότητας. Συγχρόνως, όμως, ελλοχεύει ο υψηλός κίνδυνος πρόκλησης βλαβών επί των νευρικών ινών του κατά τη συρραφή νευρικού δεματίου (Carvalho, Reis & Oliveira, 2020; Supra & Agrawal, 2023). Παράλληλα, εξίσου αυξημένη εντοπίζεται η πιθανότητα διαταραχής του προσανατολισμού των νευροαξόνων εξαιτίας της δημιουργίας ίνωσης. Αντιστοίχως, η επιλογή της επινευρικής συρραφής επιτρέπει, χάριν των εντοπιζόμενων νευροτροφικών διεργασιών, τον ορθό προσανατολισμό και την αναγέννηση των νευροαξόνων, συνθήκη η οποία αντισταθμίζει τα κατώτερα

επίπεδα ακρίβειας της τελούμενης ευθυγράμμισης (Kubiak et al., 2018; Lam & Leung, 2024).

Σε περιπτώσεις νεύρων μικρής διαμέτρου κρίνεται ως αποτελεσματικότερη η διενέργεια επινευρικής συρραφής, με τη δεσμική νευροσυρραφή να προτιμάται στην περίπτωση περιφερικών νεύρων αυξημένης έκτασης, τα οποία παρουσιάζουν μεγάλες δεσμικές ομάδες (Carvalho, Reis & Oliveira, 2020). Ταυτοχρόνως, βασικά μειονεκτήματα αυτής αναδεικνύονται η αναγκαιότητα εκτεταμένης νευρικής παρασκευής και η τέλεση πολλαπλών ραμμάτων ενδονευρικός, τα οποία προκαλούν αυξημένα επίπεδα νευρικής ίνωσης. Ωστόσο, αμφότερες οι ανωτέρω προσεγγίσεις κρίνονται ως αρκούντως κατάλληλες, υπό της προϋπόθεσης ότι έχει προηγηθεί η αποτελεσματική νεαροποίηση των δύο νευρικών κολοβωμάτων, ενώ επιπροσθέτως έχει αποφευχθεί η αλληλοεπικάλυψη αυτών κατόπιν της νευροσυρραφής (Rayner et al., 2020; Wilcox et al., 2021).

Στην πλειονότητα των τελούμενων αποκαταστάσεων νευρικής λειτουργικότητας υιοθετείται το μοντέλο της τελικο-τελικής συρραφής, ανεξαρτήτως εάν πρόκειται για τη διενέργεια πρωτογενούς νευροσυρραφής ή εάν αφορά τη διαδικασία αξιοποίησης κατάλληλων μοσχευμάτων. Πρόκειται για τεχνική, που δύναται να χρησιμοποιηθεί με τρόπο ώστε το τελικό κολόβωμα του δότη μεταφέρεται πλησίον του δέκτη, ή εναλλακτικά το τελικό κολόβωμα του δέκτη μεταφέρεται επί του δότη (Houschyar et al., 2016; Tezcan, 2017).

2.11 Εφαρμογές αντιμετώπισης νευρικών ελλειμμάτων

2.11.1 Αντιμετώπιση νευρικών ελλειμμάτων

Κατόπιν του γεγονότος του τραυματισμού, καίρια συνέπεια αποτελεί ο αποκλεισμός της μεταφοράς απαραίτητων ουσιών από την περιφέρεια του νευροάξονα, με το κυτταρικό σώμα να στερείται βασικών συστατικών, που απαιτούνται για την επιβίωσή του, με αποτέλεσμα την έναρξη της διαδικασίας της απόπτωσης. Η διεργασία της απόπτωσης επιφέρει το θάνατο των κυτταρικών σωμάτων, καθώς συνιστά διαδικασία, που συντελεί στον προγραμματισμένο θάνατο του κυττάρου, όπως αυτός τελείται κατά τη διάρκεια των διαδικασιών ιστικής διαφοροποίησης (Kornfeld, Vogt & Radtke, 2018; Raza, Riaz & Anjum, 2020). Συγχρόνως όμως η απόπτωση αφορά διαδικασία, που χαρακτηρίζει τον θάνατο του κυττάρου κατόπιν του αποκλεισμού του από το

περιβάλλον του και της συνοδού αποστέρησης των απαιτούμενων τροφικών συστατικών, που υποστηρίζουν την επιβίωσή του. Βασικά σημεία της διαδικασίας της απόπτωσης αποτελούν η σύντηξη και ο κατακερματισμός του γενετικού υλικού του κυττάρου, με επακόλουθη την έναρξη διεργασιών φαγοκυττάρωσης των στοιχείων απόπτωσης (Alvites et al., 2020; Wu et al., 2023). Σημαντική καταγράφεται η μείωση του ποσοστού των κυτταρικών σωμάτων, που υπόκεινται σε διαδικασίες απόπτωσης μέσω της υλοποίησης εγκαίρως χειρουργικής αποκατάστασης, αλλά και με τη χρήση σωληνίσκων γεφυροποίησης (Pinho et al., 2016; Carvalho, Oliveira & Reis, 2019).

Η τροφική υποστήριξη της περιοχής του νευρικού κολοβώματος στηρίζεται στην επαρκή και λειτουργική παραγωγή ποικίλων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων του νευροτροφικού παράγοντα (Nerve Growth Factor, NGF) στην περίπτωση των αισθητικών νευρώνων, αλλά και των παραγόντων Brain Derived Nerve Growth Factor και Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor για την περίπτωση των κινητικών νευρώνων. Πρόκειται για παράγοντες, οι οποίοι προσλαμβάνονται από την περιοχή του περιφερικού άκρου του εγγύς κολοβώματος, με ακόλουθη την μεταφορά τους στο σώμα του νευρικού κυττάρου (Kornfeld, Vogt & Radtke, 2018; Raza, Riaz & Anjum, 2020). Μέσω της αποκατάστασης και της γεφύρωσης του υφιστάμενου ελλείμματος στην εστία της βλάβης, με τη χρήση αντίστοιχων μοσχευμάτων ή μέσω αποκατάστασης χειρουργικά της ασυνέχειας του νεύρου, είναι δυνατή η ενίσχυση της ροής μεταφοράς των ανωτέρω παραγόντων (Supra & Agrawal, 2023).

2.11.2 Αξιοποίηση νευρικών μοσχευμάτων

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η νεαροποίηση των νευρικών κολοβωμάτων είναι εκτενής, με αποτέλεσμα να μην δύναται να τελεσθεί η απευθείας τελικο-τελική συρραφή τους δίχως να διασφαλισθεί η αναπαραγωγή τάσεων επί της αναστομωτικής γραμμής. Υπό ορισμένων συνθηκών, η παραγόμενη τάση είναι εφικτό να απομειωθεί μέσω της κινητοποίησης των νευρικών τμημάτων κεντρικώς και περιφερικώς και μέσω της κάμψης των αρθρώσεων, που παρεμβάλλονται (Pinho et al., 2016; Kubiak et al., 2018).

Η υφιστάμενη τάση επί της αναστομωτικής γραμμής επηρεάζει σημαντικά την ενδονευρική μικροαγγειακή κυκλοφορία, με σαφείς επιπτώσεις στη διατροφή των κυτταρικών συστατικών σε αμφοτέρες τις περιοχές των νευρικών κολοβωμάτων.

Επιπροσθέτως, η εντοπιζόμενη τάση στην περιοχή της αναστομωτικής γραμμής συντελεί στην ενίσχυση των διαδικασιών δημιουργίας ουλώδους συνδετικού ιστού, με ακόλουθη συνέπεια τη μείωση της ποιότητας της τελούμενης νευρικής αναγέννησης (Fornasari et al., 2020; Raza, Riaz & Anjum, 2020). Είναι αντιληπτό ότι ο ουλώδης ιστός τείνει να καταλαμβάνει χώρο ο οποίος, υπό φυσιολογικές συνθήκες συνιστά την περιοχή, στην οποία παρευρίσκονται οι νευρικές δεσμίδες. Ως απόρροια της ανωτέρω συνθήκης παρατηρείται η ακόλουθη απώλεια νευρικών ινών επί της περιοχής της αναστομωτικής γραμμής και κατ' επέκταση η διαταραχή της διαδικασίας ορθού προσανατολισμού τους (Kornfeld, Vogt & Radtke, 2018; Lam & Leung, 2024).

Συγχρόνως όμως η παρουσία ελάχιστων επιπέδων τάσης επί της αναστομωτικής γραμμής δεν κρίνεται απαραίτητως ως συνθήκη επιζήμια σε ό,τι αφορά τη διαδικασία αναγέννησης των νευροαξόνων. Συγκεκριμένα, η ύπαρξη ελάχιστων σημείων τάσης συντελεί στη δημιουργία και άσκηση δυνάμεων μηχανικής φύσης, μέσω των οποίων επιχειρείται η επιμήκης διάταξη του ινώδους ιστού ανάμεσα σε αμφότερα τα νευρικά κολοβώματα, γεγονός το οποίο σαφώς λειτουργεί, διευκολύνοντας τον προσανατολισμό των νευροαξόνων (Pinho et al., 2016; Supra & Agrawal, 2023).

Στην πράξη, όμως, ορμώμενοι από την κλινική και πειραματική υπόδειξη ότι η παρουσία τάσης στη συγκεκριμένη περιοχή δρα επιβαρύνοντας τη διαδικασία της νευρικής αναγέννησης, η πλειονότητα των επαγγελματιών υγείας επιχειρούν την αποφυγή της, μέσω της παρεμβολής νευρικού μοσχεύματος, τεχνική η οποία αποδίδει ιδιαίτερος θετικά αποτελέσματα. Η χρήση νευρικών μοσχευμάτων υποστηρίζεται συνεπώς ως επιλογή, η οποία διασφαλίζει το βέλτιστο αποτέλεσμα (Kubiak et al., 2018; Fornasari et al., 2020).

Μέσω της διατομής και της ακόλουθης επανασυρραφής ενός νεύρου τελείται η ολοκληρωτική αναδιοργάνωση της πρότερης διάταξης των νευρικών δεσμίδων, τόσο στην περιοχή του κεντρικού, όσο και στην περιοχή του περιφερικού κολοβώματος. Σύμφωνα με όσα προτάσσει το φαινόμενο της μικροδιαμερισματοποίησης, εξαφανίζεται το υφιστάμενο μοντέλο των νευρικών δεσμίδων και στη θέση του αναδεικνύονται πολλαπλές, μικρού μεγέθους νευρικές δεσμίδες, τις οποίες περιβάλλει έλυτρο, η εμφάνιση του οποίου προσομοιάζει με εκείνη του περινευρίου (Kamble, Shukla & Bhat, 2019; Raza, Riaz & Anjum, 2020). Αν και νευρικές ίνες τείνουν να αναπτύσσονται και κατά μήκος του επινευρίου στην περιοχή μεταξύ των νευρικών

δεσμίδων, δεν δημιουργούν λειτουργικές συνδέσεις με την περιφέρεια. Τελικώς, εντός διαστήματος 4 έως 6 μηνών κατόπιν της διενέργειας χειρουργικής επέμβασης, ο συνολικός αριθμός των νευρικών ινών επί της περιοχής κεντρικώς του μοσχεύματος τείνει να διατηρεί σταθερό τον αριθμό του, ενώ ταυτοχρόνως αυξάνεται ο αριθμός των μικρότερων νευρικών ινών επί του εσωτερικού του μοσχεύματος, καθώς και στην περιοχή της περιφέρειας (Kornfeld, Vogt & Radtke, 2018; Lam & Leung, 2024). Η παρουσία μεγαλύτερου αριθμού νευρικών ινών στην περιοχή εσωτερικώς του μοσχεύματος σε σχέση με τον αριθμό τους περιφερικώς υποδεικνύει την υφιστάμενη απώλεια νευρικών ινών στην περιοχή της αναστομωτικής γραμμής (Carvalho, Oliveira & Reis, 2019).

2.11.3 Διασφάλιση της επιβίωσης του μοσχεύματος

Είναι σαφές ότι ο βασικός σκοπός της παρεμβολής μοσχεύματος στην περιοχή μεταξύ των δύο νευρικών κολοβωμάτων αποτελεί η παροχή ενός κύριου οδηγού, μηχανικής φύσης, προκειμένου να τελεσθεί η καθοδήγηση των αναπτυσσόμενων νευροαξόνων. Επιπλέον, το παρεμβαλλόμενο νευρικό μόσχευμα συνιστά στην πράξη περιβάλλον, εντός του οποίου εντοπίζεται αυξημένος αριθμός κυττάρων Schwann, αλλά και δομικών πρωτεϊνών, όπως είναι η φιβρονεκτίνη (fibronectin) (Kornfeld, Vogt & Radtke, 2018; Fornasari et al., 2020). Τόσο και ίδια τα κύτταρα Schwann όσο και η βασική τους μεμβράνη διαδραματίζουν ένα άκρως ουσιαστικό ρόλο επί της διαδικασίας της νευρικής αναγέννησης, μέσω της παραγωγής των απαιτούμενων νευροτροφικών παραγόντων (neurotrophic factors) και των νευρικών προαγωγικών παραγόντων (neurite outgrowth promoting factors) (Lam & Leung, 2024).

Κυρίαρχη προϋπόθεση για την επιτυχή ολοκλήρωση της διαδικασίας αναγέννησης συνιστά η επιβίωση του μοσχεύματος. Κατά την 1^η ημέρα μετεγχειρητικώς, το υφιστάμενο μόσχευμα επιβιώνει μέσω του μηχανισμού διάχυσης, που υφίσταται από τους περιμετρικώς αυτού ιστούς, ενώ ακολούθως κατά την 3^η με 4^η ημέρα καταγράφεται η έναρξη διαδικασιών επαναγγείωσης του μοσχεύματος, μέσω της δημιουργίας νέων αγγειακών σχηματισμών (Pinho et al., 2016; Raza, Riaz & Anjum, 2020). Τα ανωτέρω νεοσχηματιζόμενα αγγεία προέρχονται από τις περιοχές του κεντρικού και περιφερικού κολοβώματος, αλλά και από τους περιφερικούς ιστούς, μέσω της διέλευσής τους διαμέσου της περιοχής του επινευρίου, με την εμφάνιση

αυτών εντός του εσωτερικού του μοσχεύματος να είναι αντιληπτή κατά την 6^η με 8^η ημέρα κατόπιν της χειρουργικής επέμβασης. Η τοποθέτηση λεπτών μοσχευμάτων εντός μιας επαρκώς αιματούμενης και υγιούς κοίτης συντελεί στη διασφάλιση της πλήρους επιβίωσης αυτών, με την ολική επαναγγείωση του μοσχεύματος να τελείται, υπό ιδανικών συνθηκών, εντός διαστήματος 3 εβδομάδων μετεγχειρητικώς (Kubiak et al., 2018; Carvalho, Oliveira & Reis, 2019).

Η χρήση μεγαλύτερου πάχους μοσχευμάτων ενέχει σαφείς δυσκολίες σε ό,τι αφορά την επιβίωσή τους, συνθήκη η οποία αποδίδεται στις δυσκολίες, που εγείρονται αναφορικά με την επαρκή θρέψη τους μέσω του μηχανισμού της διάχυσης, κυρίως κατά τις πρώτες ημέρες μετεγχειρητικώς, ενώ εξίσου εμφανείς είναι οι σχετιζόμενες με την επαναγγείωση τους δυσκολίες (Kornfeld, Vogt & Radtke, 2018). Μοσχεύματα μεγάλου μήκους τείνουν να αδυνατούν να επιτύχουν την επαρκή, πλήρη επαναγγείωσή τους από τις περιοχές των δύο κολοβωμάτων, ενώ σε περιπτώσεις κατά τις οποίες καταγράφονται σημεία μη επαρκούς αιμάτωσης επί της λήπτριας περιοχής παρατηρούνται περιστατικά κεντρικής νέκρωσης, συνθήκη η οποία λειτουργεί ανασταλτικά στη διαδικασία αναγέννησης των νευροαξόνων (Fornasari et al., 2020; Supra & Agrawal, 2023).

2.11.4 Αναστροφή του νευρικού μοσχεύματος

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει επιπροσθέτως η διερεύνηση της επιρροής της πολικότητας του νευρικού μοσχεύματος επί του τελικού αποτελέσματος της ανάπτυξης των αναγεννώμενων νευροαξόνων. Η τελούμενη αναστροφή του μοσχεύματος επιχειρείται αποσκοπώντας στη διασφάλιση της δυνατότητας στο σύνολο των υπό αναγέννηση νευροαξόνων, οι οποίοι εισέρχονται εντός του μοσχεύματος, να καταλήξουν επί της περιοχής του περιφερικού κολοβώματος. Η ανωτέρω συνθήκη κρίνεται ως αυξημένης σημασίας, με δεδομένο ότι δεν αποκλείεται οι αναγεννώμενοι νευροάξονες να απωλέσουν την ορθή κατεύθυνσή τους σε σημεία όπου εντοπίζεται η έκφυση περιφερικών κλάδων του περιφερικού κολοβώματος (Carvalho, Oliveira & Reis, 2019; Raza, Riaz & Anjum, 2020).

2.11.5 Αποκατάσταση ελλείμματος περιφερικού νεύρου μέσω δεσμικής νευρικής μεταμόσχευσης

Η διαδικασία αποκατάστασης του υφιστάμενου ελλείμματος περιφερικού νεύρου μέσω της αξιοποίησης δεσμικής νευρικής μεταμόσχευσης αφορά την προσπάθεια γεφύρωσης του εντοπιζόμενου διάκενου μέσω της χρήσης πολλαπλών μοσχευμάτων με μέγεθος αντίστοιχο εκείνου των επιμέρους νευρικών δεσμίδων των δύο νευρικών κολοβωμάτων. Η ανωτέρω διαδικασία αποσκοπεί ουσιαστικά στη διευκόλυνση του προσανατολισμού των αναγεννώμενων νευροαξόνων (Pinho et al., 2016; Lam & Leung, 2024).

Πρόκειται για διαδικασία, η οποία αξιοποιείται κατά κύριο λόγο ως δευτερογενής μέθοδος στο πεδίο της νευρικής αποκατάστασης, συνεπώς έχει τελεσθεί η συστολή των δύο νευρικών κολοβωμάτων και η περιχαράκωσή τους μέσω του σχηματισμού ουλώδους ιστού. Η τέλεση της διαδικασίας παρασκευής πραγματοποιείται με κατεύθυνση από πλευράς του υγιούς προς εκείνη του μη υγιούς νευρικού ιστού, με τη διατομή του επινευρίου να πραγματοποιείται με τρόπο που να επιτρέπει την αναγνώριση των ομάδων των δεσμίδων (Carvalho, Oliveira & Reis, 2019; Wilcox et al., 2021).

Επί του σημείου όπου οι νευρικές δεσμίδες έχουν απωλέσει την φυσιολογική τους εμφάνιση και επέρχεται η μετάπτωσή τους σε ουλώδη ιστό, πραγματοποιείται η διατομή τους, με την εκτομή του επινευρίου να εμφανίζεται σε έκταση περί του 1,5 cm από την περιοχή των ορίων της νεαροποίησης. Με στόχο την αποφυγή της δημιουργίας κυκλώτερων ουλών, επιχειρείται η διατομή κάθε ομάδας νευρικών δεσμίδων σε διακριτό επίπεδο (Simon et al., 2016; Kubiak et al., 2018). Μολονότι δεν κρίνεται ως εφικτή στο σύνολο των περιπτώσεων η ταυτοποίηση δεσμίδων ανάλογου μεγέθους, επιχειρείται για το σκοπό αυτό η εξέταση υπό αυξημένης μεγέθυνσης των εγκάρσιων επιφανειών των κολοβωμάτων, που έχουν υποστεί διατομή. Κατόπιν της διασφάλισης της γεφύρωσης του διαστήματος μεταξύ των δύο κολοβωμάτων με τη χρήση δεσμικών νευρικών μοσχευμάτων, επιδιώκεται η εκτέλεση νευρορραφών (Carvalho, Oliveira & Reis, 2019; Fornasari et al., 2020).

2.11.6 Δότριες περιοχές αγγειούμενων νευρικών μοσχευμάτων

Ποικίλες περιοχές δύναται να αποτελέσουν πηγές αγγειούμενων νευρικών μοσχευμάτων, με περισσότερο κοινή την περιοχή του γαστροκνήμιου νεύρου. Κύρια παράμετρος, η οποία συνηγορεί υπέρ της συγκεκριμένης επιλογής, αποτελεί το γεγονός ότι πρόκειται για νεύρο, που προβάλλει κατάλληλο πάχος, με ομοίως δυνατή τη λήψη του σε εκτεταμένο μήκος από αμφότερα τα κάτω άκρα (Kamble, Shukla & Bhat, 2019; Lam & Leung, 2024). Συγχρόνως σημαντική κρίνεται η ποικιλότητα, που εντοπίζεται αναφορικά με την αρχιτεκτονική αυτού, με το γαστροκνήμιο νεύρο να παρουσιάζεται ως μονοδεσμική, ολιγοδεσμική και πολυδεσμική δομή (Raza, Riaz & Anjum, 2020).

Έτερες επιλογές περιοχών, οι οποίες δύναται να λειτουργήσουν ως δότριες ελεύθερων νευρικών μοσχευμάτων αποτελούν οι περιοχές του έσω και έξω δερματικού νεύρου του αντιβράχιου. Η συγκεκριμένη περιοχή κρίνεται ως βέλτιστη επιλογή σε περιπτώσεις, που απαιτείται η αποκατάσταση κακώσεων επί των περιοχών των δακτυλικών νεύρων, σημεία τα οποία παρουσιάζουν όμοια αρχιτεκτονική δομή (Kamble, Shukla & Bhat, 2019; Wu et al., 2023). Αντιστοίχως, επί των περιοχών των τελικών τμημάτων των δακτυλικών νεύρων χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό περιφερικά τμήματα προερχόμενα εκ των οπίσθιων μεσοπλεύριων νεύρων, ενώ υπό ιδιαιτέρως σπάνιων συνθηκών επιχειρείται η αξιοποίηση τμημάτων προερχόμενων εκ του έξω δερματικού νεύρου του μηρού, αλλά και του επιπολής κερκιδικού νεύρου (Kornfeld, Vogt & Radtke, 2018). Σε ό,τι αφορά τη συρραφή του μοσχεύματος, που παρεμβάλλεται, πρόκειται για διαδικασία η οποία βασίζεται στη χρήση μιας ή εναλλακτικώς δύο ραφών, δίχως να εφαρμόζεται καθόλου τάση, ώστε η συγκράτηση αυτού στην περιοχή των νευρικών κολοβωμάτων να ήταν εφικτή μέσω αποκλειστικά και μόνο του θρόμβου ινικής (Supra & Agrawal, 2023).

2.12 Μέσα προκλητής ανάπλασης Περιφερικού Νευρικού Ιστού

Βασική παράμετρος κατά τη μικροχειρουργική αντιμετώπιση των εντοπιζόμενων διατομών των περιφερικών νεύρων αποτελεί η άνευ τάσης αναστόμωση των νευρικών κολοβωμάτων. Στην περίπτωση χρόνιων κακώσεων, αλλά και σε ορισμένες περιπτώσεις οξέων βλαβών, η άνευ τάσης αναστόμωση συνεπάγεται κατά κανόνα τη χρήση νευρικών μοσχευμάτων προκειμένου να επιτευχθεί η αποκατάσταση της ασυνέχειας του νεύρου, με δεδομένο ότι κρίνεται αδύνατη η διενέργεια τελικο-τελικής

αναστόμωσης δίχως τάση. Αν και η χρήση αυτομοσχεύματος αποτελεί κύρια επιλογή, η λήψη αυτού δεν δύναται να πραγματοποιηθεί άνευ πιθανών επιπλοκών (Pinho et al., 2016; Lam & Leung, 2024). Στην πράξη, η λήψη μοσχεύματος αφορά την απομάκρυνση αυτού από τη δότρια περιοχή, συνεπώς συνεπάγεται τη δημιουργία διαφορετικής φύσης, ανά περίπτωση, νευρολογικού ελλείμματος στο ανωτέρω αυτό σημείο. Παράλληλα, το λαμβανόμενο αυτομόσχευμα δεν αποκλείεται να μην δύναται να καλύψει το σύνολο του απαιτούμενου μήκους ή της αντίστοιχης διαμέτρου, που έχει προκαλέσει η τελούμενη κάκωση, με ομοίως πιθανή να εντοπίζεται η αδυναμία διασφάλισης επαρκών λειτουργικών αποτελεσμάτων (Kornfeld, Vogt & Radtke, 2018; Wilcox et al., 2021).

Οι ανωτέρω παράμετροι συνετέλεσαν στην προαγωγή κατάλληλων μελετών εμβιομηχανικής με στόχο την ανάπτυξη τεχνικών στα πλαίσια της επιτυχούς αποκατάστασης των κακώσεων των περιφερικών νεύρων, δίχως να απαιτείται η συνοδός λήψη αυτομοσχευμάτων. Κύριο αίτημα των καινοτόμων αυτών μεθόδων αποτελεί η διασφάλιση της αντιμετώπισης, όχι απλώς της επίτευξης της γεφύρωσης του υφιστάμενου, μεταξύ των νευρικών κολοβωμάτων, χάσματος, αλλά και η επαγωγή ενός βέλτιστου κατά το δυνατό αποτελέσματος, από λειτουργικής απόψεως, για τον εκάστοτε ασθενή (Carvalho, Oliveira & Reis, 2019; Lam & Leung, 2024). Οι επιλεγόμενες μέθοδοι αξιοποίησης καινοτόμων τεχνικών δύναται να κατηγοριοποιηθούν σε κυτταρικές, βιομοριακές και τεχνικές καθοδήγησης, με ομοίως δυνατό τον πιθανό συνδυασμό αυτών (Kubiak et al., 2018).

2.12.1 Αυτόλογα ιστικά μοσχεύματα

Τα αυτόλογα νευρικά μοσχεύματα συνιστούν ιδανική μέθοδο στην προσπάθεια γεφύρωσης του εντοπιζόμενου μεταξύ των κολοβωμάτων χάσματος, καθώς δύναται να παρέχουν, πέραν του νευροκαθοδηγητικού ικριώματος, το οποίο στην πράξη αφορά το βασικό έλυτρο των κυττάρων Schwann, παράλληλα και κατάλληλους νευροτροφικούς παράγοντες, οι οποίοι προέρχονται από τα ανωτέρω κύτταρα. Τα κύτταρα Schwann προτάσσουν την χαρακτηριστική ικανότητα επιβίωσής τους κατόπιν της μεταμόσχευσης, βασιζόμενα στο φαινόμενο της διάχυσης των απαραίτητων παραγόντων εκ του περιβάλλοντος, έως και την 3^η ημέρα μετεγχειρητικώς, οπότε και τελείται η έναρξη της διαδικασίας νεοαγγείωσης του μοσχεύματος (Simon et al., 2016;

Kamble, Shukla & Bhat, 2019). Η διαδικασία της νευρικής αναγέννησης είναι εφικτό να επιταχυνθεί χάριν της αξιοποίησης νευρικών τμημάτων, τα οποία σε πρότερο της μεταμόσχευσής τους χρόνο, έχουν υποστεί Βαλλεριανή εκφύλιση, συνθήκη η οποία τείνει να βελτιώνει σημαντικά το αναγεννητικό δυναμικό του αντίστοιχου αυτόλογου μοσχεύματος (Patel, Lyon & Huang, 2018).

Μεταξύ των κυριότερων πλεονεκτημάτων, που προβάλλει η χρήση αυτόλογων ιστικών μοσχευμάτων, καταγράφονται η παρουσία αυξημένων επιπέδων βιοσυμβατότητας, η απουσία φαινομένων τοξικότητας και η προβολή κατάλληλων νευροεπαγωγικών ιδιοτήτων. Η παρουσία των ανωτέρω βασικών θετικών σημείων τείνει να απομειώνει τον αρνητικό αντίκτυπο, που ενέχει η αναγκαιότητα χειρουργικής λήψης του αντίστοιχου τμήματος από τη δότρια περιοχή, με την ακόλουθη πρόκληση νευρολογικού ελλείμματος επί αυτής, αλλά και της έγερσης φαινομένων νοσηρότητας κατόπιν της απομάκρυνσης τμήματος λειτουργικού νεύρου (Alvites et al., 2020; Raza, Riaz & Anjum, 2020). Παράλληλα, τα αυτόλογα μοσχεύματα αποτελούν μια άκρως σημαντική πηγή παροχής κυττάρων Schwann, συμβάλλοντας με τρόπο ουσιαστικό στη διαδικασία της νευρικής αναγέννησης. Η χρήση κινητικών και μεικτών νεύρων κρίνεται ως προτιμητέα έναντι της αξιοποίησης αισθητικών νεύρων, καθώς εντοπίζονται σημεία βέλτιστης αναγέννησης κατόπιν των διαδικασιών ανακατασκευής (Lackington, Ryan & O'Brien, 2017; Patel, Lyon & Huang, 2018).

Πέραν των νευρικών αυτομοσχευμάτων, ποικίλοι τύποι αυτόλογων μοσχευμάτων έχουν αξιοποιηθεί στη κλινική πράξη, δίχως όμως η χρήση τους να αποδίδει ομοίως δυναμικά αποτελέσματα. Η γεφύρωση των νευρικών τμημάτων επομένως έχει επιχειρηθεί μέσω της χρήσης επινευρικών ελύτρων, τενόντων και μυϊκού ιστού, ακόμη και φλεβικών αγγείων. Αν και ο *in vitro* έλεγχος της αξιοποίησης των ανωτέρω έχει παρουσιάσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η κλινική αξιοποίηση αυτών παραμένει περιορισμένη (Simon et al., 2016; Kornfeld, Vogt & Radtke, 2018).

Κρίνεται ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι κατά τη χρήση των αυτομοσχευμάτων δεν υφίσταται κάποιο συγκεκριμένο όριο σε ό,τι αφορά το μήκος, που καλούνται να γεφυρώσουν. Αν και εντοπίζονται πειραματικά στοιχεία, που υποστηρίζουν τη διασφάλιση αξιόπιστων επιπέδων ανακατασκευής με τη χρήση αυτόλογων μοσχευμάτων μήκους έως και 20 cm, έτερα στοιχεία περιγράφουν την κατάλληλη χρήση αυτομοσχευμάτων με μήκος μικρότερο των 6 cm. Αναμένεται η αξιοποίηση μικρού μήκους και πάχους αυτόλογων μοσχευμάτων να επιφέρει βέλτιστα

αποτελέσματα, με βασικό αίτιο τα αυξημένα επίπεδα εύκολης επαναγγείωσής τους (Kornfeld, Vogt & Radtke, 2018; Raza, Riaz & Anjum, 2020). Παράλληλα, κρίνεται ως μη αναγκαία η χρήση αγγειούμενων μοσχευμάτων σε περιπτώσεις που η διάμετρός τους καταγράφεται μικρή, δεδομένης της αυτόματης τέλεσης των διεργασιών επαναγγείωσής τους. Αντιστοίχως, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η διάμετρος εντοπίζεται εκτενής, η χρήση αγγειούμενων μοσχευμάτων δύναται να λειτουργήσει αποτρεπτικά έναντι μιας πιθανής κεντρικής νέκρωσης (Patel, Lyon & Huang, 2018; Wu et al., 2023).

2.12.2 Μη αυτόλογα ιστικά μοσχεύματα

Κύριο χαρακτηριστικό των αλλομοσχευμάτων και των ακυτταρικών μοσχευμάτων αποτελεί η αυξημένη επάρκεια αυτών, η οποία απορρέει από το γεγονός ότι η διασφάλισή τους δεν συνεπάγεται τη διενέργεια χειρουργικής απομάκρυνσης αυτών από τον ασθενή. Πρόκειται για προτιμητέα επιλογή, δεδομένης της περιορισμένης διαθεσιμότητας των αυτόλογων μοσχευμάτων. Αντιστοίχως, βασικό αρνητικό τους σημείο ανάγεται η πιθανή μετάδοση μολυσματικών νοσημάτων, αλλά και η πιθανότητα παρουσίας φαινομένων μη συμβατότητάς τους ως προς το δέκτη αυτών, συνθήκη η οποία εγείρει την αναγκαιότητα επιβολής του ασθενούς υπό ανοσοκαταστολή (Lackington, Ryan & O'Brien, 2017; Alvites et al., 2020).

Η ανωτέρω συνθήκη συνιστά καίριο μειονέκτημα, καθώς η εφαρμογή συνθηκών ανοσοκαταστολής εκθέτει τον ασθενή έναντι της πιθανής προσβολής του από ευκαιριακές μολυσματικές νόσους, αλλά και έναντι της εκδήλωσης νεοπλασματικών εξεργασιών. Η παύση της χορήγησης ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, η οποία είχε εφαρμοσθεί με στόχο την ελαχιστοποίηση της πιθανής έγερσης φαινομένων ανοσολογικής απόκρισης έναντι του εφαρμοζόμενου μοσχεύματος, δύναται να τελεσθεί σε διάστημα 6 μηνών από την επίτευξη της μετάβασης των νευροαξόνων περιφερικώς του μοσχεύματος (Silva et al., 2017; Adidharma et al., 2022). Οι ανωτέρω συνθήκες συντελούν στην επιλογή των αλλομοσχευμάτων υπό εξαιρετικών περιπτώσεων, κατά τις οποίες δεν είναι δυνατή η τέλεση συρραφής, με αυξημένο τον κίνδυνο πρόκλησης καίριων λειτουργικών ελλειμμάτων στους συγκεκριμένους ασθενείς (Patel, Lyon & Huang, 2018).

Με στόχο την ελαχιστοποίηση των υφιστάμενων κινδύνων, επιχειρείται η λήψη των αλλομοσχευμάτων από συμβατούς δότες, όπως αυτοί εντοπίζονται σύμφωνα με το σύστημα ABO, με την πλειονότητα των μοσχευμάτων να αφορούν πτωματικά νεύρα μικρής διαμέτρου, ικανά να διασφαλίσουν τη μέγιστη δυνατή επαναγγείωση (Roballo et al., 2022). Εξίσου σημαντικό ζήτημα αποτελούν οι εγξιρόμενες δυσκολίες σε ό,τι αφορά την έγκυρη και αξιόπιστη αξιολόγηση των επιπέδων λειτουργικής αποκατάστασης των νεύρων, η οποία δε δύναται να τελεσθεί άμεσα, δεδομένης της κάλυψης των μοσχευμάτων από έτερες ιστικές κατασκευές. Ως μέθοδος επίλυσης του ανωτέρω ζητήματος εφαρμόζεται η τοποθέτησή τους υπό του υποδόριου, προκειμένου να επιτευχθεί ο εντοπισμός της πιθανής πρόκλησης φλεγμονώδους αντίδρασης (Hellenbrand et al., 2016; Roballo & Bushman, 2019).

Σε ό,τι αφορά την πιθανή παρουσία σημείων αντιγονικής ασυμβατότητας, τα οποία δύναται να επιφέρουν την έγερση διαδικασιών ανοσολογικής απόκρισης και πιθανής απόρριψης του μοσχεύματος, η απομείωση του ανωτέρω κινδύνου επιχειρείται επιπλέον μέσω της υποβολής των μοσχευμάτων σε διεργασίες επεξεργασίας με στόχο την αφαίρεση, ή εναλλακτικώς την εξουδετέρωση, των υφιστάμενων αντιγονικών επιτόπων, επιδιώκοντας την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας ενεργοποίησης των ανοσοβιολογικών μηχανισμών (Silva et al., 2017; Patel, Lyon & Huang, 2018). Οι ανωτέρω τεχνικές, όμως, αδυνατούν να υπερπηδήσουν τον κίνδυνο να παραβλαπτούν οι εντοπιζόμενες εξωκυτταρικές πρωτεϊνικές δομές, η δράση των οποίων παρουσιάζει νευροκαθοδηγητική βάση. Η περισσότερο κοινή αξιοποιούμενη τεχνική αφορά την κατεργασία θερμικώς των αντίστοιχων μοσχευμάτων, διαδικασία η οποία όμως δεν συντελεί στην πλήρη απομάκρυνση των υφιστάμενων κυτταρικών υπολειμμάτων, ενώ ταυτοχρόνως είναι πιθανό να παραβλαπτούν και οι εξωκυτταρικές εντοπιζόμενες πρωτεϊνικές δομές. Συνέπεια αποτελεί η πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης, ως επακόλουθο της εμφύτευσής τους (Roballo & Bushman, 2019; Roballo et al., 2022).

Σε έτερο πλαίσιο επιχειρείται η επεξεργασία των μοσχευμάτων με τη χρήση ακτινοβολίας, διαδικασία η οποία συντελεί στην πρόκληση μικρής εμβέλειας μεταβολών επί των εξωκυτταρικών πρωτεϊνικών δομών, αν και δεν επιτυγχάνει την απομάκρυνση του συνόλου των κυτταρικών υπολειμμάτων. Στο ανωτέρω πεδίο αποτελεσματικότερη αποδεικνύεται στην απομάκρυνση των κυτταρικών υπολειμμάτων η αξιοποίηση χημικών μεθόδων, τεχνική η οποία ταυτοχρόνως

επιδεικνύει άριστα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τη διατήρηση των εξωκυτταρικών πρωτεϊνικών δομών (Hellenbrand et al., 2016; Raza, Riaz & Anjum, 2020).

Η αξιοποίηση των αλλομοσχευμάτων βασίζεται ουσιαστικά στη λειτουργία αυτών ως ικριωμάτων με στόχο την παροχή του κατάλληλου υποστρώματος για τη διενέργεια της διαδικασίας της νευρικής αναγέννησης. Βασικό σημείο, επίσης, αποτελεί το γεγονός, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ότι μέσω της ανωτέρω τεχνικής διασφαλίζεται η αποφυγή της υλοποίησης έτερης χειρουργικής επέμβασης με στόχο τη λήψη του αντίστοιχου αυτόλογου μοσχεύματος και συνεπώς είναι δυνατή η εξάλειψη του κινδύνου πρόκλησης νοσηρότητας επί της δότριας περιοχής (Patel, Lyon & Huang, 2018; Alvites et al., 2020).

2.12.3 Αξιοποίηση φυσικώς απαντώμενων υλικών

Η χρήση φυσικώς απαντώμενων υλικών αφορά κυρίως την αξιοποίηση εξωκυτταρικών πρωτεϊνικών μορίων, αλλά και γλυκοχαμινογλυκανών, υπό κεκαθαρμένης μορφής, με βάση τις προβαλλόμενες νευροκαθοδηγητικές τους ιδιότητες. Η αξονική ανάπτυξη των νευρώνων έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζεται σημαντικά από τη δράση εξωκυτταρικών μορίων, όπως είναι η φιμπρονεκτίνη και το κολλαγόνο (Fornasari et al., 2020; Wu et al., 2023). Τα ανωτέρω μακρομόρια διαδραματίζουν ομοίως σημαντική τροποποιητική δράση σε ό,τι αφορά τον προσανατολισμό της ανάπτυξης των νευροαξόνων, μέσω της προβολής, επί του αναπτυσσόμενου νευροάξονα, οδηγών σημάτων που δρουν ευοδωτικά ή και ανασταλτικά. Πρωτεϊνικά μόρια αυτής της μορφής έχουν αξιοποιηθεί εκτενώς, με θετικά αποτελέσματα στο πλαίσιο της προαγωγής των διεργασιών ανάπτυξης (Silva et al., 2017; Lam & Leung, 2024).

Η αξιοποίηση ακυτταρικών αλλομοσχευμάτων επιχειρείται κατά κύριο λόγο υπό περιπτώσεων παρουσίας μικρής έκτασης ελλειμμάτων, με τα ανωτέρω μοσχεύματα να καθίστανται ανοσολογικώς ανενεργά μέσω της υλοποίησης ειδικών επεξεργασιών, με κύρια την πλήση αυτών με ειδικούς παράγοντες προκειμένου να επιτευχθεί η αφαίρεση του υπάρχοντος, προερχόμενου εκ του δότη, κυτταρικού υλικού. Βασικό σημείο αποτελεί η διατήρηση του βιολογικού ικριώματος, με στόχο τη διασφάλιση της ορθής καθοδήγησης των νευροαξόνων (Kornfeld, Vogt & Radtke, 2018; Khaled et al., 2023).

2.12.4 Αξιοποίηση συνθετικών υλικών

Η αξιοποίηση υλικών συνθετικής φύσης βασίζεται κατά κύριο λόγο στη δυνατότητα κατασκευαστικής τροποποίησης των φυσικο-χημικών τους ιδιοτήτων, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη ανταπόκρισή τους έναντι των εκάστοτε εγχειρόμενων αναγκών. Μεταξύ των κύριων ιδιοτήτων, που υπόκεινται τροποποίηση, συγκαταλέγονται τα επίπεδα μηχανικής τους αντοχής, η πορότητα και ο ρυθμός αποδόμησης αυτών (López-Cebral et al., 2017; Lam & Leung, 2024).

Επιδιώκοντας τη βέλτιστη νευρο-επαγωγική δράση, κρίνεται σημαντική η διασφάλιση ενός συνόλου βασικών ιδιοτήτων, ώστε να επιτευχθεί η δημιουργία συνθετικού υλικού με ιδεώδη γνωρίσματα. Ειδικότερα, το υπό κατασκευή συνθετικό υλικό θα πρέπει να δύναται να λάβει το επιθυμητό σχήμα, αλλά και την αντιστοίχως ιδανική διάσταση (Aleemardani et al., 2021; Khaled et al., 2023). Συγχρόνως, οφείλει να είναι αποστειρούμενο, με αυξημένα επίπεδα αντοχής έναντι των ασκούμενων διατμηματικών δυνάμεων. Εξίσου σημαντική κρίνεται η δυνατότητα σταθεροποίησης του επί των ιστών με ευκολία, αλλά και η διατήρηση αναλλοίωτου του σχήματός του, δίχως όμως να επηρεάζει αρνητικά την αναπλαστική διαδικασία, καθόλη τη διάρκεια αυτής (Pinho et al., 2016; Supra & Agrawal, 2023).

Υπό της ανωτέρω τεχνικής τίθεται και η αξιοποίηση νευρικών αγωγών, σωλήνων μικρού μήκους, μέσω των οποίων επιχειρείται η γεφύρωση του νευρικού ελλείμματος και η καθοδήγηση των νευροαξόνων, διαμέσου του κυλινδρικού τους τοιχώματος, εκ της περιοχής του κεντρικού κολοβώματος προς την περιοχή του περιφερικού κολοβώματος (Lam & Leung, 2024). Πλέον είναι διαθέσιμος ένας αυξημένος αριθμός νευρικών αγωγών συνθετικής σύνθεσης, με τη χρήση τους να χαρακτηρίζεται ως βέλτιστη επιλογή σε περιπτώσεις παρουσίας ελλειμμάτων μικρότερων των 3 cm. Ποικίλοι τύποι νευρικών αγωγών έχουν διαμορφωθεί, με κυριότερους τους αγωγούς, που παρουσιάζουν αυλό απουσία πόρων, με πόρους επί του τοιχώματος αυτού, με ίνες εντός του αυλού ή και αυλακώσεις εσωτερικώς πολλαπλών καναλιών (López-Cebral et al., 2017; Kornfeld, Vogt & Radtke, 2018).

Ως απλούστεροι παρουσιάζονται οι νευρικοί αγωγοί απουσία πόρων, με βασικό μειονέκτημα αυτών τα χαμηλά επίπεδα διαπερατότητας, που τους χαρακτηρίζουν, συνθήκη που συνεπάγεται την προβολή δυσκολιών πρόσβασης της περιοχής αναγέννησης από πλευράς των αυξητικών και νευροτροφικών παραγόντων. Μέσω της

χρήσης νευρικών αγωγών, που παρουσιάζουν αυλακώσεις εντός του εσωτερικού τμήματος του τοιχώματός τους είναι δυνατή η βέλτιστη καθοδήγηση των νευροαξόνων, πλεονέκτημα το οποίο όμως δε δύναται να απομειώσει τις δυσκολίες που αφορούν την κατασκευή τους και τις οποίες επιφέρει η αυξημένη συνθετότητα της γεωμετρίας τους (Pinho et al., 2016; Aleemardani et al., 2021). Σε όμοιο πλαίσιο, δύσκολη κρίνεται η κατασκευή νευρικών αγωγών πολλαπλών καναλιών, μολονότι ομοίως η παρουσία των καναλιών αυτών του αυλού του αγωγού διευκολύνει σημαντικά την καθοδήγηση των αναγεννώμενων νευροαξόνων (Lam & Leung, 2024).

Η χρήση των συνθετικών υλικών, είτε πρόκειται για βιο-αποδομούμενα υλικά είτε όχι, συχνά συνδυάζεται με την αξιοποίηση ποικίλων κυτταρικών ή βιομοριακών τεχνικών, με στόχο την εξασφάλιση βέλτιστων αποτελεσμάτων. Μεταξύ των περισσότερο αξιοποιούμενων συνθετικών υλικών συγκαταλέγεται η σιλικόνη, με τη χρήση κλειστών θαλάμων σιλικόνης να εμπλέκεται κατά τη διενέργεια διεργασιών περιφερικής ανάπτυξης (López-Cebral et al., 2017; Aleemardani et al., 2021). Παρά τα άκρως θετικά αποτελέσματα της χρήσης των θαλαμίσκων σιλικόνης, η αδυναμία αυτών να επάγουν διαδικασίες αναγέννησης των νευροαξόνων, που αφορούν αποστάσεις μεταξύ των νευρικών κολοβωμάτων άνω του 1 cm, συνέβαλε στην αναγκαιότητα χρήσης εξωγενών νευροτροφικών παραγόντων προκειμένου να επιτευχθεί η πλήρωση του θαλάμου (Khaled et al., 2023).

2.13 Μέθοδοι εκτίμησης των επιπέδων αναγέννησης των περιφερικών νεύρων in vivo

Κατά την κλινική πράξη, κατόπιν τραυματισμού ενός περιφερικού νεύρου, αναλόγως σε κάθε περίπτωση με τον τύπο αυτού, αλλά και τις τελούμενες εξ αυτού λειτουργίες, κρίνεται άκρως σημαντική η μελέτη και αξιολόγηση της μετα-τραυματικής πορείας των διαδικασιών αναγέννησης, μέσω της προαγωγής δοκιμασιών, που επιχειρούνται βασιζόμενες σε μεθόδους τόσο κλινικές, όσο και εργαστηριακές (Gordon & Borschel, 2017). Ο κλινικός έλεγχος συνεπάγεται την αξιολόγηση των επιπέδων αισθητικότητας, κινητικότητας και μυϊκής ισχύος, με εξίσου σημαντικό τον έλεγχο των επιπέδων της αυτόνομης λειτουργικότητας. Αντιστοίχως, οι εργαστηριακοί έλεγχοι αφορούν την αξιοποίηση δοκιμασιών προκλητού δυναμικού, καθώς και τη διενέργεια

ηλεκτρονευρογραφήματος και ηλεκτρομυογραφήματος (Kemp, Cederna & Midha, 2017; Rayner et al., 2020).

Βασικό πεδίο για τον έλεγχο και την εκτίμηση της πορείας της νευρικής αναγέννησης αποτελεί η μελέτη της εξέλιξης και των αποτελεσμάτων της σε πειραματόζωα, διαδικασία η οποία, μολονότι εξασφαλίζει την ελεγχόμενη εστίαση επί της καθορισμένης βλάβης του νεύρου, ταυτοχρόνως ενέχει την αδυναμία «επικοινωνίας» με τον «ασθενή», γεγονός που συντελεί στον αποκλεισμό σημαντικού αριθμού κλινικών δοκιμών (Gordon & Borschel, 2017). Με δεδομένη όμως τη δυνατότητα θανάτωσης των πειραματόζωων κατά την ολοκλήρωση της πειραματικής διαδικασίας, κρίνεται εφικτή η εφαρμογή έτερων, εξίσου έγκυρων και αξιόπιστων μεθόδων ελέγχου, όπως είναι η μελέτη ιστολογικώς αυτών. Μεταξύ των κυριότερων μεθόδων, που αξιοποιούνται με στόχο την εκτίμηση της πορείας νευρικής αναγέννησης των περιφερικών νεύρων σε πειραματόζωα, περιλαμβάνονται ένα σύνολο μορφολογικών, ηλεκτροφυσιολογικών και βιοχημικών τεχνικών (Diogo et al., 2017; Orfahli et al., 2021).

Ειδικότερα, οι μορφολογικές τεχνικές δύναται να αφορούν διακριτές περιοχές του νεύρου, όπως το κυτταρικό σώμα αυτού, τις τελικές κινητικές πλάκες, τις νευρικές απολήξεις με τους αντίστοιχους αισθητικούς υποδοχείς, αλλά και τον ίδιο τον νευροάξονα. Επί του κυρίως περιφερικού νεύρου, ο συνήθης έλεγχος αφορά την εκτίμηση του μεγέθους και του αριθμού των νευρικών ινών, όπως καταγράφεται στην περιοχή κεντρικώς και περιφερικώς της κάκωσης. Με στόχο την καταγραφή μιας πλήρους μορφολογικής ανάλυσης κρίνεται σημαντική η εκτίμηση της οργάνωσης, της κατανομής και της σύνθεσης του επινευρίου, του περινεύριου και του ενδονευρίου (Gordon & Borschel, 2017; Orfahli et al., 2021). Ομοίως επιχειρείται η εκτίμηση του συνολικού αριθμού, του μεγέθους, της πυκνότητας και της διαμέτρου των εμμύελων νευρικών ινών, αλλά και η μέτρηση των αμύελων ινών (Kemp, Cederna & Midha, 2017).

Η ηλεκτροφυσιολογική προσέγγιση αφορά την εκτίμηση της ταχύτητας αγωγής του νεύρου, όπως επίσης και του πλάτους του σύνθετου δυναμικού ενεργείας αυτού, μέσω της υλοποίησης δοκιμασιών ηλεκτρονευρογραφήματος. Αντιστοίχως, η εκτίμηση των επιπέδων ανάκτησης της μυϊκής λειτουργίας δύναται να επιτευχθεί μέσω της διενέργειας ηλεκτρομυογραφήματος (Rayner et al., 2020; Ronchi et al., 2023).

Σε ό,τι αφορά την υλοποίηση βιοχημικών μεθόδων, στόχος αυτών αποτελεί η καταγραφή των πιθανών μεταβολών στην ποσότητα και στη δομή διακριτών συστατικών και υποδοχέων του νεύρου, δίχως όμως να κρίνεται επιτακτική η συσχέτιση των ανωτέρω εκτιμήσεων με την πορεία έκβασης των διαδικασιών ανάκτησης της λειτουργικότητας αυτού (Leckenby et al., 2019; Diogo et al., 2017). Παράλληλα, λειτουργικές μέθοδοι αφορούν την αξιολόγηση του τελικού αποτελέσματος της τελούμενης νευρικής αναγέννησης, βασική επιδίωξη της οποίας αποτελεί η επαναφορά της λειτουργικότητας του αντίστοιχου οργάνου- στόχου. Μέσω της παρατήρησης των πειραματοζώων είναι δυνατή η εκμείωση σημαντικών πληροφοριών, κυρίως με την καταγραφή του τρόπου βάδισης, των επιπέδων επιστροφής των αντανεκλαστικών και της τάσης απόσυρσης έναντι επώδυνων ερεθισμάτων (Gordon & Borschel, 2017; Ronchi et al., 2023). Μεταξύ των ανωτέρω δοκιμασιών, αυξημένα επίπεδα αξιοπιστίας παρουσιάζει η δοκιμασία ανάλυσης βαδίσματος (walking track analysis). Στην προσπάθεια αντικειμενικής εκτίμησης της πορείας της τελούμενης νευρικής αναγέννησης συχνά επιλέγεται ο συνδυασμός των ανωτέρω μεθόδων (Diogo et al., 2017; Kemp, Cederna & Midha, 2017).

2.13.1 Μορφομετρία

Η μορφομετρία, ή εναλλακτικά η ποσοτική παθολογική ανατομική, συνιστά ποσοτική περιγραφή της μορφολογίας μέσω της μέτρησης με οποιαδήποτε μέθοδο των επιθυμητών δομών. Βασική παράμετρο αυτής αποτελεί η μικροσκοπική μορφομετρία, μέσω της οποίας συνδυάζεται η χρήση συστήματος μέτρησης με την παρεχόμενη εκ του μικροσκοπίου οπτική εικόνα. Μέθοδοι μορφομετρίας αποτελούν η επιπεδομετρία (planimetry) και η στερεολογία (stereology) (Leckenby et al., 2019; Orfahli et al., 2021). Κατά την επιπεδομετρία, επιχειρείται η εκτίμηση ποσοτικών παραμέτρων των μελετούμενων δομών επί του επιπέδου, δηλαδή σε δύο διαστάσεις, σημείο αυξημένης προσοχής καθώς συνεπάγεται τη μέτρηση δύο εκ των διαστάσεων σε σχηματισμούς τρισδιάστατης μορφολογίας. Εν αντιθέσει, η στερεολογία αφορά τη λήψη τρισδιάστατων ποσοτικών δεδομένων από ιστολογικές τομές επί των δύο διαστάσεων. Κατά κύριο λόγο τα ευρήματα των μεθόδων στερεολογίας αφορούν την αναλογία ανάμεσα σε δύο ή και περισσότερες σχετιζόμενες μετρήσεις, δίχως να αποτελούν απόλυτες τιμές. Η μετατροπή αυτών σε απόλυτες τιμές συνεπάγεται την αναγωγή τους σε αντίστοιχα μεγέθη αναφοράς (Alarcón Aplaaza et al., 2022; Ronchi et al., 2023).

Η αξιοποίηση σύγχρονων υπολογιστικών συστημάτων συνέβαλε στην ταχεία ανάπτυξη των τεχνικών μορφομετρίας, χάρη στη δυνατότητα αυτών να παρουσιάζουν γραφικά σύνθετης μορφής, αλλά και να επεξεργάζονται ψηφιακά δεδομένα. Οι δύο κυρίαρχες προσεγγίσεις στο πεδίο της ανάλυσης εικόνας με τη χρήση υπολογιστικών συστημάτων αφορά την αυτοματοποιημένη ανάλυση εικόνας (automatic image analysis) και τη διαδραστική ανάλυση εικόνας (interactive image analysis), με τη δεύτερη τεχνική να στερείται την αυξημένη αντικειμενικότητα των αποτελεσμάτων, που χαρακτηρίζουν την αυτοματοποιημένη εφαρμογή της (Leckenby et al., 2019; Ronchi et al., 2023).

Η καταγραφή μορφομετρικών δεδομένων αναφορικά με τα νευρικά στελέχη επιτρέπει την ποσοτική ανάλυση και τη συγκριτική διερεύνηση της πορείας της νευρικής αναγέννησης των περιφερικών νEURων με την αξιοποίηση πειραματικών μοντέλων. Η ποιότητα της τελούμενης νευρικής αναγέννησης, η ανάπτυξη νευρώματος- συνδεδετικού ιστού και η δυνατότητα σύγκρισης μεταξύ των εφαρμοζόμενων τεχνικών συρραφής, καθώς και η αξιολόγηση της επιρροής εξωγενών παραγόντων αποτελούν σημαντικές πληροφορίες, που δύναται να συλλεχθούν μέσω των ανωτέρω τεχνικών (Orfahli et al., 2021; Alarcón Apablaza et al., 2022). Μέσω της χρήσης υπολογιστικών συστημάτων είναι εφικτή η εκτίμηση ποικίλων παραμέτρων, όπως είναι το εμβαδό, η διάμετρος και η περίμετρος των νευρικών ινών, με την επιλεγόμενη μέθοδο δειγματοληψίας να επηρεάζει σημαντικά την ορθότητα των εξαγόμενων συμπερασμάτων (Diogo et al., 2017).

Κατά τη διαδικασία ερμηνείας των ευρημάτων, που προκύπτουν από αναλύσεις μορφομετρίας, συνεκτιμάται ένα σύνολο δεδομένων, όπως είναι η αναλογία του αριθμού των νευρικών ινών στην περιοχή περιφερικώς της βλάβης έναντι του αριθμού τους κεντρικώς αυτής, η αναλογία αντιστοίχως της μέσης διαμέτρου των νευροαξόνων επί ομοίως των ανωτέρω περιοχών και η αναλογία της υφιστάμενης ποσότητας συνδεδετικού ιστού αντιστοίχως στις ανωτέρω περιοχές (Alarcón Apablaza et al., 2022). Ειδικότερα, η αριθμητική αναλογία των νευρικών ινών περιφερικώς του σημείου της κάκωσης έναντι του αριθμού τους κεντρικά συνιστά ένδειξη ζωτικότητας της διαδικασίας της νευρικής αναγέννησης, δεδομένου ότι η υψηλή αναλογία αυτών σχετίζεται με τα ικανοποιητικά επίπεδα επανεύρωσης της περιοχής του περιφερικού κολοβώματος. Η ανωτέρω συνθήκη κρίνεται ως άκρως ευνοϊκή, μολονότι ενέχει τον

κίνδυνο μιας πιθανής υπέρμετρης διακλάδωσης των νευρικών ινών στην περιοχή της κάκωσης (Leckenby et al., 2019; Ronchi et al., 2023).

Αντιστοίχως, ο λόγος της μέσης διαμέτρου των νευροαξόνων επί της περιοχής του τραυματισμού έναντι της αντίστοιχης διαμέτρου κεντρικώς αυτού συνιστά σημείο σχετιζόμενο με την ποιότητα της πορείας της νευρικής αναγέννησης, αποτυπώνοντας ουσιαστικά το επίπεδο ωριμότητας των νευρικών ινών. Ο υψηλός λόγος συνεπάγεται την μεγάλη αντιστοίχως διάμετρο των αναγεννώμενων νευρικών ινών, με επακόλουθο την επιτάχυνση της διαδικασίας αγωγιμότητας των ερεθισμάτων (Orfahli et al., 2021; Alarcón Apablaza et al., 2022).

Η αναλογία της υφιστάμενης επί της περιοχής της τομής ποσότητας συνδεδετικού ιστού έναντι της αντίστοιχης ποσότητας αυτού επί του κεντρικού κολοβώματος αποτελεί ένδειξη αναφορικά με τα επίπεδα καταγραφής φλεγμονώδους απόκρισης και φαινομένων ίωσης στην περιοχή της νευροσυρραφής. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα επαναφοράς της λειτουργίας δε δύναται να αποσαφηνισθούν βασιζόμενα σε κάποιο από τα ανωτέρω στοιχεία, καθώς δεν αποκλείεται η καταγραφή πολλαπλών νευρικών ινών, επαρκούς μυελίνωσης, να σχετίζεται με την παρουσία ανεπαρκών επιπέδων λειτουργικής ικανότητας (Diogo et al., 2017; Ronchi et al., 2023).

2.13.2 Δοκιμασία ανάλυσης βαδίσματος

Ως βέλτιστη τεχνική εκτίμησης των επιπέδων αναγέννησης, κατόπιν του τραυματισμού ενός περιφερικού νεύρου, αναδεικνύεται η καταγραφή του επιπέδου ανάκτησης της λειτουργικότητας αυτού, συνθήκη η οποία συσχετίζεται ισχυρά με την επιτυχή τέλεση της επανεύρωσης των αντίστοιχων οργάνων- στόχων. Κατά την κλινική πρακτική, η εκτίμηση των επιπέδων λειτουργίας κατόπιν της διαδικασίας αποκατάστασης τελείται μέσω της διενέργειας ελέγχων αισθητικότητας και κινητικότητας, ενώ εξίσου αποτελεσματική κρίνεται η εκτίμηση της δυναμικής ισχύος συγκεκριμένων μυών (Wang et al., 2020).

Στην περίπτωση, όμως, κατά την οποία ο αντίστοιχος έλεγχος αφορά την αξιοποίηση πειραματοζώων, κρίνεται δύσκολη η εκτίμηση της λειτουργικότητας μέσω της διενέργειας ελέγχων κινητικότητας και αισθητικότητας. Για το λόγο αυτό, ως περισσότερο αντικειμενική μέθοδο προσέγγισης με στόχο την λειτουργική εκτίμηση προτάσσεται η μελέτη του τρόπου βαδίσματος αυτών, μέσα από διαδικασίες

αποτύπωσης των πελμάτων τους (Heinzel et al., 2020). Υπό συνθηκών ολικής διατομής ισχιακού νεύρου, η οποία συνεπάγεται την πλήρη αναστολή της λειτουργικότητας πολλαπλών μυϊκών ομάδων, συμπεριλαμβανομένων των καμπτήρων, των έσω στροφών, των εκτεινόντων των δακτύλων και των αυτοχθόνων μυών της πελματικής περιοχής, είναι εμφανής η προβολή ενός ιδιαίτερου τρόπου βάδισης, όπου παρατηρείται στήριξη επί εκτενούς τμήματος του πέλματος, έκταση της ποδοκνημικής άρθρωσης και διατήρηση σε προαγωγή των δακτύλων, με ταυτόχρονο το σύρσιμο αυτών. Αντιστοίχως, πειραματόζωα που έχουν υποστεί συγκεκριμένης μορφής νευρική βλάβη προτάσσουν ένα τρόπο βάδισης ανάλογο των υφιστάμενων νευρομυϊκών ελλειμμάτων τους, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα προβλεψιμότητας. Βασικό μειονεκτήμα της αξιοποίησης της μεθόδου ανάλυσης βάδισης αποτελεί η σαφής δυσκολία εκτίμησης των ευρημάτων, ιδίως σε περιπτώσεις κατά τις οποίες τα πειραματόζωα τείνουν να θέτουν το βάρος τους επί της ράχης του πέλματος, προκαλώντας τη δημιουργία μη αναγνώσιμων αποτυπωμάτων (Kappos et al., 2017).

2.14 Εφαρμογές της επανορθωτικής χειρουργικής στο πεδίο της αποκατάστασης κακώσεων των περιφερικών νεύρων

Είναι αντιληπτή, με βάση την υφιστάμενη πορεία και τις αναμφίβολες κατακτήσεις στο πεδίο της επανορθωτικής χειρουργικής στα πλαίσια της αποκατάστασης κακώσεων των περιφερικών νεύρων, η απουσία μιας καθορισμένης τεχνικής, μέσω της υιοθέτησης της οποίας κρίνεται δυνατή η διαχείριση του συνόλου των κακώσεων. Ιδιαίτερο σημείο στην προσπάθεια αξιολόγησης των επιλεγόμενων στρατηγικών αποκατάστασης αποτελεί το γεγονός ότι στην πράξη η αντιμετώπιση της, προκαλούμενης λόγω της βλάβης, ασυνέχειας του περιφερικού νεύρου ανάγεται σε ζήτημα που άπτεται του ελέγχου βιολογικών μηχανισμών, παρά μηχανικών δυνάμεων (Fornasari et al., 2020; Khaled et al., 2023). Μολονότι η ανάπτυξη τεχνικών μικροχειρουργικής σαφώς συνέβαλε στην κατάκτηση σημαντικών αποτελεσμάτων, οι εγείρομενες δυσκολίες συνετέλεσαν στην ανάδειξη της σημασίας ποικίλων παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένου της χορήγησης κατάλληλων νευροτροφικών παραγόντων ή του χειρισμού των κυττάρων του Schwann (Gordon, 2020).

2.14.1 Διαδικασία ταυτοποίησης νευρικών δεσμίδων

Η διενέργεια περινευρικής συρραφής διασφαλίζει τον ορθό προσανατολισμό των νευρικών δεσμίδων, ανάγοντας τη συγκεκριμένη μέθοδο σε βέλτιστη επιλογή στην περίπτωση διαχείρισης πολυδεσμικών νεύρων, επιδιώκοντας το βέλτιστο λειτουργικό αποτέλεσμα. Βασικό ζήτημα, που εγείρεται, αφορά τη δυνατότητα ταυτοποίησης των νευρικών δεσμίδων, δεδομένου ότι η ταυτοποίηση αυτών με ακρίβεια είναι εφικτή μόνο σε περίπτωση που η διάταξή τους επί εγκάρσιας διατομής, κατόπιν της πρόκλησης του τραυματισμού, χαρακτηρίζεται ως απολύτως ιδανική (Kamble, Shukla & Bhat, 2019; Khaled et al., 2023). Προφανώς είναι αντιληπτό ότι σε περιπτώσεις κακώσεων, κατά τις οποίες τελείται απώλεια περιφερικού νευρικού ιστού εντοπίζονται βασικά προβλήματα. Κύριο αίτιο αυτών αποτελεί το γεγονός της διαφοροποίησης, υπό φυσιολογικών συνθηκών, της τοπογραφίας των νευρικών δεσμίδων κατά μήκος της διαδρομής του νεύρου. Συνεπώς, σε περίπτωση απώλειας τμήματος του νεύρου κρίνεται ως άκρως δυσχερής η δυνατότητα αποτελεσματικής ταυτοποίησης των νευρικών δεσμίδων (Carvalho, Oliveira & Reis, 2019; Wilcox et al., 2021).

Με στόχο την επίλυση του ανωτέρω ζητήματος της αδυναμίας ταυτοποίησης των νευρικών δεσμίδων επιχειρείται η εις βάθος μελέτη της διάταξής τους ενδονευρικός, όπως αυτή καταγράφεται κατά μήκος της διαδρομής διακριτών περιφερικών νεύρων. Η τροποποίηση της διάταξης αυτών κατά μήκος της ανωτέρω διαδρομής είναι δεδομένη, με τη διατήρησή της σταθερή να παρατηρείται για ελάχιστο μήκος του περιφερικού νεύρου, το οποίο εκτείνεται σε λιγότερο από 50 mm (Lackington, Ryan & O'Brien, 2017; Wu et al., 2023). Παράλληλα, νευρικές δεσμίδες οι οποίες τοποθετούνται κεντρικώς παρουσιάζουν ιδιαιτέρως στενή διάταξη, εμφανίζοντας ελάχιστες ποσότητες επινευρίου μεταξύ αυτών, ενώ η προσπάθεια διαφοροποίησής τους αντιμετωπίζει σημαντικές δυσκολίες. Εν αντιθέσει, δεσμίδες οι οποίες τοποθετούνται περιφερικώς παρουσιάζουν προοδευτική αναδιοργάνωση και καταλήγουν στο σχηματισμό κλάδων (Simon et al., 2016; Kamble, Shukla & Bhat, 2019).

Η χαρτογράφηση των νευρικών ινών περιφερικών κλάδων αποκάλυψε ότι σε κεντρικά σημεία τείνουν να καλύπτουν συγκεκριμένο τομέα του περιφερικού νεύρου, με την έκταση αυτού να καταλαμβάνει εκτενή περιοχή. Κατά συνέπεια, παρά την υφιστάμενη διαπλοκή τους, οι νευρικές δεσμίδες παραμένουν επί της ίδιας περιοχής κατά την εγκάρσια διατομή του νεύρου (Carvalho, Oliveira & Reis, 2019; Khaled et

al., 2023). Υπό αυτής της οπτικής, μολονότι ένας αριθμός δεσμίδων αλλάζει θέση, ένας ομοίως σημαντικός αριθμός αυτών παραμένει αμετάβλητος, επιτρέποντας την χειρουργική απομόνωσή τους σε ένα αξιόλογα εκτενές μήκος. Το γεγονός ότι οι λειτουργικές μονάδες του νεύρου παραμένουν στον ίδιο τομέα αυτού για εκτεταμένη απόσταση αποδίδεται στο γεγονός ότι οι τοπογραφικά εντοπιζόμενες ενδονευρικές μεταβολές οφείλονται πιθανώς στην περιστροφή του επινευρίου και όχι των ίδιων των δεσμίδων (Wilcox et al., 2021; Wu et al., 2023).

Όπως είναι προφανές, μολονότι μεταβάλλεται η τοπογραφία των δεσμίδων σε όλο το μήκος της διαδρομής, που διανύει το νεύρο, η ανωτέρω συνθήκη δε συνεπάγεται απαραίτητως την ανακατανομή ομοίως των λειτουργικών μονάδων. Η ένωση των αντίστοιχων λειτουργικών νευρικών δεσμίδων με την παρεμβολή μεταξύ αυτών μοσχευμάτων είναι δυνατή καθώς είναι εφικτή η χειρουργική απομόνωση σε μεγάλο μήκος, κεντρικώς των ινών, περιφερικών κλάδων, με τις νευρικές δεσμίδες να παραμένουν στο ίδιο τέταρτο σε εγκάρσια διατομή του νεύρου παρά τα φαινόμενα μικροδιαμερισματοποίησης και διαπλοκής τους (Kamble, Shukla & Bhat, 2019; Gordon, 2020).

Ο ορθός προσανατολισμός των νευρικών κολοβωμάτων κρίνεται ως στάδιο αυξημένης σημασίας, ιδίως όταν επέρχεται η σταθεροποίηση αυτών επί συγκεκριμένων θέσεων με τη χρήση ραφών. Σε περιπτώσεις συρραφής των κολοβωμάτων κατόπιν μη ορθού προσανατολισμού τους, η επερχόμενη επούλωση αυτών επιφέρει χειρίστα λειτουργικά αποτελέσματα έναντι της αντίστοιχης συρραφής τους, έχοντας διασφαλίσει τον κατάλληλο προσανατολισμό (Simon et al., 2016; Khaled et al., 2023). Παράλληλα, κινητικοί-αισθητικοί νευροάξονες παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα προσανατολισμού, καθώς και ικανοτήτων επανεύρωσης των αντίστοιχων κυττάρων-στόχων. Αξιοσημείωτη καταγράφεται η επιρροή του περιφερικού κολοβώματος και των αντίστοιχων νευροτροφικών παραγόντων στη διαδικασία προώθησης των νευροαξόνων και του κατάλληλου προσανατολισμού τους, μέσω πιθανότατα της επίδρασης χημειοτακτικής δράσης. Τα ανωτέρω αποκαλύπτουν ότι, πέραν του μηχανικού ευθειαςμού των νευρικών δεσμίδων, στο πεδίο της επιτυχούς αποκατάστασης και του απαιτούμενου προσανατολισμού, σημαντική αναδεικνύεται και η επιρροή των τοπικώς επιβαλλόμενων περιβαλλοντικών παραγόντων (Carvalho, Oliveira & Reis, 2019).

2.14.2 Διαδικασία διάκρισης αισθητικών και κινητικών νευρικών δεσμίδων στα πλαίσια της λειτουργικής αποκατάστασης

Στο πλαίσιο της τελικής αποκατάστασης των επιπέδων λειτουργικότητας, βασικής σημασίας κρίνεται η αναγνώριση και η διαφοροποίηση μεταξύ κινητικών και αισθητικών νευρικών δεσμίδων. Κατά τη διαδικασία της ταυτοποίησής τους αξιοποιούνται στοιχεία αναφορικά με τη διάταξή τους, ενώ ομοίως αποτελεσματική κρίνεται η ηλεκτροφυσιολογική διέγερση αυτών διεγχειρητικώς (Baradaran et al., 2021; Adidharma et al., 2022). Αποτέλεσμα της διέγερσης των αισθητικών ινών στο κεντρικό κολόβωμα αποτελεί η κεντρική αισθητική απόκριση, υπό της προϋπόθεσης ότι ο ασθενής παραμένει σε αφύπνιση και είναι αρκούντως συνεργάσιμος. Απουσία απόκρισης αυτής της μορφής συνεπάγεται το χαρακτηρισμό της νευρικής δεσμίδας ως κινητικής. Επιπλέον, ομοίως χαρακτηρίζονται ως αισθητικές ίνες του περιφερικού κολοβώματος, στις οποίες η τελούμενη διέγερση δεν συντελεί σε κινητική απόκριση (Caillaud et al., 2019; Gordon, 2020). Θα πρέπει, επίσης, να επισημανθεί το γεγονός ότι εντός διαστήματος 72 h κατόπιν του τραυματισμού παύει η αγωγιμότητα των νευρικών ινών, με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτή η εφαρμογή της ανωτέρω διαδικασίας κατόπιν της παρέλευσης αυτού του χρονικού ορίου. Επιπλέον, ομοίως σημαντικό είναι να αναφερθεί το γεγονός ότι η υλοποίηση των ανωτέρω εφαρμογών συνεπάγεται την αντίστοιχη ύπαρξη τεχνολογικής υποδομής, αλλά και την εμπλοκή έμπειρου επαγγελματία υγείας (Wilcox et al., 2021; Bolívar & Udina, 2022).

Σε όμοιο πλαίσιο έχουν αξιοποιηθεί ανοσοιστοχημικές μέθοδοι διαφοροποίησης των κινητικών νευρώνων από τους αισθητικούς, η βάση των οποίων έγκειται στην ανίχνευση συγκεντρώσεων διακριτών ουσιών στις κινητικές και αισθητικές νευρικές ίνες. Ειδικότερα, επί των κινητικών ινών εντοπίζονται συγκεντρώσεις ακετυλοχολινεστεράσης, εν αντιθέσει με την καταγραφή συγκεντρώσεων καρβονικής ανυδράσης στην περίπτωση των αισθητικών νευρικών ινών (Baradaran et al., 2021; Adidharma et al., 2022).

Εξίσου σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των κινητικών και αισθητικών ινών καταγράφονται σε ό,τι αφορά τους χρόνους για την τέλεση των αντίστοιχων διαδικασιών. Σε ό,τι αφορά τις κινητικές νευρικές ίνες, η δειγματοληψία από την περιοχή των νευρικών κολοβωμάτων θα πρέπει να τελεσθεί εντός διαστήματος 72 h από τον τραυματισμό, με τη χρώση των ινών να διαρκεί περί τις 25 h (Caillaud et al., 2019). Αντιθέτως, στην περίπτωση των αισθητικών ινών, η ανωτέρω διαδικασία

ολοκληρώνεται εντός χρονικού διαστήματος 3 με 5 h από τη στιγμή της δειγματοληψίας. Το σύνολο των παρεχόμενων, μέσω των ανωτέρω διαδικασιών, πληροφοριών δύναται να αξιοποιηθεί μελλοντικά κατά τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης αποκατάστασης (Gordon, 2020; Bolívar & Udina, 2022).

2.14.3 Κλινικές εφαρμογές επινευρικής και περινευρικής συρραφής

Η αναγκαιότητα διερεύνησης της υπεροχής μεταξύ της επινευρικής και περινευρικής συρραφής συνετέλεσε στην υλοποίηση ποικίλων ιστολογικών, ανοσο-ιστοχημικών και ηλεκτροφυσιολογικών μεθόδων προκειμένου να επιτευχθεί η αξιολόγηση αμφοτέρων των χειρουργικών τεχνικών, δίχως όμως την εκμαίευση τελικώς σαφών συμπερασμάτων. Υπό της οπτικής αυτής κρίνεται καίρια η αποσαφήνιση των αντίστοιχων ενδείξεων, που συνηγορούν υπέρ της επιλογής και αξιοποίησης συγκεκριμένης εξ αυτών τεχνικής (Supra & Agrawal, 2023; Wu et al., 2023). Ένα σύνολο διακριτών παραγόντων επιβάλλεται να συνεκτιμηθεί προκειμένου να ληφθεί η αντίστοιχη απόφαση, με κυριότερους μεταξύ αυτών το επίπεδο της υφιστάμενης κάκωσης, την αναλογία επινευρικού ιστού και νευρικών δεσμίδων, αλλά και το χρονικό διάστημα τέλεσης της χειρουργικής επέμβασης αποκατάστασης, ειδικότερα εάν πρόκειται να διενεργηθεί σε απώτερο χρονικό διάστημα (Khaled et al., 2023). Ειδικότερα, το επίπεδο της κάκωσης αποτελεί βασική παράμετρο, δεδομένου ότι η οργάνωση των νευρικών ινών τελείται σε συγκεκριμένες και σαφείς νευρικές δεσμίδες στην περιφέρεια, συνθήκη που συνεπάγεται την αδυναμία υλοποίησης της περινευρικής ραφής κεντρικώς (Rayner et al., 2020).

Η επιλογή μεταξύ επινευρικών και περινευρικών ραφών δύναται να βασισθεί σε μια ακολουθία καθορισμένων ενδείξεων, με κυριότερη μεταξύ αυτών την αντιστοιχία και την εγγύτητα των νευρικών δεσμίδων. Συγκεκριμένα, επί πρόσφατων πλήρων διατομών των νευρών, στις οποίες εντοπίζεται σαφής η αντιστοιχία των νευρικών δεσμίδων, αναδεικνύεται ως βέλτιστη επιλογή η αξιοποίηση χαλαρών επινευρικών ραμμάτων, με τα αγγεία του επινευρίου να δρουν διευκολύνοντας τον προσανατολισμό. Ομοίως, επινευρικές ραφές τείνουν να κρίνονται ως προτιμητέες σε περιπτώσεις στενής σύνδεσης μεταξύ των νευρικών δεσμίδων, με την παρουσία ελάχιστων ποσοτήτων επινευρικού ιστού επί της περιοχής ανάμεσα τους (Fornasari et al., 2020; Gordon, 2020). Αντίθετα, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες εντοπίζονται

αυξημένες ποσότητες επινευρικού ιστού μεταξύ των νευρικών δεσμίδων στο επίπεδο της κάκωσης, με σαφή το διαχωρισμό αυτών, τείνει να κρίνεται ως προτιμητέα η χρήση περινευρικής ραφής. Κύριο αίτιο αποτελεί η δυνατότητα διασφάλισης ενός βέλτιστου δυνατού προσανατολισμού των νευρικών ινών (Alvites et al., 2020; Supra & Agrawal, 2023).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περιοχή του βραχίονα κεντρικά, όπου στα περιφερικά νεύρα παρατηρείται η παρουσία νευρικών δεσμίδων, που περιέχουν ίνες οι οποίες ανήκουν σε διακριτούς κλάδους της περιφέρειας. Στην περίπτωση αυτή δεν υφίστανται ενδείξεις, που να συνηγορούν υπέρ της χρήσης περινευρικών ραφών. Αντίθετα, επί της περιοχής της περιφέρειας οι νευρικές δεσμίδες συνιστούν διακριτές λειτουργικές μονάδες, σημείο που συνιστά απόλυτη ένδειξη αξιοποίησης διαδεσμικών ραφών (Lackington, Ryan & O'Brien, 2017; Rayner et al., 2020).

Δεν αποκλείεται η παρουσία περιπτώσεων όπου κρίνεται προτιμητέος ο συνδυασμός επινευρικής και περινευρικής ραφής, επιδιώκοντας την κατάκτηση των πλεονεκτημάτων αμφοτέρων των τεχνικών. Συγκεκριμένα, μέσω των επινευρικών ραφών παρέχεται σταθερότητα, καθώς και ο βασικός προσανατολισμός της αναστομωτικής γραμμής, με τις περινευρικές ραφές να διασφαλίζουν τη δυνατότητα ταυτοποίησης των επιμέρους νευρικών δεσμίδων (Gordon, 2020; Khaled et al., 2023).

Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες απαιτείται η παρεμβολή μοσχευμάτων, η διαδικασία βασίζεται στη χρήση διαδεσμικών ραφών, με στόχο τη βέλτιστη κατά το δυνατό ταυτοποίηση των νευρικών δεσμίδων ή αντιστοίχως των ομάδων αυτών. Η διαχείριση των βλαβών περιφερικών νεύρων σε μεταγενέστερο χρόνο συντελεί στη δημιουργία ουλώδους ιστού, με την ακόλουθη πρόκληση ελλείμματος να οφείλεται στη νεαροποίηση αυτού (Lackington, Ryan & O'Brien, 2017; Carvalho, Oliveira & Reis, 2019). Υπό αυτών των συνθηκών, οι περινευρικές ραφές είναι αδύνατο να επιτύχουν τη διαχείριση της υφιστάμενης τάσης, συνεπώς κρίνεται καίριος ο συνδυασμός τους μέσω της χρήσης ταυτοχρόνως επινευρικών ραφών (Supra & Agrawal, 2023).

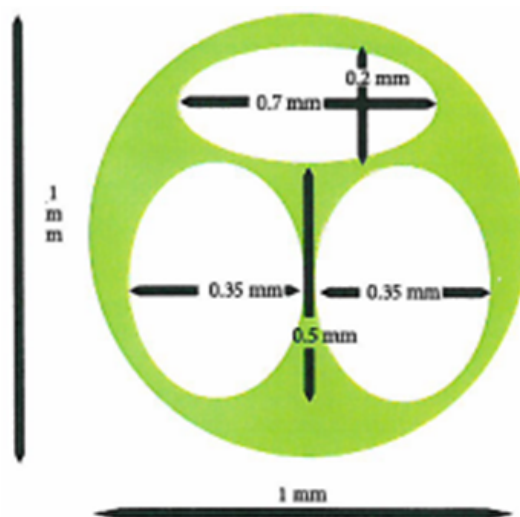
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

3.1 Εισαγωγή

Η παρούσα έρευνα συνιστά προοπτική συγκριτική μελέτη αξιολόγησης της αποκατάστασης ελλειμμάτων του ισχιακού νεύρου επίμυων, μήκους 1 cm, με χρήση κλασικών μεθόδων νευρικής αποκατάστασης καθώς και με την αξιοποίηση διαμερισματοποιημένων (τριών αυλών) τεχνητών αγωγών κατασκευασμένων από e-PTFE. Της κύριας μελέτης προηγήθηκε ανατομική μελέτη του αριθμού και των διαστάσεων των νευρικών δεσμίδων του ισχιακού νεύρου του επίμυος (Asato et al., 2001; Rupp et al., 2007c; Uysal et al., 2009). Με βάση τα ευρήματα, δηλαδή την ύπαρξη τριών νευρικών δεσμίδων και τον μέσο όρο των διαστάσεων ανά δεσμίδα, κατασκευάστηκαν διαμερισματοποιημένοι (τρίχωροι) αγωγοί e-PTFE με διαστάσεις, που αναγράφονται στο Σχήμα 3.1.

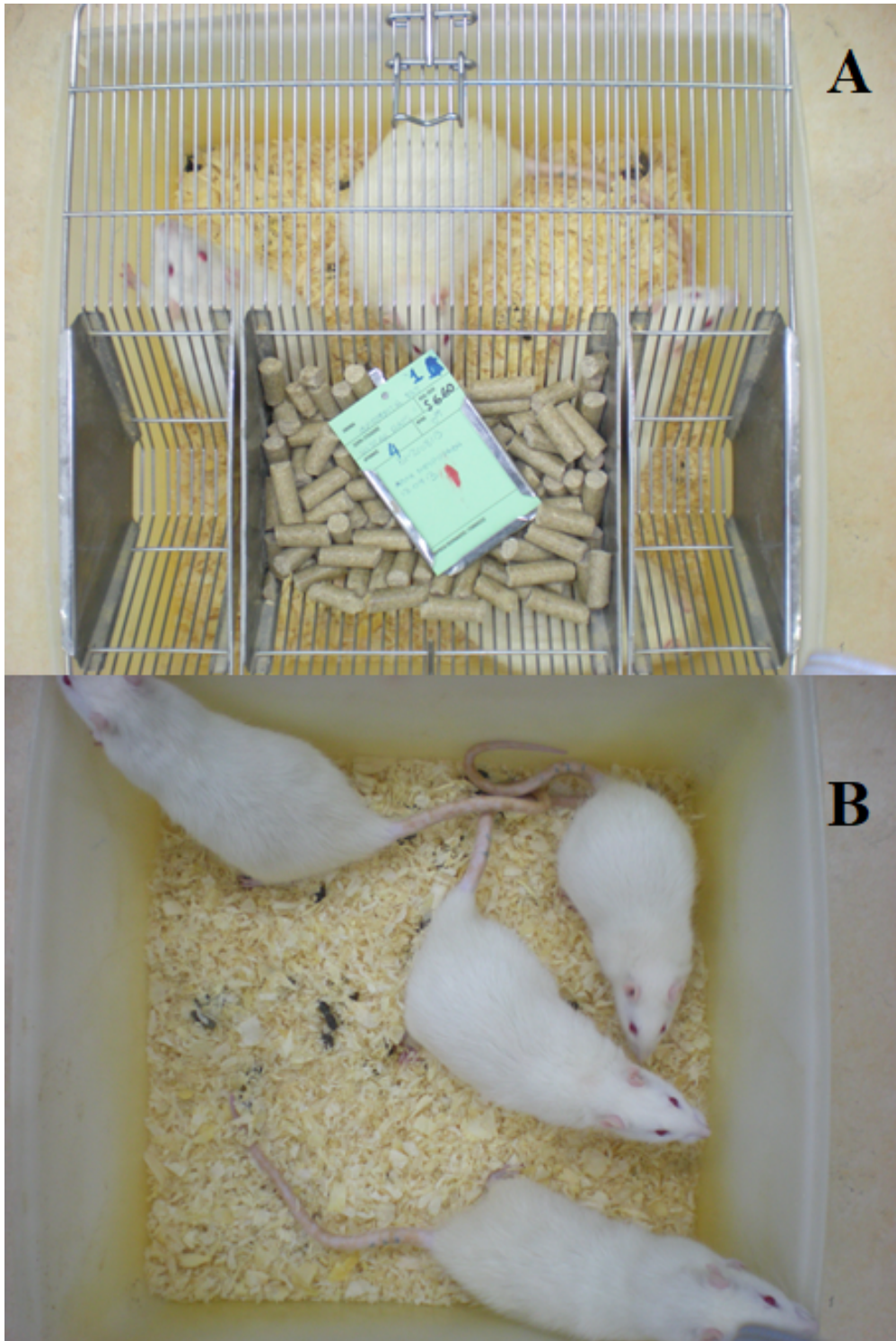
Σχήμα 3.1: Aeos™ ePTFE; MultiLumen; *,.039 +/- .0015; *,Natural; RPL-LLP-Spool; Tri-Lumen; .014" X- .020"(2x) ID Large Lumen; .008" X .0275" Small Lumen;



Κατά την κύρια έρευνα χρησιμοποιήθηκαν 71 ενήλικοι αρσενικοί επίμυες τύπου Wistar βάρους 127 - 315 gr (μέση τιμή: 216,44), οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία σε 5 ομάδες. Τα πειραματόζωα διέμειναν σε ελεγχόμενο περιβάλλον με σταθερή θερμοκρασία και υγρασία, με σταθερό κύκλο ημέρας νύχτας (12-12 h), σε κλουβιά που επιτρέπουν κινητικότητα ανά πέντε και σιτιζόταν με σταθερό σιτηρέσιο και νερό.

Ιδιαίτερη μέριμνα ελήφθη, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο πόνος και η κακουχία των πειραματόζωων κατά τη διάρκεια των πειραμάτων (Εικόνα 3.1 Α,Β).

Εικόνα 3.1: (Α, Β) Οι επίμυες στα κλουβιά τους.



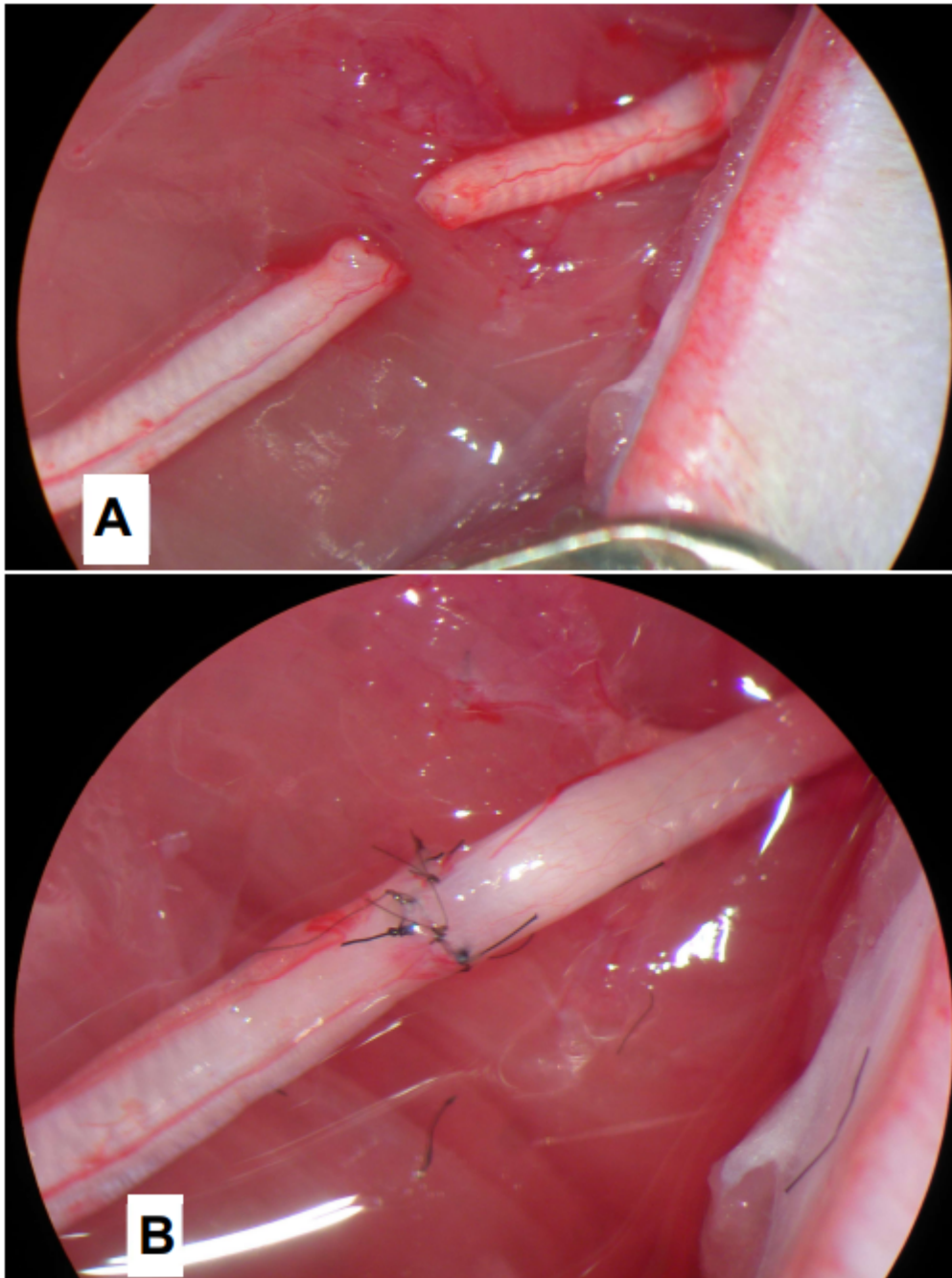
Οι επίμυες χωρίστηκαν σε 5 ομάδες χωρίς να προηγηθεί power analysis, δίνοντας προτεραιότητα στις ομάδες με τη χρήση του τρικάναλου συνθετικού αγωγού, ενώ στις ομάδες των θετικών και αρνητικών control συμπεριελήφθησαν το δυνατόν λιγότερα πειραματόζωα (Πίνακας 3.1).

Πίνακας 3.1: Οι πέντε πειραματικές ομάδες.

Ομάδα	N	Χειρουργική Τεχνική	Περιγραφή
A	18	Διατομή ισχιακού νεύρου και τελικοτελική νευρορραφή	Positive control
B	10	Αφαίρεση ισχιακού νεύρου μήκους 1 cm, αναστροφή του και χρήση του ως νευρικό αυτομόσχευμα	Positive control
Γ	18	Αφαίρεση ισχιακού νεύρου μήκους 0,8 cm και γεφύρωση του ελλείμματος με τον ειδικά κατασκευασμένο τρικάναλο αγωγό από e-PTFE, μήκους 1 cm	Experimental Group
Δ	19	Αφαίρεση ισχιακού νεύρου μήκους 0,8 cm και γεφύρωση του ελλείμματος με τον ειδικά κατασκευασμένο τρικάναλο αγωγό από e-PTFE, μήκους 1 cm, εμπλουτισμένο με κύτταρα Schwann	Experimental Group
E	6	Διατομή και ενταφιασμός του ισχιακού νεύρου στους παρακείμενους μύες	Negative control
Σύνολο	71		

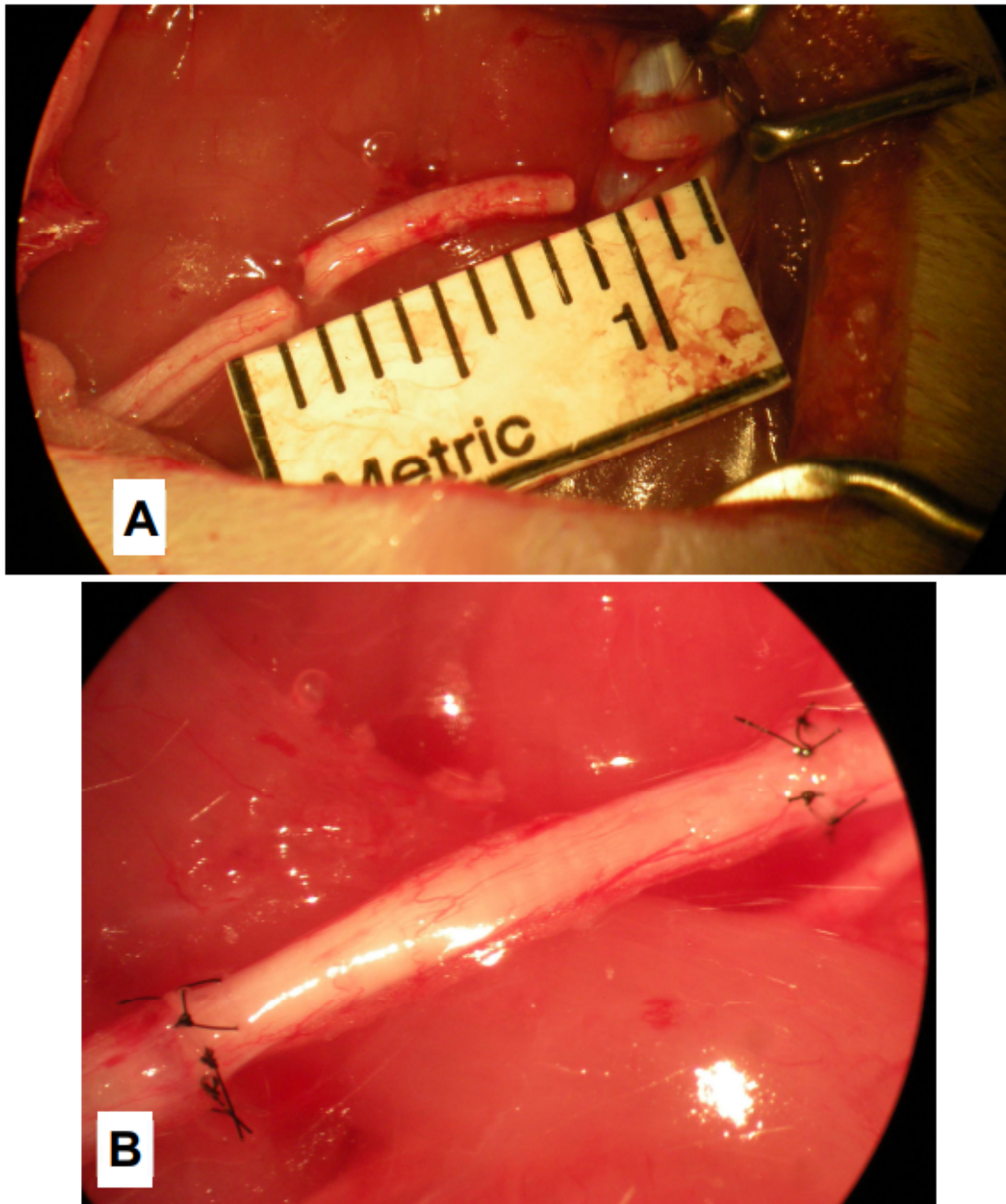
Στην πρώτη ομάδα A (n=18), μετά από διατομή της συνέχειας του ισχιακού νεύρου του επίμυος, πραγματοποιήθηκε αποκατάσταση αυτής, με άμεση τελικοτελική νευρορραφή με 11-0 nylon ράμμα (®Aros surgical). Η συγκεκριμένη ομάδα αποτέλεσε μια από τις ομάδες θετικού ελέγχου του πειράματος (positive control) (Εικόνα 3.2 A, B).

Εικόνα 3.2: (A) Διατομή του ισχιακού νεύρου σε ένα σημείο προ του τριχασμού (Ομάδα A). (B) Τελικοτελική συρραφή του ισχιακού νεύρου (Ομάδα A).



Στη Β ομάδα (n=10) πραγματοποιήθηκε αφαίρεση 1 cm τμήματος νεύρου και χρήση του, μετά από αναστροφή, ως νευρικού αυτομοσχεύματος για γεφύρωση του νευρικού ελλείμματος με συρραφή στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό κολόβωμα. Η ομάδα αυτή αποτέλεσε τη δεύτερη ομάδα θετικού ελέγχου (positive control) (Εικόνα 3.3 A, B).

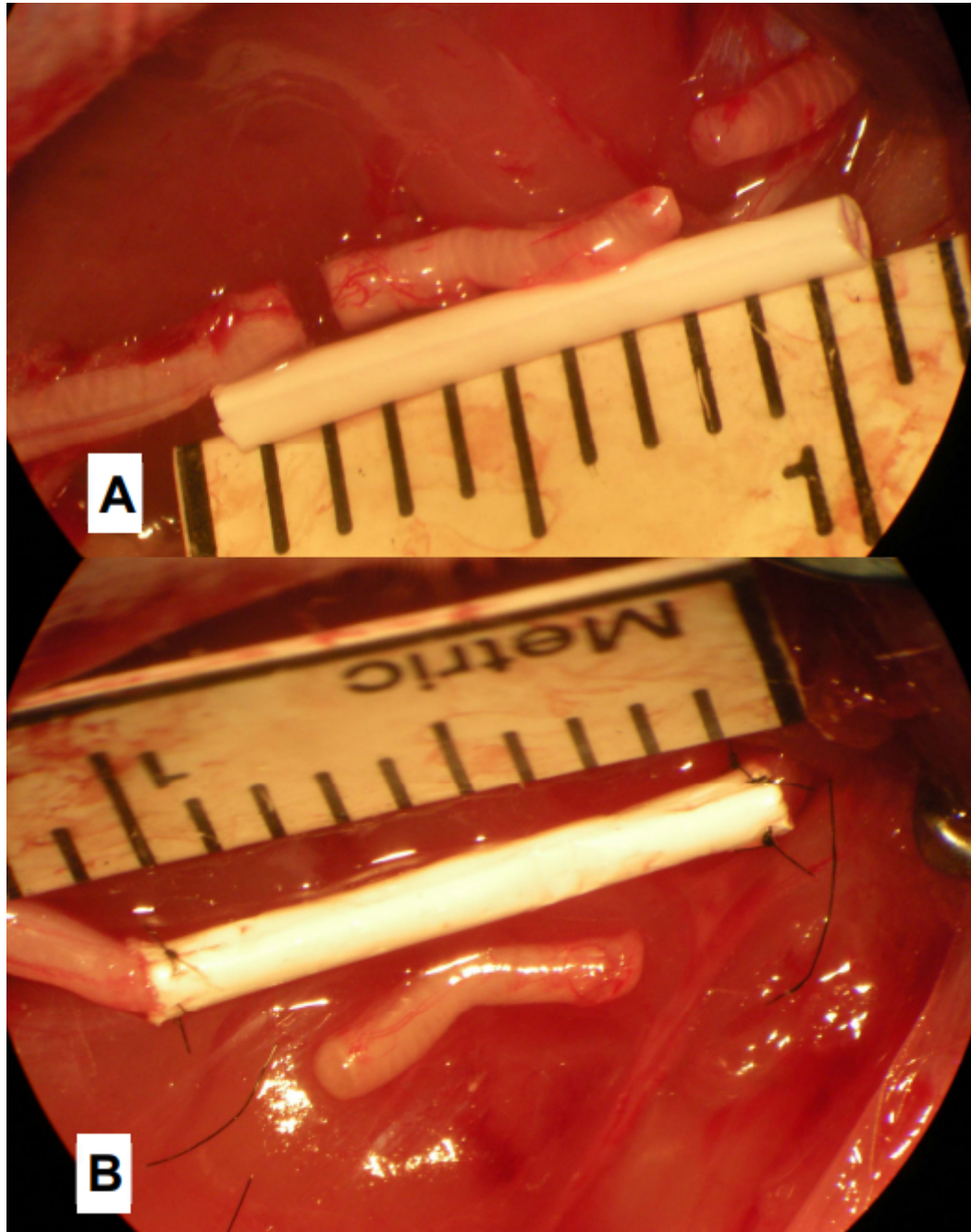
Εικόνα 3.3: (Α) Διατομή του ισχιακού νεύρου σε δύο σημεία (Ομάδα Β). (Β) Αναστροφή του τμήματος του ισχιακού νεύρου και χρήση του ως αυτομόσχευμα για τη γεφύρωση του ελλείμματος.



Στις ομάδες Γ (n=18) και Δ (n=19), πραγματοποιήθηκε αφαίρεση τμήματος νεύρου και γεφύρωση του νευρικού ελλείμματος, μήκους 1 cm, με χρήση του τεχνητού ειδικά κατασκευασμένου αγωγού e-PTFE. Η τεχνική περιλάμβανε συρραφή των αντίστοιχων κεντρικών/περιφερικών νευρικών δεσμίδων στον ίδιο αυλό του συνθετικού μοσχεύματος. Επιπλέον, οι τεχνητοί αγωγοί, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν

στην Δ ομάδα, εμπλουτίστηκαν με κύτταρα Schwann για την ενίσχυση της νευρικής αναγεννητικής ικανότητας (Εικόνα 3.4 Α, Β).

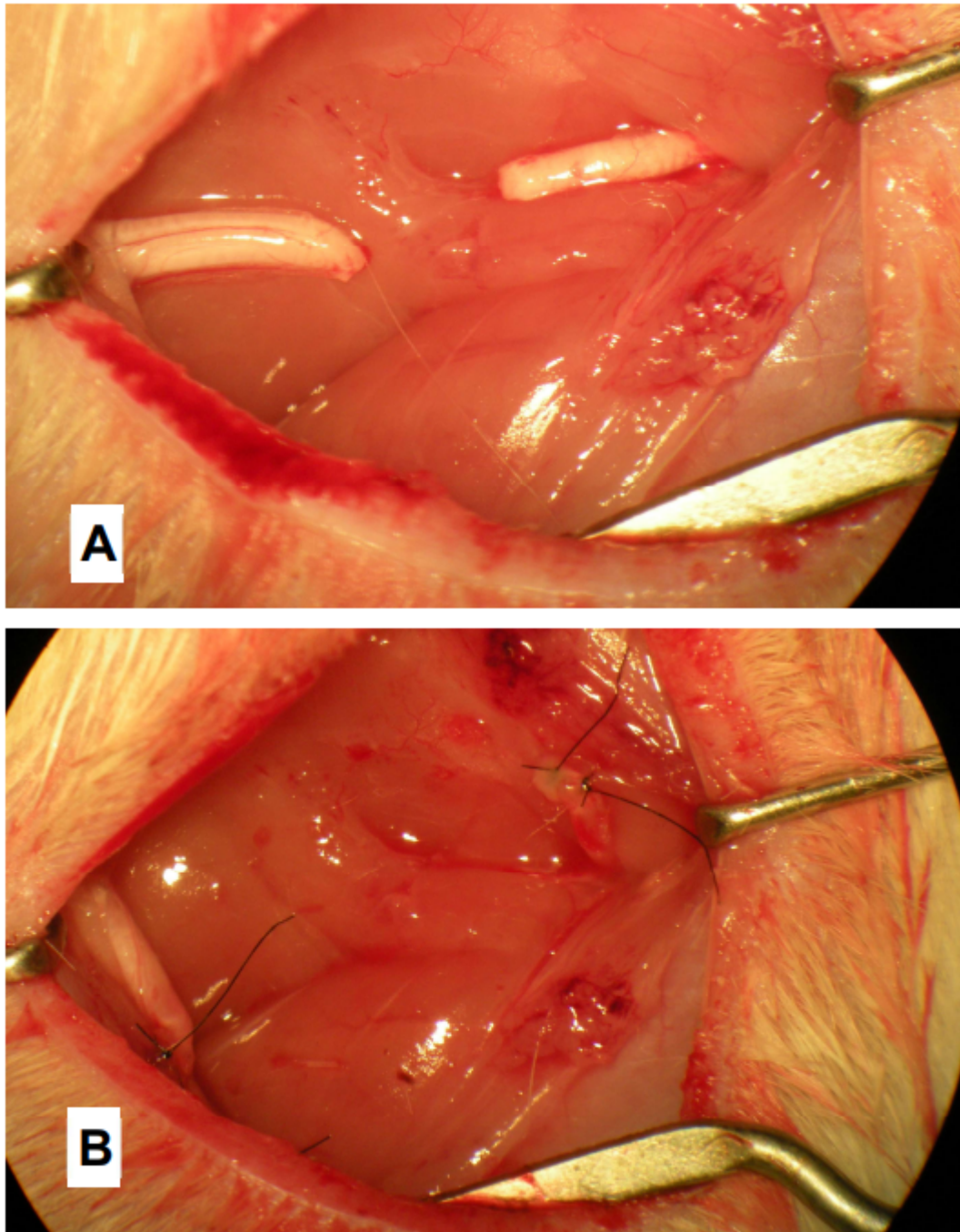
Εικόνα 3.4: (Α) Διατομή του ισχιακού νεύρου σε δύο σημεία (Ομάδα Γ, Δ). (Β) Γεφύρωση του ελλείμματος με συνθετικό μόσχευμα από e-PTFE (Ομάδα Γ) και συνθετικό μόσχευμα από e-PTFE + Schwann cells.



Στην Ε ομάδα (n=7) έγινε διατομή του ισχιακού νεύρου χωρίς να γίνει αποκατάσταση με οποιονδήποτε τρόπο και ενταφιασμός τόσο του κεντρικού όσο και

του περιφερικού κολοβώματος στους παρακείμενους μύες με ράμμα 8-0 (αρνητικό control) (Εικόνα 3.5. A, B)

Εικόνα 3.5: (A) Διατομή του ισχιακού νεύρου σε ένα σημείο, χωρίς αποκατάσταση (Ομάδα E). (B) Ενταφιασμός των κολοβωμάτων στους παρακείμενους μύες.



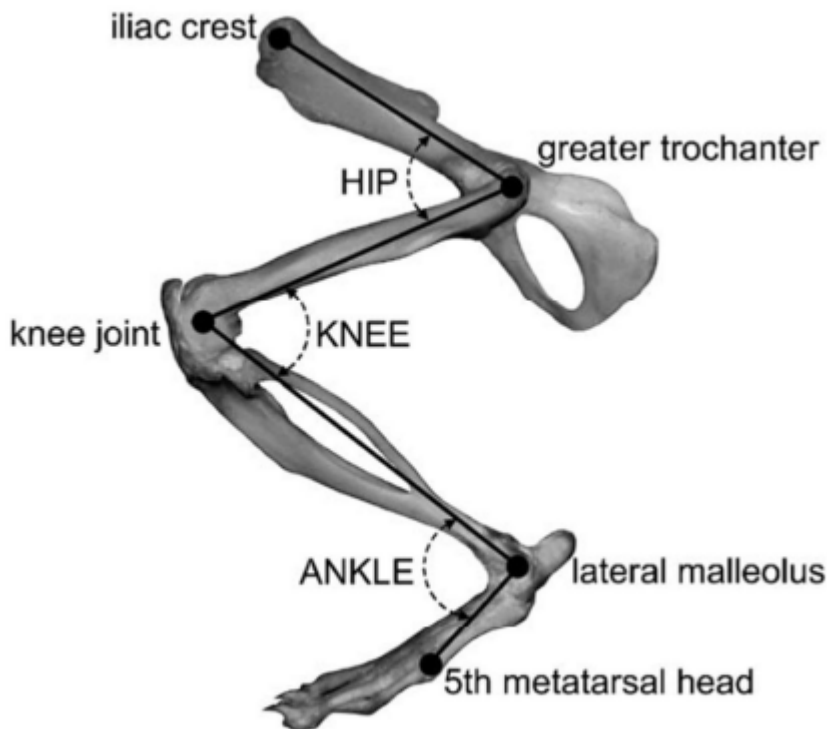
Όλες οι επεμβάσεις έγιναν κάτω από αυστηρό πρωτόκολλο, το οποίο ελέγχθηκε και εγκρίθηκε από την Κτηνιατρική Υπηρεσία της Περιφέρειας Αττικής για τη φροντίδα και τη χρήση των πειραματοζώων. Το πειραματικό πρωτόκολλο

πραγματοποιήθηκε στο Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur: Εργαστήριο Κυτταρικής Μοριακής Νευροβιολογίας, Διευθύντρια Ρεβέκκα Μάτσα, PhD.

3.2 Προεγχειρητικός σχεδιασμός

Οι επίμυες, παρέμειναν 2 εβδομάδες στα ειδικά διαμορφωμένα κλουβιά για την προσαρμογή τους. Προ της διενέργειας των επεμβάσεων έγινε εκπαίδευση των πειραματοζώων, προκειμένου να μάθουν να βαδίζουν σε ειδικά διαμορφωμένο διάδρομο, με στόχο ακολούθως την απρόσκοπτη διενέργεια δοκιμασίας ανάλυσης βάδισης. Εφόσον οι επίμυες μπορούσαν να βαδίσουν αβίαστα κατά μήκος του διαδρόμου, έγινε καταγραφή των αποτυπωμάτων τους σε ειδικό μιλιμετρέ χαρτί μετά από χρώση των πελμάτων τους με μελάνι. Εν συνεχεία οι επίμυες τοποθετήθηκαν εκ νέου στον ειδικά διαμορφωμένο διάδρομο και με τη χρήση κάμερας υψηλών ταχυτήτων (120 frames/sec) κατεγράφη η κινηματική της βάδισης τόσο στη στατική φάση (stance face) όσο και στη φάση της εναιώρησης (swing face) (Hicks et al., 1988; DeLuca, 1991). Για την ανάλυση της κινηματικής της βάδισης μετρήθηκε η γωνία της ποδοκνημικής, όπως αυτή ορίζεται από δύο γραμμές, οι οποίες τέμνονται σε ένα επίπεδο δύο διαστάσεων. Η πρώτη γραμμή ορίζεται από το γόνατο και την ποδοκνημική και η δεύτερη από την κεφαλή του μεταταρσίου και την ποδοκνημική (Σχήμα 3.2) (Santos et al., 1995; Lin et al., 1996; Varejao et al., 2001a; Varejao et al., 2001b; Yu et al., 2001; Varejao, 2003; Varejao et al., 2004; Filipe et al., 2006; Patel et al., 2006; Pereira et al., 2006; Costa et al., 2010).

Σχήμα 3.2: Περιοχές τοποθέτησης συναφών ανιχνευτών με στόχο τον τονισμό των σωματικών σημείων που αξιοποιήθηκαν προκειμένου να επιτευχθεί η αναγνώριση 4 τμημάτων του αριστερού άκρου του επιμυός. Κυκλικοί δίσκοι ανάκλασης διαμέτρου 2 mm τοποθετήθηκαν επιδερμικώς επί της λαγόνιας ακρολοφίας, του μείζονα τροχαντήρα, της άρθρωσης του γόνατος, του πλάγιου σφυρού και της 5^{ης} μετατάρσιου κορυφής.



(Πηγή: Filipe et al., 2006)

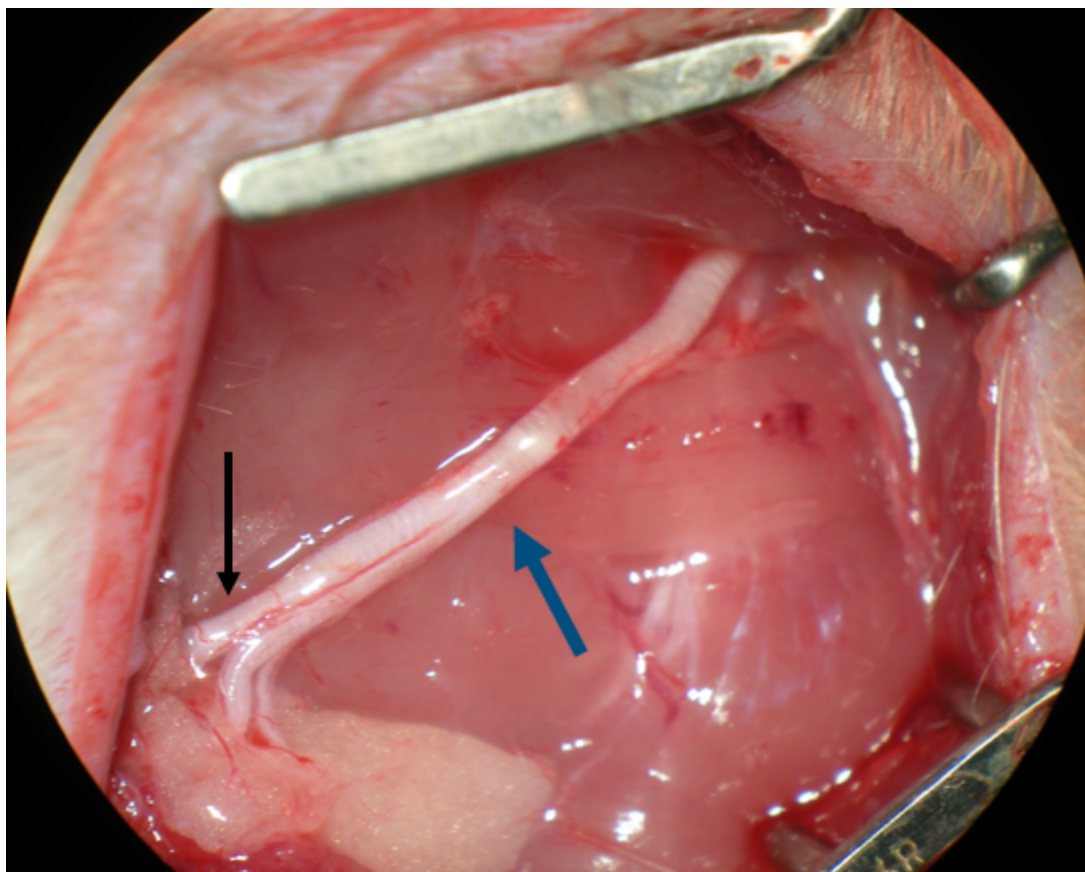
Ακολούθως τα ζώα ζυγίζονταν και αναισθητοποιούνταν με τις αντίστοιχες δόσεις αναισθησίας και αναλγησίας αναλόγως του βάρους τους. Το διάλυμα αναισθησίας περιελάμβανε (κεταμίνη 9mg/100gr, xylazine 1,25 mg/100g, atropine 0,025/100g, ενδοπεριτοναϊκός).

Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν στο αριστερό κάτω άκρο των επίμυων, ενώ στο δεξί δεν πραγματοποιήθηκε καμία παρέμβαση προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως control για τη σύγκριση τόσο του ισχιακού νεύρου, όσο και του του βάρους του γαστροκνήμιου. Μετά την αναισθησία του ζώου έγινε ευπρεπισμός του χειρουργικού πεδίου και αντισηψία αυτού με αλκοολούχο διάλυμα.

Ο επίμυς τοποθετούνταν σε πλάγια θέση με την αριστερή πλευρά προς τα πάνω. Μετά από τομή του δέρματος - υποδορίου του αριστερού σκέλους από το ύψος του

μείζονος τροχαντήρος έως τη μεσότητα του μηρού και διήνηση των υπερκείμενων μυϊκών ομάδων, ανευρίσκονταν το ισχιακό νεύρο, το οποίο και παρασκευαζόταν έως το σημείο του τριχασμού του (Εικόνα 3.6).

Εικόνα 3.6: Φωτογραφία από το χειρουργικό πεδίο με ανέπαφο ισχιακό νεύρο (Μπλε βέλος) και ο τριχασμός του (μαύρο βέλος).



Το χειρουργικό πεδίο παρέμενε ανοικτό με τη βοήθεια ενός αυτόματου βλεφαροδιαστολέα, διευκολύνοντας και επιταχύνοντας τους όποιους χειρισμούς και κατόπιν πραγματοποιούνταν τομή κεντρικά του τριχασμού με τη χρήση ευθέως μικροχειρουργικού ψαλιδιού. Αναλόγως της πειραματικής ομάδας στην οποία ανήκε το πειραματόζωο, το ισχιακό νεύρο τεμνόταν είτε σε ένα είτε σε δύο σημεία, πάντοτε κεντρικότερα του τριχασμού του ισχιακού νεύρου.

3.3 Εμπλουτισμός των αγωγών με κύτταρα Schwann

Τα κύτταρα Schwann απομονώθηκαν και καλλιιεργήθηκαν από αρουραίους 5 ημερών (Gravvanis et al., 2005; Brockes et al., 1979; Lavdas et al., 2006), τα οποία προηγουμένως είχαν ιχνηθετηθεί με τη χρήση του λεντιϊκού φορέα Trip.CMV.GFP (Katsimpardi et al., 2008). Ο συγκεκριμένος φορέας είναι τροποποιημένος γενετικά προκειμένου να μην έχει την ικανότητα πολλαπλασιασμού μέσα στα κύτταρα που μολύνει.

3.3.1 Πρωτογενής καλλιέργεια κυττάρων Schwann από ισχιακό νεύρο αρουραίου ηλικίας 5 ημερών

Η διαδικασία, που ακολουθήθηκε, για την παρασκευή καλλιέργειας κυττάρων Schwann πραγματοποιήθηκε σε στείρες συνθήκες προς αποφυγή μολύνσεων και περιλάμβανε τα εξής βήματα (Brockes et al., 1979):

- Απομόνωση των ισχιακών νεύρων από αρουραίους ηλικίας 5 ημερών (3-5 άτομα) και μεταφορά τους σε στρογγυλό τρυβλίο διαμέτρου 30 mm, όπου περιέχεται θρεπτικό υλικό DMEM χωρίς ορό όγκου 2 ml.
- Απομάκρυνση του επινευρίου με τη βοήθεια λεπτών λαβίδων ωρολογιοποιίας κάτω από στερεοσκόπιο και μεταφορά των καθαρών από το επινεύριο ισχιακών νεύρων σε τρυβλίο διαμέτρου 30 mm με φρέσκο θρεπτικό υλικό DMEM χωρίς ορό.
- Σε θάλαμο κυτταροκαλλιέργειας με νηματική ροή, οι ιστοί μεταφέρονται σε 250 μl θρεπτικού υλικού DMEM χωρίς ορό, που περιέχει 0,2% κ.ό. κολλαγενάση και 0,125% κ.ό. τρυψίνη και επωάζονται για 40 min σε επωαστήρα θερμοκρασίας 37°C και ατμόσφαιρας 5% κ.ό. CO₂.
- Η ενζυμική αντίδραση τερματίζεται με την προσθήκη 1 ml θρεπτικού υλικού DMEM με ορό και η διάσπαση του ιστού συνεχίζεται με μηχανικό τρόπο, δηλαδή με πιπεττάρισμα με πιπέττες Gilson του 1 ml και των 200 μl.
- Για την απομάκρυνση των ενζύμων το εναιώρημα των κυττάρων φυγοκεντρείται στις 1000 rpm για 10 min.
- Το υπερκείμενο απορρίπτεται και το ίζημα των κυττάρων επαναδιαλύεται σε 2 ml θρεπτικού υλικού DMEM με ορό και τα κύτταρα επιστρώνονται σε πλάκα κυτταροκαλλιέργειας 6-θέσεων.

- Μετά από 24 h, το θρεπτικό υλικό ανανεώνεται και προστίθεται η αντιμιτωτική ουσία Cytosine β -D-arabinofuranoside (AraC, 10^{-3} M), η οποία ενσωματώνεται στο DNA κατά τη διάρκεια της S-φάσης των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων ινοβλαστών με αποτέλεσμα το θάνατό τους. Η καλλιέργεια επώάζεται παρουσία της ουσίας αυτής για 72 h και μετά από αυτό το χρονικό διάστημα αποτελείται κατά 99% από κύτταρα Schwann.
- Μετά από αυτή την κατεργασία η καλλιέργεια των κυττάρων Schwann μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πειράματα παροδικής ή μόνιμης επιμόλυνσης, σε συνθήκες πολλαπλασιασμού, καταστολής του πολλαπλασιασμού, ή διαφοροποίησης.
- Καλλιέργεια κυττάρων Schwann αρουραίου σε συνθήκες πολλαπλασιασμού.

Φυσιολογικά τα κύτταρα Schwann στις παραπάνω συνθήκες καλλιέργειας πολλαπλασιάζονται σε μικρό ποσοστό, της τάξης του 5-10%. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις ο πολλαπλασιασμός τους είναι απαραίτητος, όπως όταν υπάρχει ανάγκη για μεγάλο αριθμό κυττάρων και όταν πρόκειται να γίνουν πειράματα με παροδική ή μόνιμη επιμόλυνση, όπου ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων διευκολύνει το μετασχηματισμό τους. Για το σκοπό αυτό στο υλικό της καλλιέργειας παρουσία ορού προστίθενται οι μιτογόνες ουσίες NRG (250 ng/ml) και Forskolin (2 μ M). Τα κύτταρα Schwann ύστερα από 2-3 ημέρες επώασης σε αυτές τις συνθήκες σχηματίζουν πλήρες ταπήτιο.

3.3.2 Επιμόλυνση κυττάρων Schwann αρουραίου με τη χρήση του λεντιικού φορέα Trip. CMV.GFP

Προκειμένου να αποκτηθούν κύτταρα Schwann μόνιμα μετασχηματισμένα για την υπερέκφραση της πρωτεΐνης GFP ως μάρτυρα χρησιμοποιήθηκε ο λεντιός Trip. CMV.GFP. Για την επιμόλυνση των κυττάρων Schwann οι λεντιοί προστέθηκαν στο υλικό κυτταροκαλλιέργειας σε συγκέντρωση 0,8-1 μ g/ml παρουσία του παράγοντα polybrene (8 μ g/ml) σε συνθήκες πολλαπλασιασμού, δηλαδή παρουσία των μιτωτικών παραγόντων NRG και forskolin. Η επιμόλυνση διαρκεί 24 h και τερματίζεται με αντικατάσταση του θρεπτικού υλικού από φρέσκο θρεπτικό υλικό.

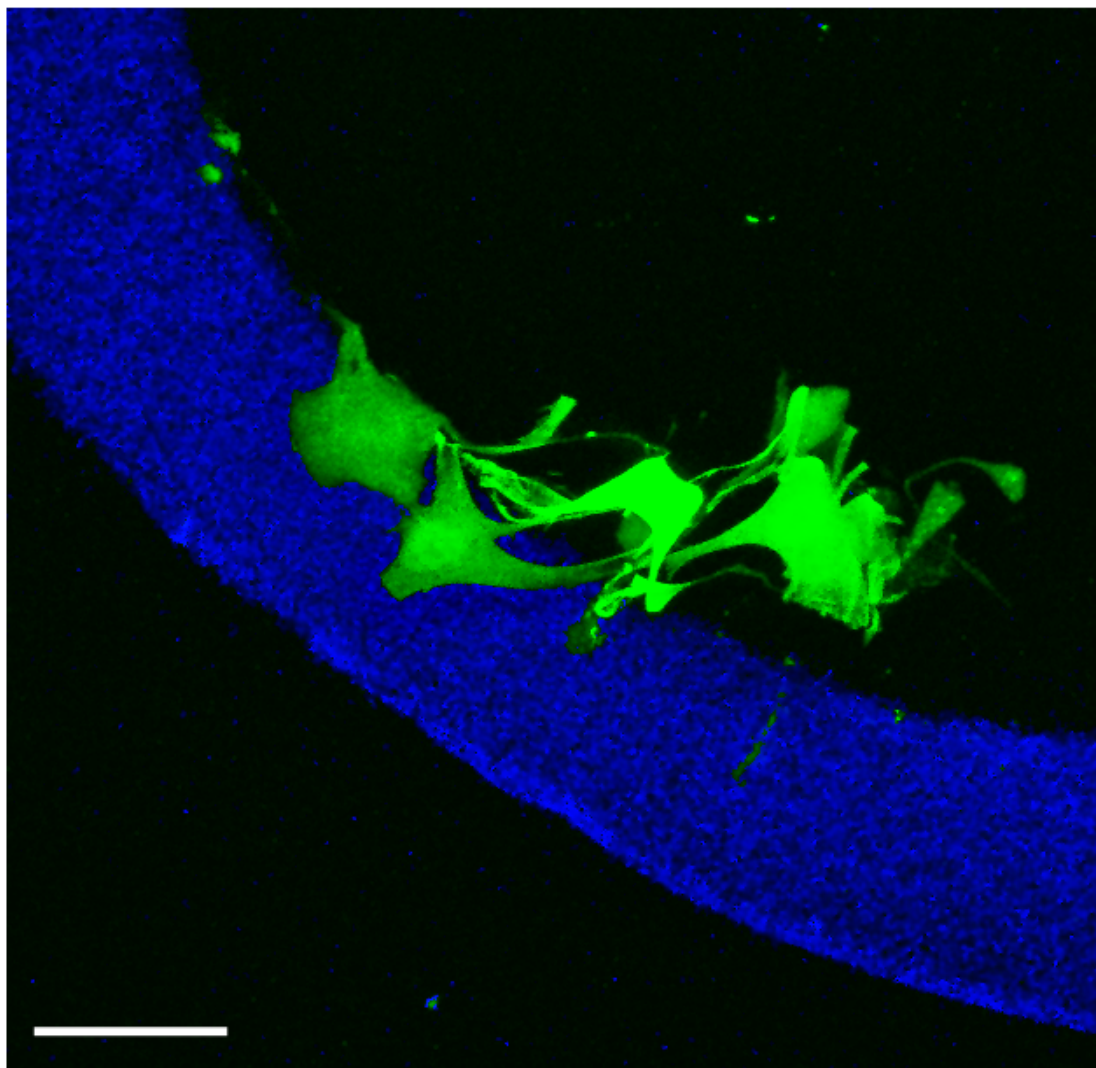
3.3.3 Επένδυση βιοτεχνητών νεύρων με κύτταρα Schwann

Κύτταρα Schwann από αρουραίο 5 ημερών απομονώθηκαν και καλλιεργήθηκαν παρουσία μιτογόνων παραγόντων και επιμόλυνθηκαν με τον λεντιϊκό φορέα Trip.CMV.GFP (Katsimpardi et al., 2008) για την ιχνηθέτησή τους, ώστε να μπορούν να παρακολουθηθούν και να διαχωριστούν σε σχέση με τα ενδογενή κύτταρα Schwann έπειτα από τη μεταμόσχευση στο ζώο. Η επιμόλυνσή τους ήταν επιτυχής σε ποσοστό μεγαλύτερο από 90%. Τα κύτταρα μετά την επιμόλυνση εξετάστηκαν ως προς την έκφραση συγκεκριμένων πρωτεϊνών-μαρτύρων της κυτταρικής τους ταυτότητας. Συγκεκριμένα, ελέγχθηκαν με ανοσοϊστοχημεία έναντι των αντιγόνων S100, GFAP και p75NTR και εξετάστηκαν με τη χρήση συνεστιακής μικροσκοπίας.

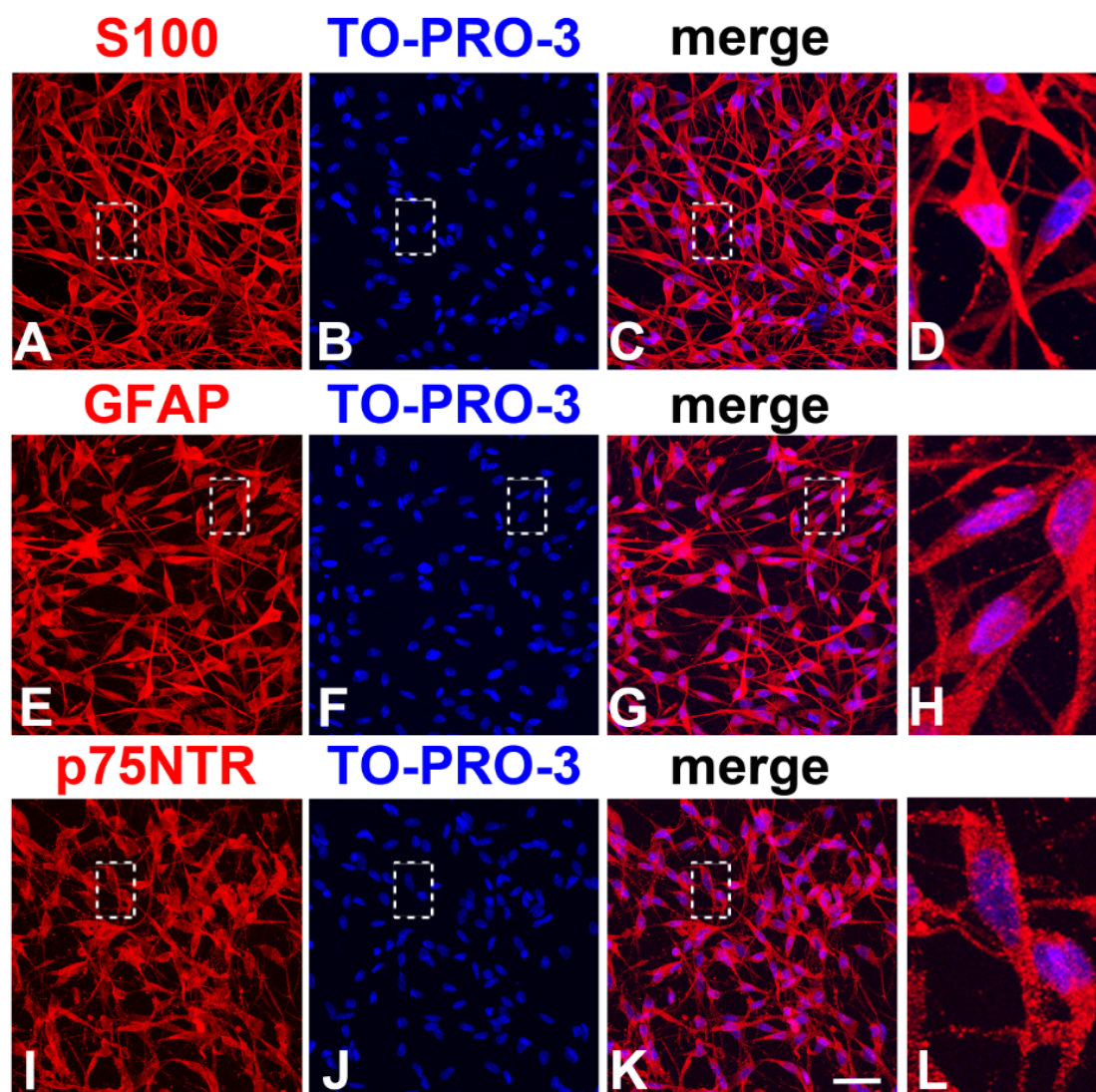
Στη συνέχεια, τα κύτταρα Schwann αποκολλήθηκαν και εγχύθηκαν με τη βοήθεια γυάλινης μικροπιπέττας σε καθέναν από τους τρεις αυλούς ενός τμήματος αγωγού ePTFE μήκους 1 cm μαζί με το θρεπτικό τους μέσο. Τα κύτταρα μέσα στους αγωγούς καλλιεργήθηκαν για 24-48 h πριν τη μεταμόσχευσή τους για τη γεφύρωση του διατμηθέντος ισχιακού νεύρου.

Η παρουσία και η επιβίωση των κυττάρων Schwann μέσα στους αυλούς του αγωγού επιβεβαιώθηκε 48 h μετά την έγχυση όπου δειγματοληπτικά αγωγοί μονιμοποιήθηκαν με 4% παραφορμαλδεΰδη και υποβλήθηκαν σε τομές σε ψυχόμενη μικροτόμο και στη συνέχεια έγινε ανίχνευση με συνεστιακή μικροσκοπία του φθορισμού της GFP, που εκφράζεται από τα κύτταρα Schwann, που βρίσκονται μέσα στους αυλούς του αγωγού λόγω της επιμόλυνσής τους με τον λεντιϊκό φορέα.

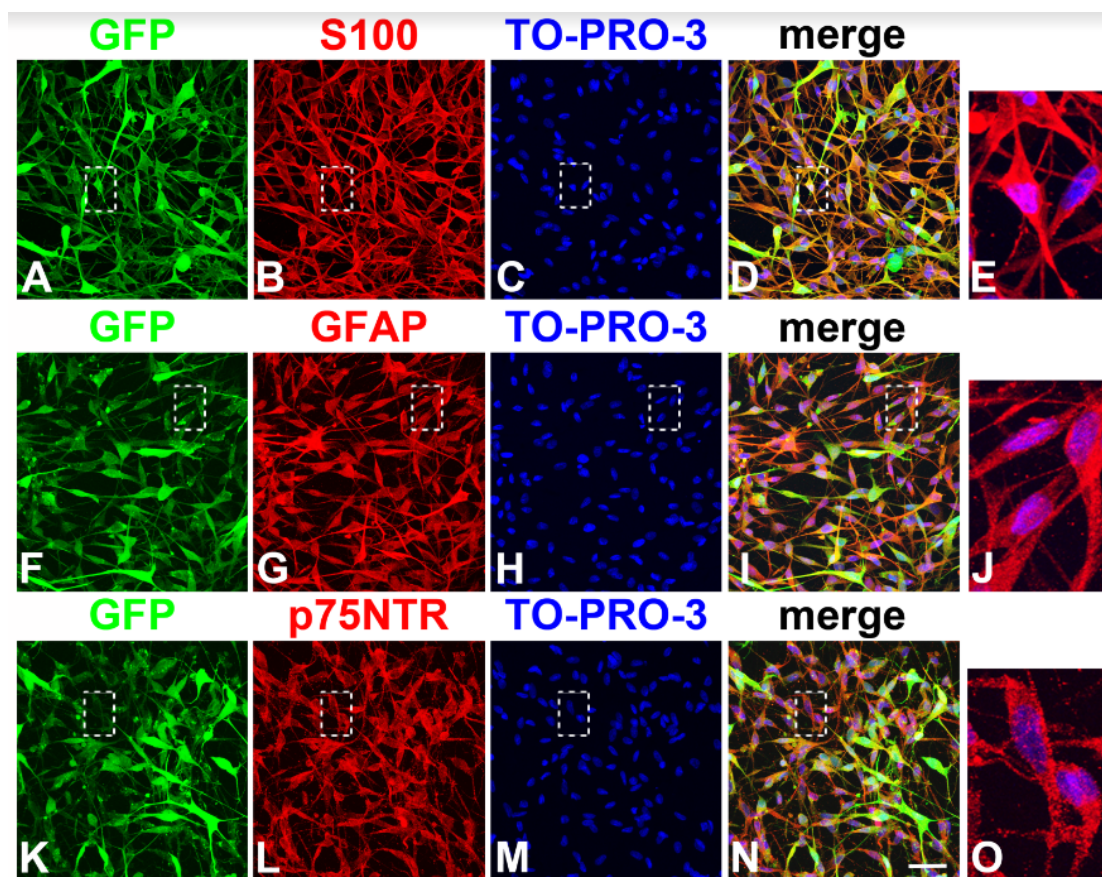
Εικόνα 3.7: Κύτταρα GFP-Schwann σε ePTFE tube, *in vitro* (scale bar: 40 μ m).



Εικόνα 3.8: Κύτταρα Schwann.



Εικόνα 3.9: Κύτταρα GFP Schwann.

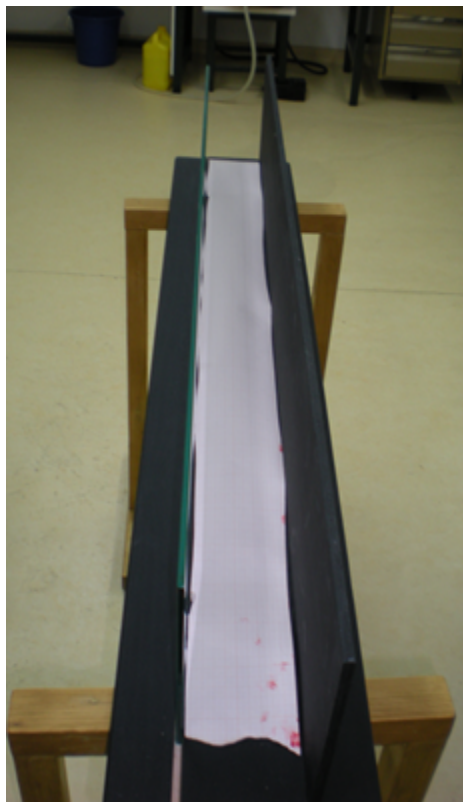


3.4 Εκτίμηση των αποτελεσμάτων

3.4.1 Δείκτης λειτουργικότητας ισχιακού νεύρου (SFI)

Για την εκτίμηση της αποκατάστασης της κινητικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης ισχιακής λειτουργίας (sciatic functional index, SFI) (Clavijo-Alvarez et al., 2007) όπως προτάθηκε από τους de Medinaceli και συν. (1982) και τροποποιήθηκε από τους Bain και συν. (1989). Τα πέλματα των πειραματόζων βάφονταν με μπλε και κόκκινο μελάνι και αφήνονταν να περπατήσουν σε ένα διάδρομο 10 x 100 cm, ο οποίος καλυπτόταν από μιλιμετρέ χαρτί (Εικόνα 3.10).

Εικόνα 3.10: Διάδρομος για την καταγραφή των πελματογραφημάτων και της κινηματικής της βάδισης.



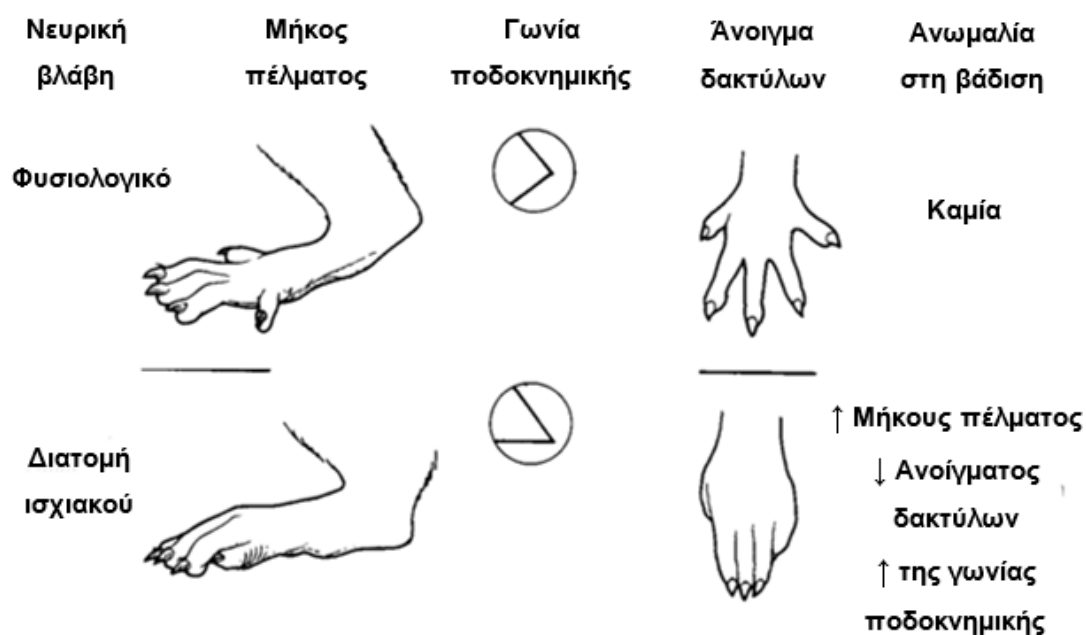
Όλα τα πειραματόζωα υπεβλήθησαν σε καταγραφή με πελματογράφημα προ το χειρουργείου και ανά μήνα μετά και υπολογίστηκε ο δείκτης SFI. Οι μετρήσεις συνεχιστήκαν μέχρι και τον έκτο μήνα, οπότε και τερματίστηκε το πείραμα. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν αφορούν την απόσταση μεταξύ πτέρνας και δακτύλων (Plantar length, PL), την απόσταση μεταξύ του πρώτου δακτύλου και του πέμπτου (Toe spread, TS) και την απόσταση μεταξύ του δεύτερου και του τέταρτου δακτύλου

(intermediate toe spread, IT). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν τόσο για το χειρουργημένο αριστερό κάτω άκρο (E), όσο και για το φυσιολογικό δεξιό κάτω άκρο (N), για κάθε πειραματόζωο. Από τη συλλογή των δεδομένων υπολογίστηκε για κάθε πειραματόζωο ο δείκτης SFI με βάση την ακόλουθη φόρμουλα (Clavijo-Alvarez et al., 2007; de Medinaceli et al., 1982; Bain et al., 1989; Bain et al., 1988; Brown et al., 1989):

$$SFI = -38,3x \left(\frac{EPL-NPL}{NPL} \right) + 109,5x \left(\frac{ETS-NTS}{NTS} \right) + 13,3x \left(\frac{EIT-NIT}{NIT} \right) - 8,8 \quad (\text{σχ. 3.1})$$

όπου SFI (sciatic function index), EPL (experimental print length), NPL (normal print length), ETS (experimental toe spread), NTS (normal toe spread), EIT (experimental intermediate toe spread) και NIT (normal intermediate toe spread).

Σχήμα 3.3: Μεταβολές κατά τη βάρδιση.



Η φυσιολογική τιμή του SFI είναι 0, ενώ τιμή ίση με -100 υποδηλώνει πλήρη βλάβη του ισχιακού νεύρου. Όπως έχει περιγραφεί από τους Bain και συν. (1989), κατά τη διατομή του ισχιακού νεύρου του επίμυος οι αλλαγές, που παρατηρούνται κατά τη βάρδιση, αφορούν την αύξηση του μήκους πέλματος (PL) λόγω κατάρρευσης της δράσης των μυών. Επίσης, παρατηρείται η μείωση του ανοίγματος των δακτύλων (TS), αλλά και της ενδιάμεσης απόστασης των δακτύλων (ITS), λόγω της κατάρρευσης της δράσης επιπροσθέτως και των αυτόχθονων μυών του πέλματος, γεγονός το οποίο δεν

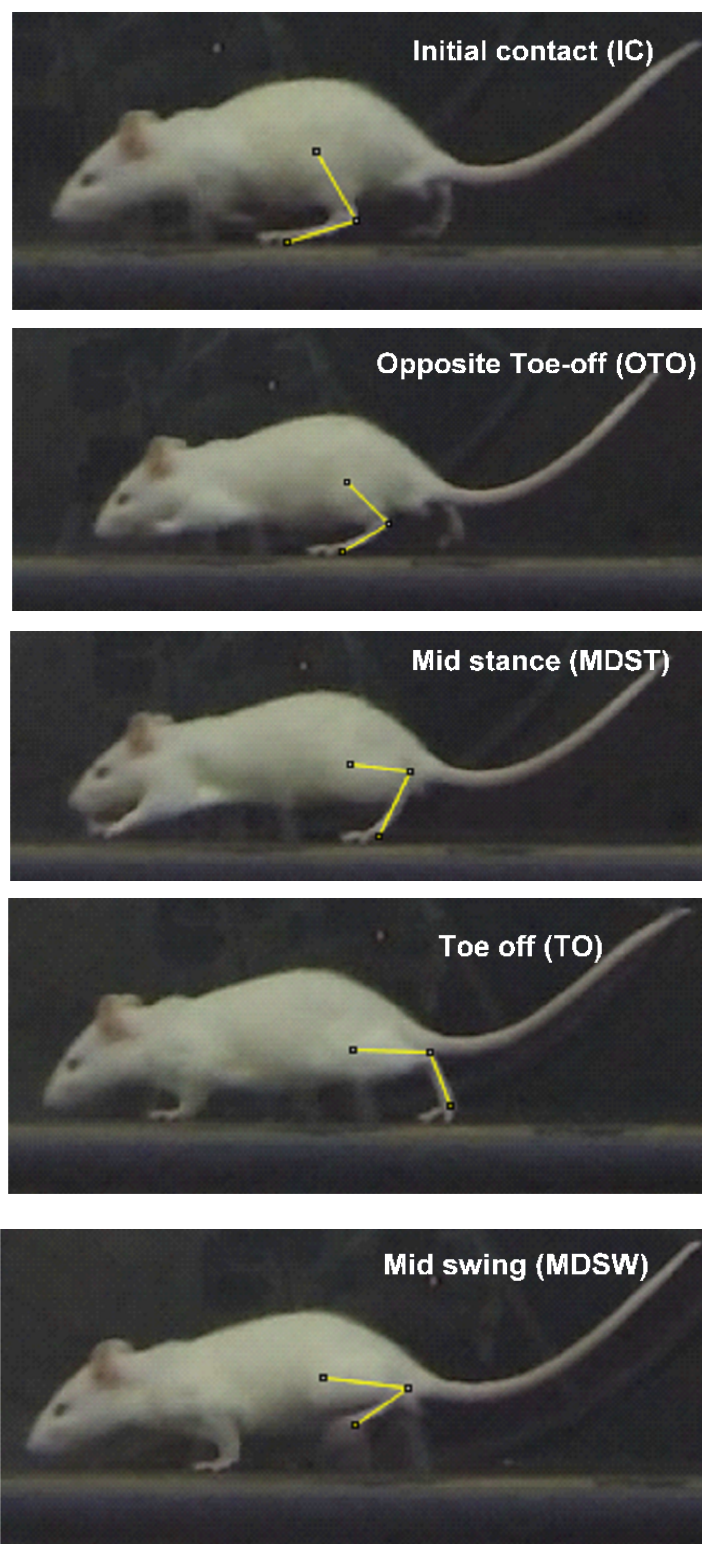
παρατηρείται σε άλλες διατομές περιφερικότερα, όπως στο περνιαίο. Τέλος, παρατηρείται αύξηση της γωνίας της ποδοκνημικής λόγω απουσίας δράσης των εκτεινόντων. Οι ανωτέρω μεταβολές δύναται να διαπιστωθούν στο Σχήμα 3.3.

3.4.2 Κινηματική της βάδισης

Για την ανάλυση της κινηματικής της βάδισης χρησιμοποιήθηκε διάδρομος μήκους 1 m και πλάτους 10 cm και μια κάμερα Go Pro Hero 3+ (@GoPro) τοποθετημένη σε απόσταση 1 m από το διάδρομο για την καταγραφή του video με 120 frames/s, προκειμένου να ληφθούν καθαρές εικόνες. Εν συνεχεία, τα video αναλύθηκαν με τη χρήση του προγράμματος Adobe Premiere Pro CC 2014 (@Adobe) με στόχο την εξαγωγή των στατικών εικόνων. Οι επίμνες εκπαιδεύτηκαν, όπως έχει ήδη περιγραφεί, να περπατούν στο διάδρομο προ του χειρουργείου. Όλα τα πειραματόζωα βιντεοσκοπήθηκαν προ και μετά του χειρουργείου ανά μήνα μέχρι και τον έκτο μήνα μετά την επέμβαση.

Η βάδιση χωρίζεται σε δύο στάδια, στη στατική φάση (stance face) και στη φάση της εναιώρησης (swing face). Η στατική φάση διακρίνεται, στην πρώτη επαφή (initial contact, IC), τη στιγμή που το αντίθετο σκέλος αφήνει το έδαφος (opposite toe off, OTO), και τη στιγμή που το αντίθετο σκέλος περνάει από το ίδιο μετωπιαίο επίπεδο του χειρουργημένου σκέλους (mid-stance, MDST) οπότε και όλο το βάρος του πειραματόζωου στηρίζεται στο ένα μέλος. Η φάση της εναιώρησης περιλαμβάνει, τη στιγμή που το πάσχων σκέλος αφήνει το έδαφος (toe off, TO) και τη φάση που το πάσχων σκέλος περνάει από το ίδιο μετωπιαίο επίπεδο με το αντίθετο σκέλος (mid swing, MDSW) (Εικόνα 3.11). Για την ανάλυση της κινηματικής της βάδισης χρησιμοποιήσαμε τη γωνία, που σχηματίζεται μεταξύ δύο γραμμών, που ενώνουν 1) την κεφαλή του 5^{ου} μεταταρσίου και το έξω σφυρό της κνήμης και 2) το έξω σφυρό με το νοητό άξονα της κνήμης. Η γωνία υπολογίστηκε για κάθε μια από τις θέσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω με τη βοήθεια του ανοιχτού προγράμματος ImageJ (<https://imagej.net/>) (Varejao et al., 2001a; Filipe et al., 2006; Patel et al., 2006; Varejao et al., 2002, Varejao et al., 2003, Varejao et al., 2004, Rui et al., 2014).

Εικόνα 3.11: Στιγμές στατικής φάσης.



Από την ανωτέρω δοκιμασία αποκλείστηκαν τα πειραματόζωα εκείνα τα οποία κάλπαζαν (είχαν και τα δύο κάτω άκρα ταυτόχρονα στον αέρα), ή ήταν σε κατάσταση

αποπροσανατολισμού (ήταν στάσιμα), ή δεν βάδιζαν σε ευθεία, ή δεν περιελάμβαναν έναν πλήρη κύκλο βάδισης όπως αυτός περιγράφηκε ανωτέρω (Rui et al., 2014; de Ruiter et al., 2007).

3.4.3 Ηλεκτροφυσιολογική ανάλυση

Όλα τα πειραματόζωα, τα οποία έχουν υποβληθεί σε χειρουργική αποκατάσταση της συνέχειας του ισχιακού νεύρου, υποβάλλονται εκ νέου σε αναισθησία μετά 20 εβδομάδες και αποκαλύπτεται το χειρουργημένο ισχιακό νεύρο. Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (EMG) πραγματοποιείται με την τοποθέτηση ενός ηλεκτροδίου στον γαστροκνήμιο μυ, ενός δεύτερου στο περιφερικό τμήμα του ισχιακού νεύρου, ενώ το εγγύς τμήμα του νεύρου ερεθίζεται με ένα τρίτο ηλεκτρόδιο. Η διέγερση του νεύρου ήταν περιοδική με υπερμέγιστη τάση και ταυτόχρονη καταγραφή των εκλυόμενων δυναμικών από το γαστροκνήμιο μυ. Το συνολικό δυναμικό του μυός (compound muscle action potential, CMAP) και η ταχύτητα αγωγής καταγράφονταν σε κάθε πειραματόζωο, τόσο στην υγιή, όσο και στη χειρουργημένη πλευρά (Rupp et al., 2007a). Ο λόγος (P ratio) του συνολικού δυναμικού του μυός CMAP και NCV μεταξύ της χειρουργημένης και της μη χειρουργημένης πλευράς χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο της επανανεύρωσης του μυός (Rupp et al., 2007a; Meek et al., 1996; Meek et al., 1999; Chamberlain et al., 2000; Meek et al., 2001; Nordlund et al., 2004; Rupp et al., 2007b; Vleggeert-Lankamp, 2007; Huang et al., 2010; Shen et al., 2011).

Εικόνα 3.12: Ηλεκτροφυσιολογική ανάλυση.



3.4.4 Μορφολογική ανάλυση

Μετά από έξι μήνες πραγματοποιήθηκε ευθανασία στους επίμυες με θανατηφόρο ένεση στο μυοκάρδιο χρησιμοποιώντας 5% νατριούχο φαινοβαρβιτάλη, αφού πρώτα είχαν τεθεί σε βαθεία νάρκωση με τη χρήση ενδοπεριτοναϊκώς κεταμίνης 9mg/100gr, xylazine 1,25 mg/100g, atropine 0,025/100g. Το μόσχευμα αφαιρέθηκε μαζί με 5 mm νεύρου εκατέρωθεν του μοσχεύματος. Τυχαιοποιημένα, επίσης, συλλέχτηκαν και τα υγιή νεύρα προκειμένου να γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων (σημείο Δ). Τα παρασκευάσματα υπέστησαν επεξεργασία για μικροσκόπηση.

Προετοιμασία για το οπτικό μικροσκόπιο

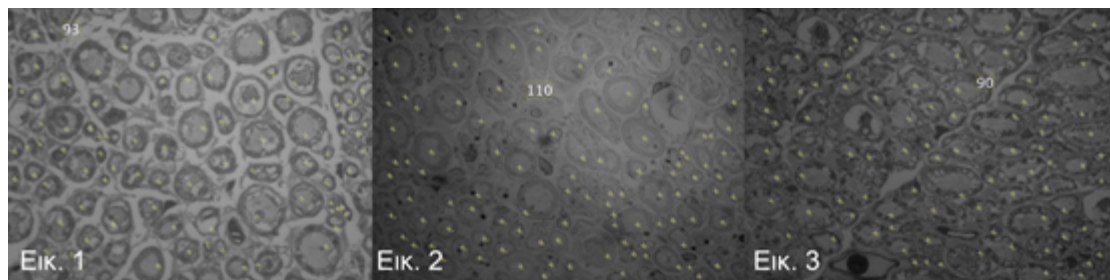
Τα δείγματα αρχικώς κόπηκαν σε τρία επίπεδα. Η πρώτη τομή γίνεται στο εγγύς άκρο του κολοβώματος (σημείο Α), η δεύτερη στη μεσότητα του αγωγού (σημείο Β) και η τρίτη στο άπω άκρο του κολοβώματος (σημείο Γ). Συνοπτικά, ο ιστός μονιμοποιήθηκε σε διάλυμα γλουταραλδεϋδης (2,5% σε 0,1M Cacodylate buffer) για τουλάχιστον 4 ώρες. Στη συνέχεια, κόπηκε σε μικρότερα τεμάχια και τοποθετήθηκε σε διάλυμα 1% Osmium Tetroxide. Ακολούθησε η διαδικασία παρασκευής με 0,5% Uranyl acetate και διαδοχικών αφυδατώσεων, ώσπου καταλήγει να σκληνωθεί σε ρητίνη. Κόπηκαν τομές πάχους 1 μm σε ειδικό μικροτόμο με γυάλινα μαχαιράκια ίδιας κατασκευής. Τελικώς έγινε χρώση με μπλε της τολουιδίνης και εξετάστηκαν στο οπτικό μικροσκόπιο, όπου έγινε μέτρηση του αριθμού και της πυκνότητας των νευραξόνων και του πάχους του ελύτρου της μυελίνης g-ratio area και g-ratio perimeter (Hollowell et al., 1990; Evans et al., 1991; Robinson et al., 1991; Den Dunnen et al., 1993; Maeda et al., 1993; Seckel et al., 1995; den Dunnen et al., 1996; Voinesco et al., 1998; Evans et al., 1999; Evans, 2000; Evans et al., 2000; Wang et al., 2001; Yoshii & Oka, 2001; Yu & Bellamkonda, 2004; Cai et al., 2004; Harley et al., 2004; Liu et al., 2004; Scherman et al., 2004; Cai et al., 2005; Alexiou et al., 2006; Goebbels et al., 2010). Όλες οι μικροσκοπικές φωτογραφίες ελήφθησαν στο μικροσκόπιο με Olympus με 60X καταδυτικό φακό. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια του προγράμματος ImageJ. Για τον υπολογισμό των τιμών g-ratio area και g-ratio perimeter πραγματοποιήθηκε μέτρηση συνολικά 25 τυχαίων νευραξόνων με τη βοήθεια του ImageJ GRatio plug-in v3.2 (Goebbels et al., 2010; Midha et al., 2003; Xu et al., 2003; Li et al., 2017):

$$Perimeter - based - g - factor = \frac{p1}{p2} \quad (\sigma\chi. 3.2)$$

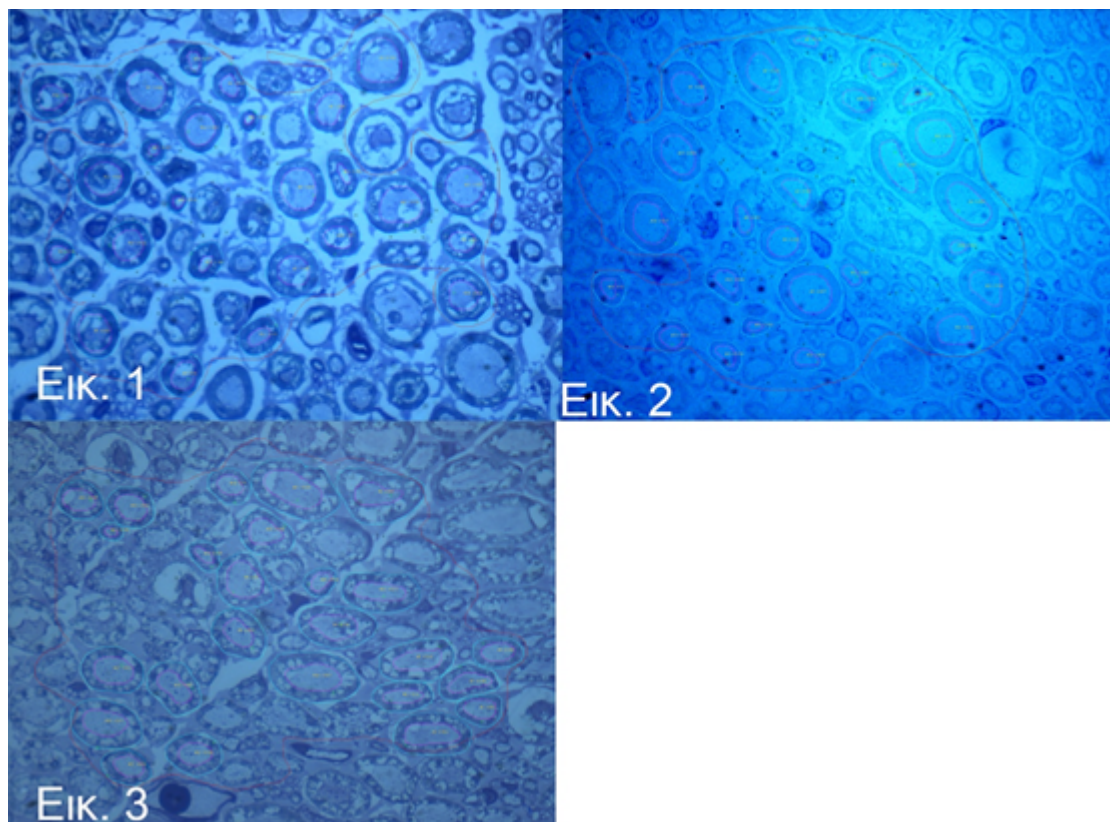
$$area - based - gfactor = \sqrt{\frac{a1}{a2}} \quad (\sigma\chi. 3.3)$$

όπου a1 (inner area), p1 (inner perimeter), a2 (total area) και p2 (outer perimeter).

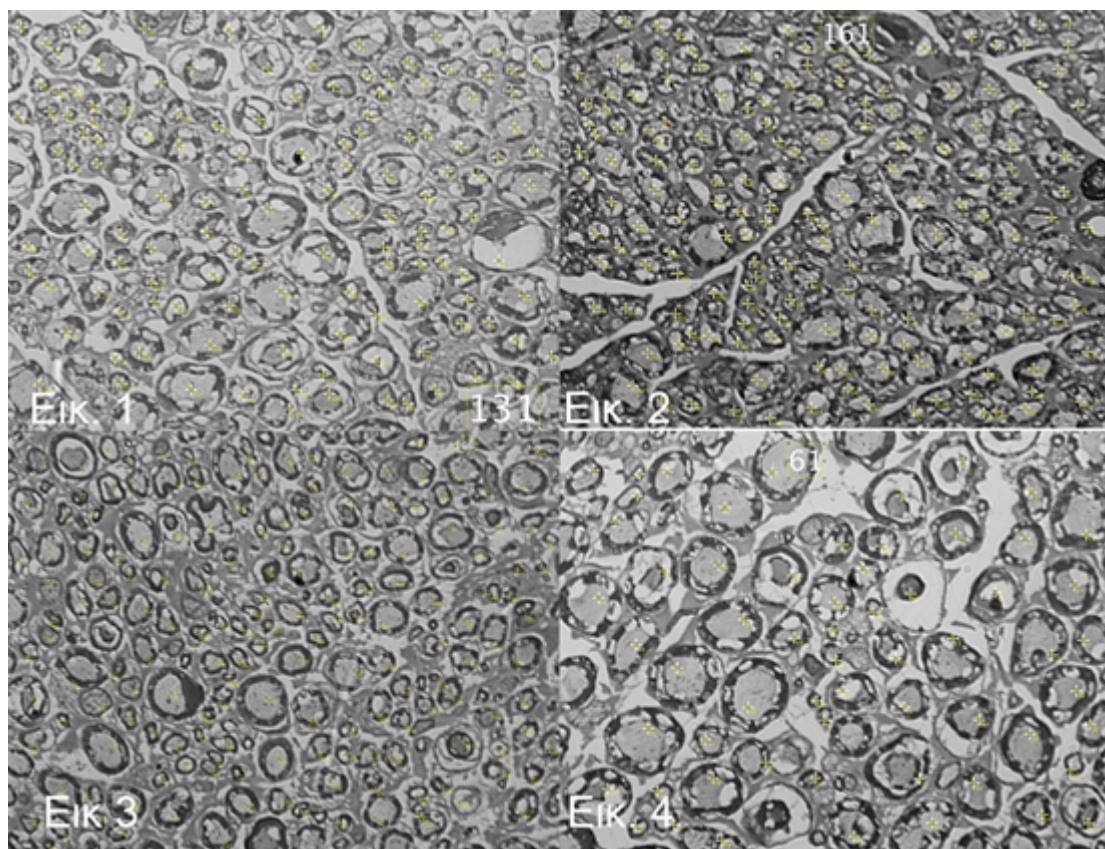
Εικόνα 3.13: Ομάδα Α: Νευρορραφή. Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων σε μεγένθυση 60X. Εικ. 1 - Κεντρικά της νευρορραφής. Εικ. 2 - Περιφερικά της νευρορραφής. Εικ. 3 - Υγιές ετερόπλευρο ισχιακό νεύρο.



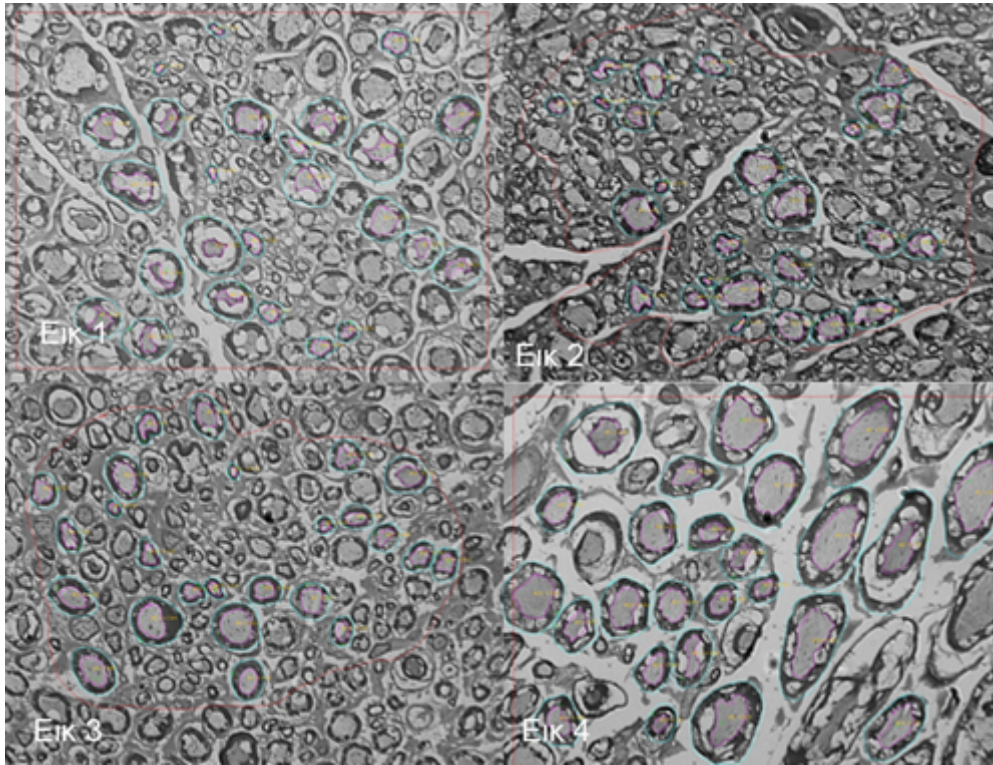
Εικόνα 3.14: Ομάδα Α: Νευρορραφή Μέτρηση του πάχους των ελύτρων της μυελίνης σε μεγένθυση 60X. Εικ 1 - Κεντρικά της νευρορραφής. Εικ. 2 - Περιφερικά της νευρορραφής. Εικ. 3 - Υγιές ετερόπλευρο ισχιακό νεύρο.



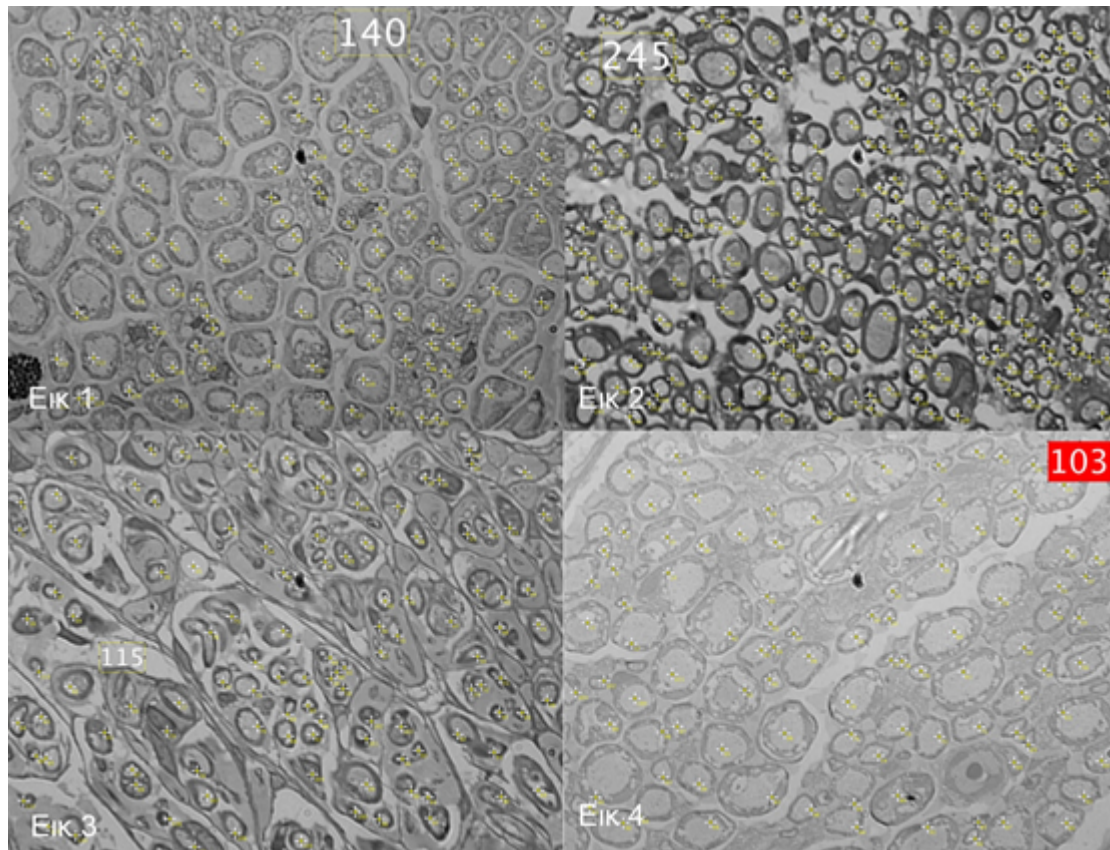
Εικόνα 3.15: Ομάδα Β: Ανεστραμμένο Νευρικό αυτομόσχευμα. Εικ. 1 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων κεντρικά της εγγύς νευρορραφής. Εικ. 2 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων στο κέντρο του νευρικού αυτομασχεύματος. Εικ. 3 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων περιφερικά της άπω νευρορραφής. Εικ. 4 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων στο ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.



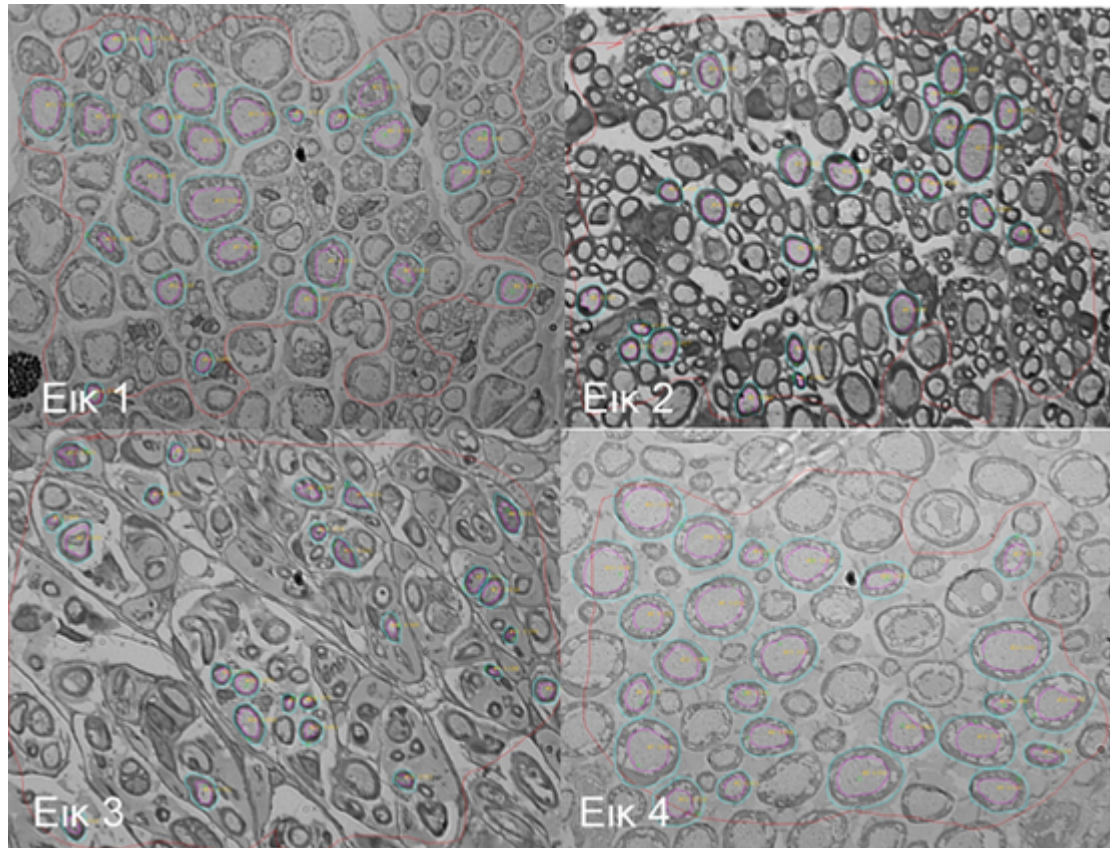
Εικόνα 3.16: Ομάδα Β: Ανεστραμμένο νευρικό ανεστραμμένο αυτομόσχευμα. Εικ. 1 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης κεντρικά της εγγύς νευρορραφής. Εικ. 2 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης στο κέντρο του νευρικού αυτομασχεύματος. Εικ. 3 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης περιφερικά της άπω νευρορραφής. Εικ. 4 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης στο ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.



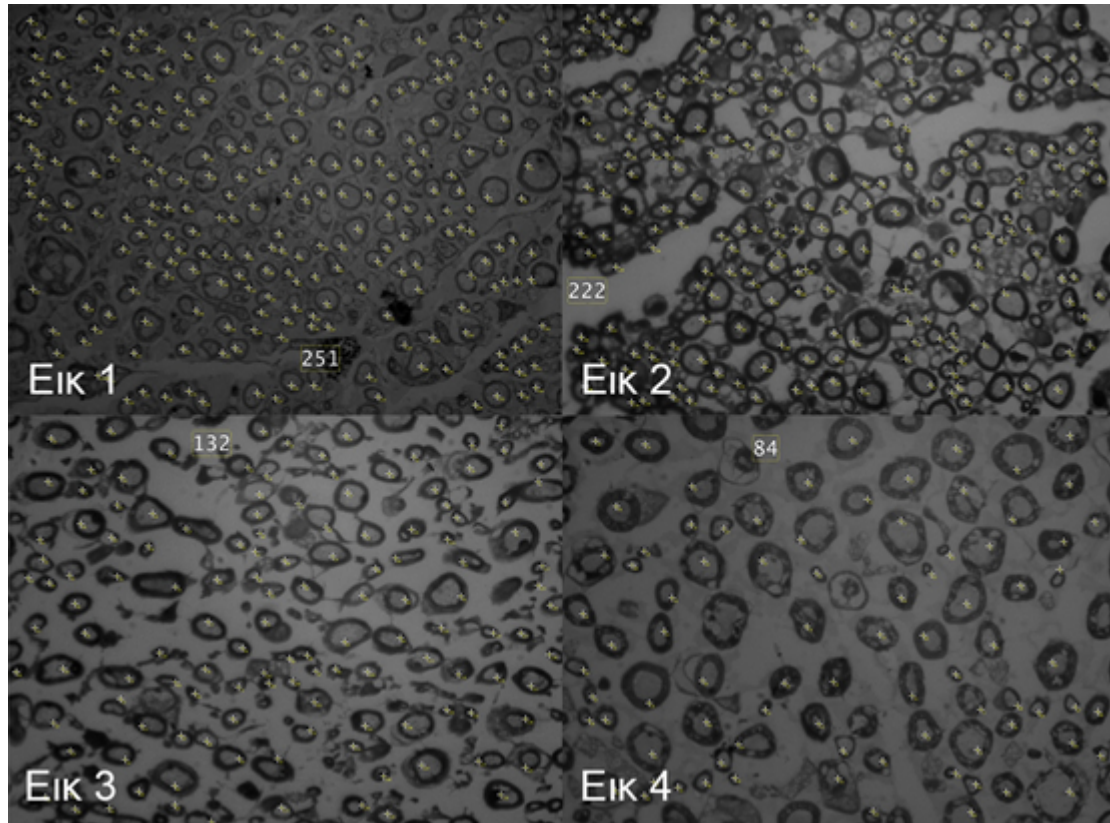
Εικόνα 3.17: Ομάδα Γ: Αγωγός από ePTFE. Εικ. 1 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων κεντρικά της εγγύς νευρορραφής του αγωγού. Εικ. 2 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων στο κέντρο του αγωγού. Εικ. 3 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων περιφερικά της άπω νευρορραφής. Εικ. 4 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων στο ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.



Εικόνα 3.18: Ομάδα Γ: Αγωγός από ePTFE. Εικ. 1 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης κεντρικά της εγγύς νευρορραφής. Εικ. 2 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης στο κέντρο του αγωγού. Εικ. 3 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης περιφερικά της άπω νευρορραφής. Εικ. 4 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης στο ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.

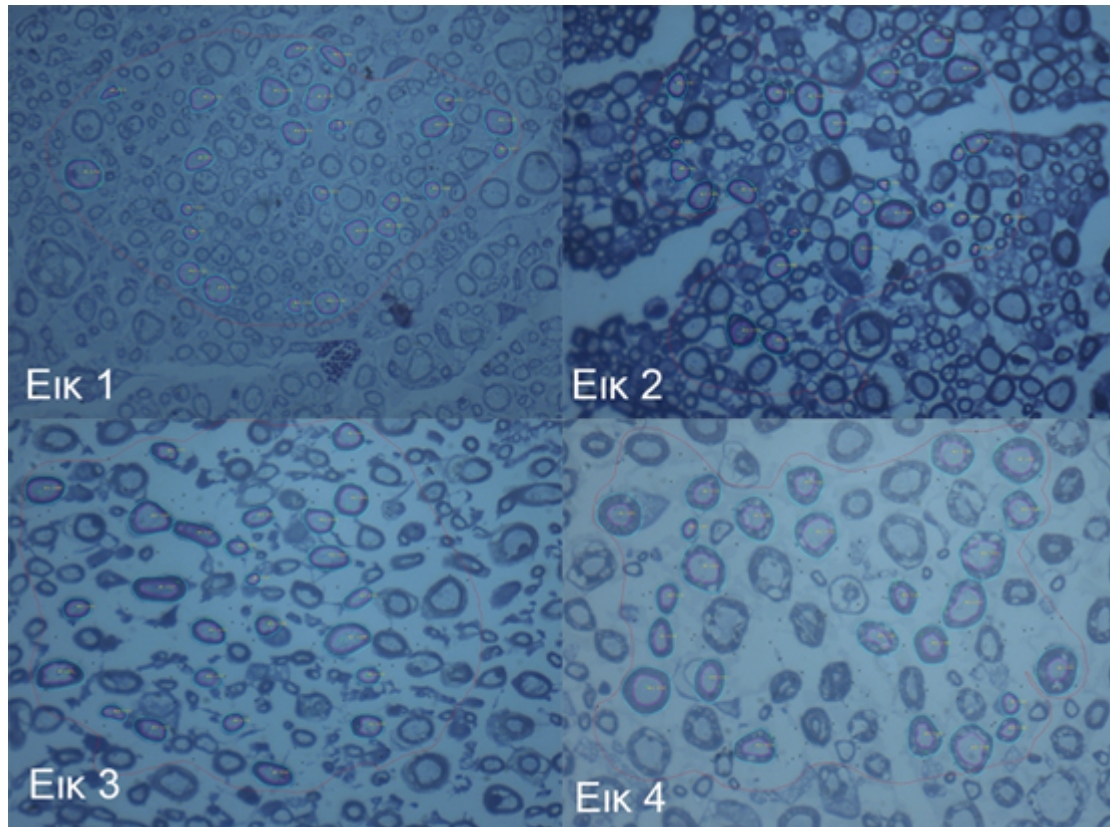


Εικόνα 3.19: Ομάδα Δ: Αγωγός από ePTFE εμπλουτισμένος με κύτταρα schwann. Εικ. 1 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων κεντρικά της εγγύς νευρορραφής του αγωγού. Εικ. 2 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων στο κέντρο του αγωγού. Εικ. 3 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων περιφερικά της άπω νευρορραφής. Εικ. 4 - Μέτρηση του αριθμού των νευραξόνων στο ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.

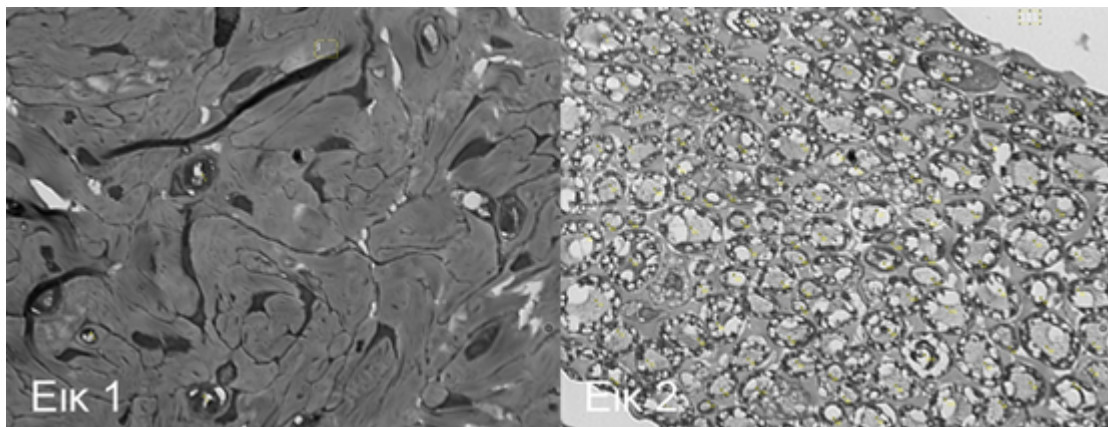


Εικόνα 3.20: Ομάδα Δ: Αγωγός από ePTFE εμπλουτισμένος με κύτταρα schwann.

Εικ. 1 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης κεντρικά της εγγύς νευρορραφής. Εικ. 2 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης στο κέντρο του αγωγού. Εικ. 3 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης περιφερικά της άπω νευρορραφής. Εικ. 4 - Μέτρηση του πάχους του ελύτρου της μυελίνης στο ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.



Εικόνα 3.21: Ομάδα Ε Νευρότμηση. Εικ. 1 - Εκφύλιση του περιφερικού κολοβώματος του ισχιακού νεύρου. Εικ. 2 - Ετερόπλευρο υγιές ισχιακό νεύρο.



3.4.5 Μέτρηση του λόγου βάρους του γαστροκνήμιου μυός (GWR)

Μετά την ευθανασία των πειραματόζωων, έγινε λήψη του γαστροκνήμιου μυός και από τα δύο κάτω άκρα. Μια επιμήκης τομή, παράλληλη προς τον Αχίλλειο τένοντα και τον γαστροκνήμιο μυ διενεργείται προκειμένου να αποκαλυφθεί ο μυς. Αναγνωρίζονται και διατέμνονται οι δύο τενόντιες εκφύσεις του μυός, καθώς και η κατάφυση αυτού στον Αχίλλειο τένοντα, προκειμένου να αφαιρεθεί ο μυς. Επιπρόσθετα, ο υποκνημίδιος μυς αναγνωρίζεται και αφαιρείται από το παρασκεύασμα. Ο λόγος βάρους του γαστροκνήμιου μυός (GWR) υπολογίζεται με βάση την παρακάτω εξίσωση:

$$GWR = \left(\frac{EMW}{CMW} \right) \times 100 \quad (\text{σχ. 3.4})$$

όπου EMW το βάρος του μυός, που φέρει το νευρικό μόσχευμα, και CMW το βάρος του μυός από το αντίθετο σκέλος (Clavijo-Alvarez et al., 2007; Evans et al., 1999; Evans et al., 2000; Yu & Bellamkonda, 2004; Terris et al., 1999; Brown et al., 2002; Simon et al., 2003).

3.5 Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές των μεταβλητών παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας των αριθμό των συμμετεχόντων (N), τις μέσες τιμές (μ.τ.), τις τυπικές αποκλίσεις (τ.α.) και τα μέσα τυπικά σφάλματα (μ.τ.σ.). Στις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιούνται οι συχνότητες (ν) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%).

Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των μετρήσεων έγινε χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test και το normal probability plot.

Η σύγκριση των ποσοτικών και κατηγορικών δημογραφικών μεταβλητών ανάμεσα στις 2 ομάδες για τον έλεγχο της ομοιογένειας των ομάδων εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας το τ-τεστ για ανεξάρτητα δείγματα (Independent samples t-test) και το X^2 -τετράγωνο (Chi-square test) ή το Fisher's exact test αντίστοιχα.

Το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες (two-way mixed model ANOVA), θεωρώντας σαν παράγοντες την παρέμβαση (5 ομάδες) και τον χρόνο (7 χρονικές εκτιμήσεις), χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των δεικτών.

Προς ανάλυση των διαφορών, που υπάρχουν ανάμεσα στις ομάδες διαχρονικά, υπολογίζεται η ποσοστιαία μεταβολή των μεταβλητών από το baseline σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις. Οι συγκρίσεις των ποσοστιαίων αυτών μεταβολών των μεταβλητών ανάμεσα στις ομάδες πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (One-way ANOVA model), ενώ οι συγκρίσεις κατά ζεύγη βασίσθηκαν στο τεστ Bonferroni. Σε περίπτωση που δεν ικανοποιούνταν οι προϋποθέσεις της κανονικής κατανομής των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα μη παραμετρικά τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney test.

Το μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of covariance) θα χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση των απόλυτων μεταβολών των τιμών των μεταβλητών από το baseline σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις ανάμεσα στις 5 ομάδες, προσαρμόζοντας παράλληλα και την τιμή των μεταβλητών στο baseline, ώστε να υπάρχει έλεγχος της επίδρασης τυχόν διαφορών προεγχειρητικά στις 5 ομάδες.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS, version 17.00 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL., USA). Όλα τα τεστ ήταν διπλής κατεύθυνσης (two-sided). Η τιμή p-value <0,05 καθορίσθηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς. Επίσης, καταγράφηκαν και οι οριακές στατιστικά σημαντικές διαφορές ($0,05 < P < 0,1$).

4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

4.1 Δείκτης λειτουργικότητας του ισχιακού νεύρου

Προκειμένου να συλλεγούν τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν ισάριθμα κάθε φορά μιλιμετρέ χαρτί διαστάσεων 8x100 cm έως να καταγραφούν ευκρινώς διακριτά αποτυπώματα. Η λειτουργική εκτίμηση της αποκατάστασης του ισχιακού νεύρου έγινε με τη χρήση της φόρμουλας, που προτάθηκε από τους Bain και συν. (1989), και πραγματοποιήθηκε τόσο προεγχειρητικώς όσο και μετεγχειρητικώς ανά μήνα μετά τη χειρουργική παρέμβαση στην εκάστοτε ομάδα, μέχρι και τον έκτο μήνα οπότε και τερματίστηκε το πείραμα.

Οι τιμές του SFI (Sciatic Functional Index) υπολογίστηκαν για κάθε χρόνο ξεχωριστά, με την τιμή μηδέν (0) να χαρακτηρίζεται ως το καλύτερο αποτέλεσμα και η τιμή -100, το χειρότερο, δηλαδή την πλήρη παράλυση. Οι τιμές του SFI προεγχειρητικώς δεν ήταν ποτέ 0 και κυμαινόντουσαν από -18,44 μέχρι -0,52. Η στατιστική ανάλυση επιβεβαιώνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές μεταξύ των ομάδων προεγχειρητικά, γεγονός το οποίο αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθή διεξαγωγή του πειράματος ($p=0,760$). Το γεγονός αυτό συνιστά το αποτέλεσμα της χρήσης πειραματοζώων του ίδιου φύλου (Wistar rats), ίδιας ηλικίας και ίδιου βάρους σώματος, προκειμένου όλες οι παράμετροι να είναι συγκρίσιμες (Dellon & Dellon, 1991). Το μέσο βάρος σώματος των πειραματοζώων τόσο συνολικά όσο και ανά ομάδα περιγράφεται στον Πίνακα 4.1.

Πίνακας 4.1: Surgery body weight.

Trial Type	Μέση τιμή	N	Minimum	Maximum
Ομάδα Α: end to end	214,41	17	160.00	275.00
Ομάδα Β: autograft	165,40	10	135.00	212.00
Ομάδα Γ: 3-channel tube	238,13	16	127.00	280.00
Ομάδα Δ: 3-channel tube+schwann cells	235,76	17	175.00	270.00
Ομάδα Ε: neurotmesis	187,60	5	142.00	315.00
Total	216,23	65	127.00	315.00

Ο δείκτης SFI υποδεικνύει τις αλλαγές, που συμβαίνουν στη λειτουργικότητα του ισχιακού νεύρου σε σχέση με το χρόνο. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης για κάθε μια από τις επιμέρους ομάδες, ως προς το δείκτη SFI, αλλά και συνολικά για όλες τις ομάδες.

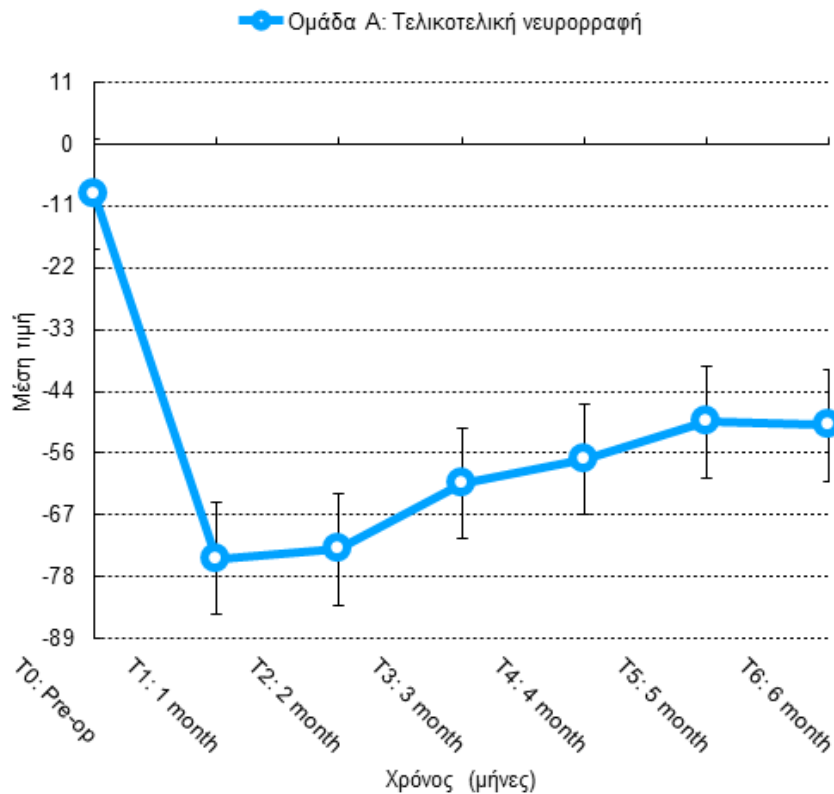
4.1.1 Ομάδα Α: τελικοτελική συρραφή (1^ο positive control)

Η ομάδα Α αποτελεί το πρώτο θετικό control ως προς το οποίο γίνεται σύγκριση των πειραματικών ομάδων Γ και Δ, ώστε να ελεγχθεί η υπόθεση που τέθηκε κατά το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης. Αμέσως μετά την παρέμβαση στο αριστερό ισχιακό νεύρο (διατομή και τελικοτελική νευρορραφή), κατά την πρώτη μετεγχειρητική ανάλυση της βάδισης (1 μήνας), παρατηρήθηκε διαταραχή της βάδισης του πειραματόζωου. Οι επίμυες βάδιζαν στηριζόμενοι στο υγιές δεξί κάτω άκρο, ενώ έσερναν το αριστερό τους κάτω άκρο. Από τις μετρήσεις των αποτυπωμάτων παρατηρείται ότι υπήρχε αύξηση του μήκους του αποτυπώματος (print length, PL) και μείωση τόσο του ανοίγματος μεταξύ του 1^{ου} και 5^{ου} δακτύλου (toe spread, TS), όσο και του ενδιάμεσου ανοίγματος των δακτύλων 2^{ου} με 4^{ου} (intermediate toe spread, ITS). Συγκρίνοντας τη μέση τιμή του SFI στο χρόνο T1 σε σχέση με τη μέση τιμή στο χρόνο T0 γίνεται εμφανές ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση. Μετά παρέλευση δύο μηνών έγινε εκ νέου καταγραφή και ανάλυση των πελματογραφημάτων, χωρίς όμως και πάλι να σημειωθεί σημαντική βελτίωση του δείκτη SFI. Μετά πάροδο 3 μηνών παρατηρείται βελτίωση του δείκτη, γεγονός που υποδεικνύει τη μερική αποκατάσταση της νευρικής βλάβης.

Πίνακας 4.2: Ομάδα Α - Τελικοτελική νευρορραφή.

	Mean	± SD	Minimum	Maximum
T0: Pre-op	-8,9705	3,649	-16,0650	-2,4160
T1: 1 month	-74,4990	8,027	-87,9017	-57,9200
T2: 2 month	-72,8752	5,370	-83,0255	-64,3641
T3: 3 month	-60,9787	7,330	-74,3450	-44,7313
T4: 4 month	-56,6805	7,108	-67,4780	-39,5647
T5: 5 month	-49,9384	11,553	-63,49271	-30,70357
T6: 6 month	-50,6195	12,502	-69,34857	-30,01354

Σχήμα 4.1: Ομάδα Α - Τελικοτελική νευρορραφή.



4.1.2 Ομάδα Β: Νευρικό αυτομόσχευμα (2^ο θετικό control)

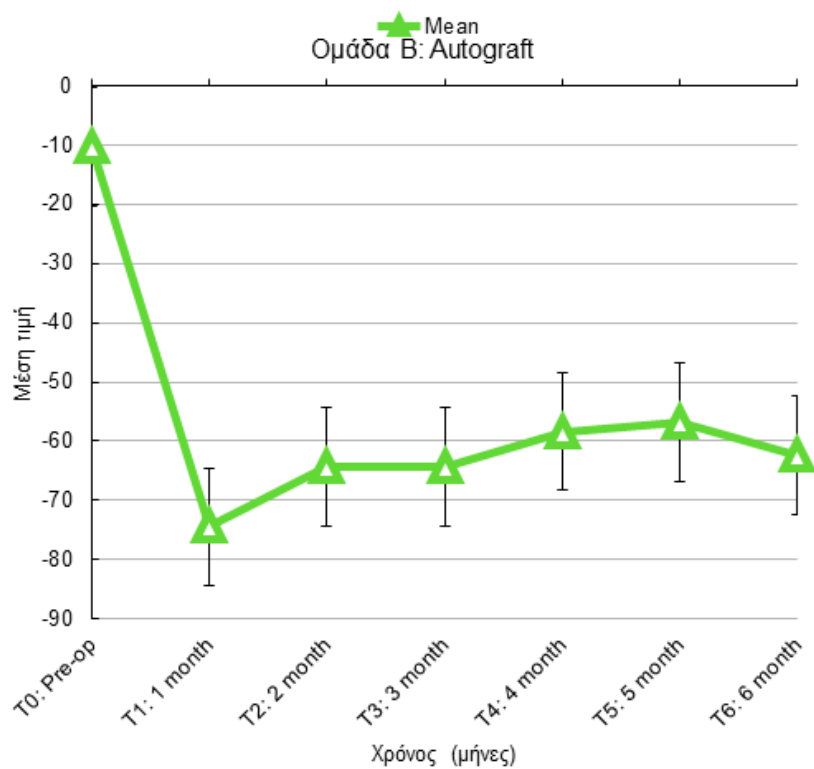
Η ομάδα Β αποτέλεσε το 2^ο θετικό control ως προς το οποίο γίνεται σύγκριση των πειραματικών ομάδων Γ και Δ, με στόχο τον έλεγχο της τιθέμενης κατά την παρούσα μελέτη υπόθεσης. Αμέσως μετά την παρέμβαση στο αριστερό ισχιακό νεύρο (διατομή και αφαίρεση ισχιακού νεύρου, αναστροφή και χρήση του ως νευρικό αυτομόσχευμα), κατά την πρώτη μετεγχειρητική ανάλυση της βάδισης (1 μήνας), παρατηρήθηκε διαταραχή της βάδισης του πειραματόζωου, καθώς οι επίμυες βιάδιζαν στηριζόμενοι στο υγιές δεξί κάτω άκρο, ενώ έσερναν το αριστερό τους κάτω άκρο. Αντιστοίχως με την ομάδα Α, οι μετρήσεις των αποτυπωμάτων υποδεικνύουν την αύξηση του μήκους του αποτυπώματος (print length, PL) και την μείωση τόσο του ανοίγματος μεταξύ του 1^{ου} και 5^{ου} δακτύλου (toe spread, TS), όσο και του ενδιάμεσου ανοίγματος των δακτύλων 2^{ου} με 4^{ου} (intermediate toe spread, ITS). Η σύγκριση της μέσης τιμής SFI στο χρόνο T1 σε σχέση με τη μέση τιμή στο χρόνο T0 αποκαλύπτει την παρουσία στατιστικά σημαντική μείωση. Κατά το διάστημα από το χρόνο T2 στο χρόνο T3 παρουσιάζεται σταθερότητα στις καταγραφόμενες τιμές, συνθήκη η οποία εντοπίζεται

και μεταξύ των χρόνων T4 και T5. Τα ανωτέρω υποδεικνύουν την μερική αποκατάσταση της υφιστάμενης νευρικής βλάβης.

Πίνακας 4.3: Ομάδα Β - Νευρικό αυτομόσχευμα.

	Mean	± SD	Minimum	Maximum
T0: Pre-op	-10,2533	6,1372	-18,4436	-3,0494
T1: 1 month	-74,4738	8,6038	-97,4943	-69,6885
T2: 2 month	-64,3272	4,8727	-70,2000	-57,4333
T3: 3 month	-64,3048	8,9312	-83,9650	-51,5900
T4: 4 month	-58,3586	14,5776	-79,5133	-38,8567
T5: 5 month	-56,8232	11,4978	-78,12343	-36,17500
T6: 6 month	-62,3031	9,8125	-72,17898	-42,86445

Σχήμα 4.2: Ομάδα Β - Νευρικό αυτομόσχευμα.



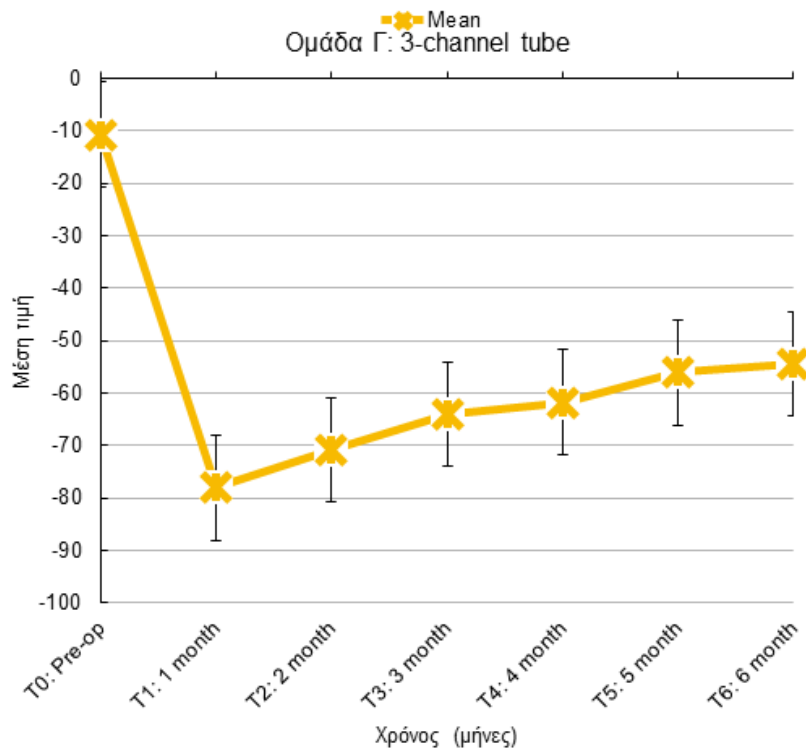
4.1.3 Ομάδα Γ: 3-channel tube

Η ομάδα Γ αποτέλεσε την πρώτη ομάδα παρέμβασης, στην οποία αξιοποιήθηκε ο νευρικός αγωγός, προκειμένου, μέσω της σύγκρισης να ελεγχθεί η ερευνητική υπόθεση που τέθηκε κατά την παρούσα μελέτη. Αμέσως μετά την παρέμβαση στο αριστερό ισχιακό νεύρο, κατά την πρώτη μετεγχειρητική ανάλυση της βάδισης (1 μήνας), παρατηρήθηκε ομοίως διαταραχή της βάδισης του πειραματόζωου, με τους επίμυες να βαδίζουν στηριζόμενοι στο υγιές δεξί κάτω άκρο, ενώ έσερναν το αριστερό τους κάτω άκρο. Οι μετρήσεις των αποτυπωμάτων υποδεικνύουν την αύξηση του μήκους του αποτυπώματος (print length, PL) και την μείωση τόσο του ανοίγματος μεταξύ του 1^{ου} και 5^{ου} δακτύλου (toe spread, TS), όσο και του ενδιάμεσου ανοίγματος των δακτύλων 2^{ου} με 4^{ου} (intermediate toe spread, ITS). Από τη σύγκριση της μέσης τιμής SFI στο χρόνο T1 σε σχέση με τη μέση τιμή στο χρόνο T0 εντοπίζεται η παρουσία στατιστικά σημαντικής μείωσης. Με την πάροδο 3 μηνών παρατηρείται βελτίωση, η οποία διατηρείται σχετικώς σταθερή κατά το διάστημα T4 έως T5. Τα ανωτέρω υποδεικνύουν την μερική αποκατάσταση της υφιστάμενης νευρικής βλάβης.

Πίνακας 4.4: Ομάδα Γ: 3-channel tube.

	Mean	± SD	Minimum	Maximum
T0: Pre-op	-10,7387	6,2074	-18,3750	-0,5225
T1: 1 month	-78,0701	10,8672	-90,9106	-59,1832
T2: 2 month	-70,8102	7,5720	-79,8200	-57,1231
T3: 3 month	-64,0730	5,9371	-72,9690	-56,5900
T4: 4 month	-61,8265	8,7035	-81,1500	-49,0707
T5: 5 month	-56,1125	9,8747	-70,2000	-40,7417
T6: 6 month	-54,4606	6,9856	-67,1566	-44,4515

Σχήμα 4.3: Ομάδα Γ: 3-channel tube.



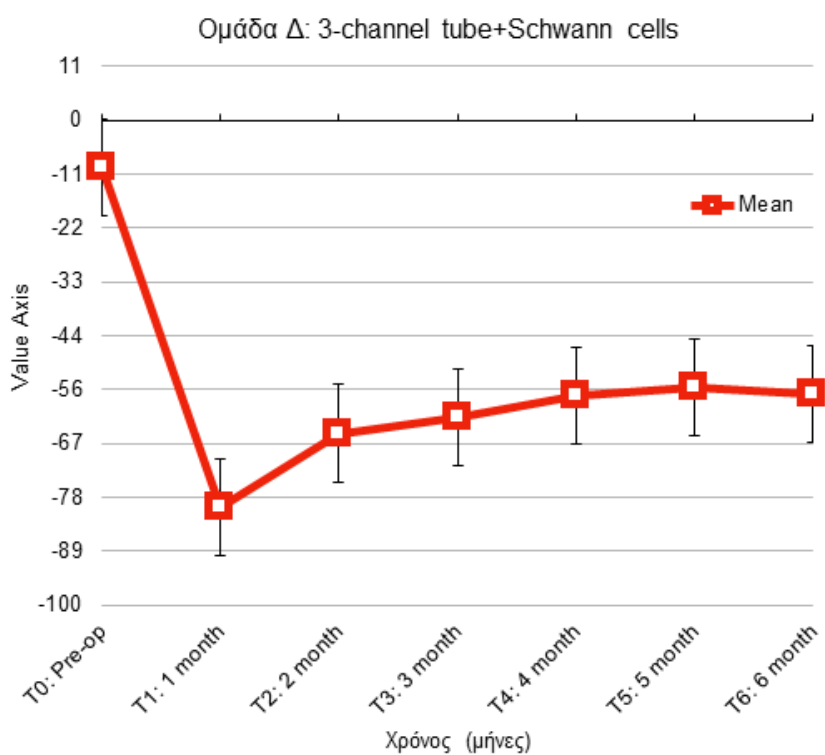
4.1.4 Ομάδα Δ: 3-channel tube+Schwann cells

Η ομάδα Δ αποτέλεσε την έτερη ομάδα παρέμβασης, στην οποία αξιοποιήθηκε ο νευρικός αγωγός, σε συνδυασμό με κύτταρα του Schwann, με στόχο μέσω των τελούμενων συγκρίσεων να ελεγχθεί η τιθέμενη ερευνητική υπόθεση της παρούσας μελέτης. Αμέσως μετά την παρέμβαση στο αριστερό ισχιακό νεύρο, κατά την πρώτη μετεγχειρητική ανάλυση της βάδισης (1 μήνας), εντοπίζεται διαταραχή της βάδισης του πειραματόζωου, καθώς οι επίμυες βάδιζαν στηριζόμενοι στο υγιές δεξί κάτω άκρο, ενώ έσερναν το αριστερό τους κάτω άκρο. Οι μετρήσεις των αποτυπωμάτων υποδεικνύουν την αύξηση του μήκους του αποτυπώματος (print length, PL) και την μείωση τόσο του ανοίγματος μεταξύ του 1^{ου} και 5^{ου} δακτύλου (toe spread, TS), όσο και του ενδιάμεσου ανοίγματος των δακτύλων 2^{ου} με 4^{ου} (intermediate toe spread, ITS). Από τη σύγκριση της μέσης τιμής SFI παρατηρείται σημαντική βελτίωση στο χρόνο T2 σε σχέση με τη μέση τιμή στο χρόνο T1, καθώς εντοπίζεται η παρουσία στατιστικά σημαντικής μείωσης. Με την πάροδο 3 μηνών παρατηρείται ομοίως σημαντική βελτίωση, με τις τιμές να μειώνονται μεταξύ των χρόνων T3 έως T4, ενώ ακολούθως παραμένουν σχετικώς σταθερές έως και το χρόνο T6. Τα ανωτέρω υποδεικνύουν συγκριτικά σημαντική αποκατάσταση της υφιστάμενης νευρικής βλάβης.

Πίνακας 4.5: Ομάδα Δ: 3-channel tube+Schwann cells.

	Mean	± SD	Minimum	Maximum
T0: Pre-op	-9,6054	1,8309	-14,9280	-8,4702
T1: 1 month	-79,8092	6,2977	-90,1216	-70,2000
T2: 2 month	-64,5373	8,0528	-77,2011	-48,3000
T3: 3 month	-61,2466	7,7612	-79,8568	-51,3992
T4: 4 month	-56,8161	8,9498	-65,2250	-34,8107
T5: 5 month	-55,0312	9,2175	-70,2538	-41,5366
T6: 6 month	-56,4514	12,0792	-76,5817	-39,4742

Σχήμα 4.4: Ομάδα Δ: 3-channel tube+Schwann cells.



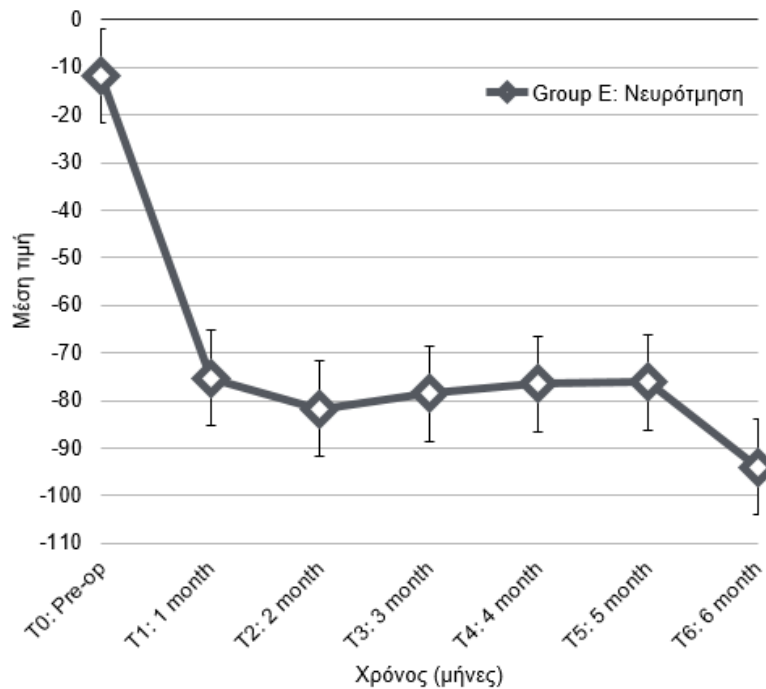
4.1.5 Ομάδα Ε: Νευρότμηση (Αρνητικό control)

Στην ομάδα Ε δεν πραγματοποιήθηκε κανενός είδους παρέμβαση, προκειμένου μέσω των συγκρίσεων που διενεργήθηκαν να ελεγχθεί η ερευνητική υπόθεση της παρούσας μελέτης. Αμέσως μετά την παρέμβαση στο αριστερό ισχιακό νεύρο, κατά την πρώτη μετεγχειρητική ανάλυση της βάδισης (1 μήνας), παρουσιάζεται έντονη διαταραχή της βάδισης του πειραματόζωου, δεδομένου ότι οι επίμυες βάδιζαν στηριζόμενοι στο υγιές δεξί κάτω άκρο, ενώ έσερναν το αριστερό τους κάτω άκρο. Οι μετρήσεις των αποτυπωμάτων υποδεικνύουν την αύξηση του μήκους του αποτυπώματος (print length, PL) και τη μείωση τόσο του ανοίγματος μεταξύ του 1^{ου} και 5^{ου} δακτύλου (toe spread, TS), όσο και του ενδιάμεσου ανοίγματος των δακτύλων 2^{ου} με 4^{ου} (intermediate toe spread, ITS). Από τη σύγκριση της μέσης τιμής SFI παρατηρείται έντονη έκπτωση της λειτουργικότητας, με τα επίπεδα τιμών να αυξάνονται ολοένα και περισσότερο. Κατά το χρόνο T6, καταγράφεται η μεγαλύτερη δυνατή τιμή, γεγονός που υποδεικνύει τη σαφή απομείωση των επιπέδων λειτουργικότητας και επομένως την αδυναμία αποκατάστασης της νευρικής βλάβης.

Πίνακας 4.6: Ομάδα Ε: Νευρότμηση (Αρνητικό control).

	Mean	± SD	Minimum	Maximum
T0: Pre-op	-11,7630	2,1760	-13,3960	-8,8000
T1: 1 month	-75,2326	8,7650	-88,3172	-69,6600
T2: 2 month	-81,6878	8,7550	-92,9212	-71,5300
T3: 3 month	-78,4944	5,5965	-82,4800	-70,2000
T4: 4 month	-76,4840	5,4730	-81,3417	-70,2000
T5: 5 month	-76,2375	0,6566	-76,5833	-75,2533
T6: 6 month	-93,9311	5,9121	-98,4818	-85,2380

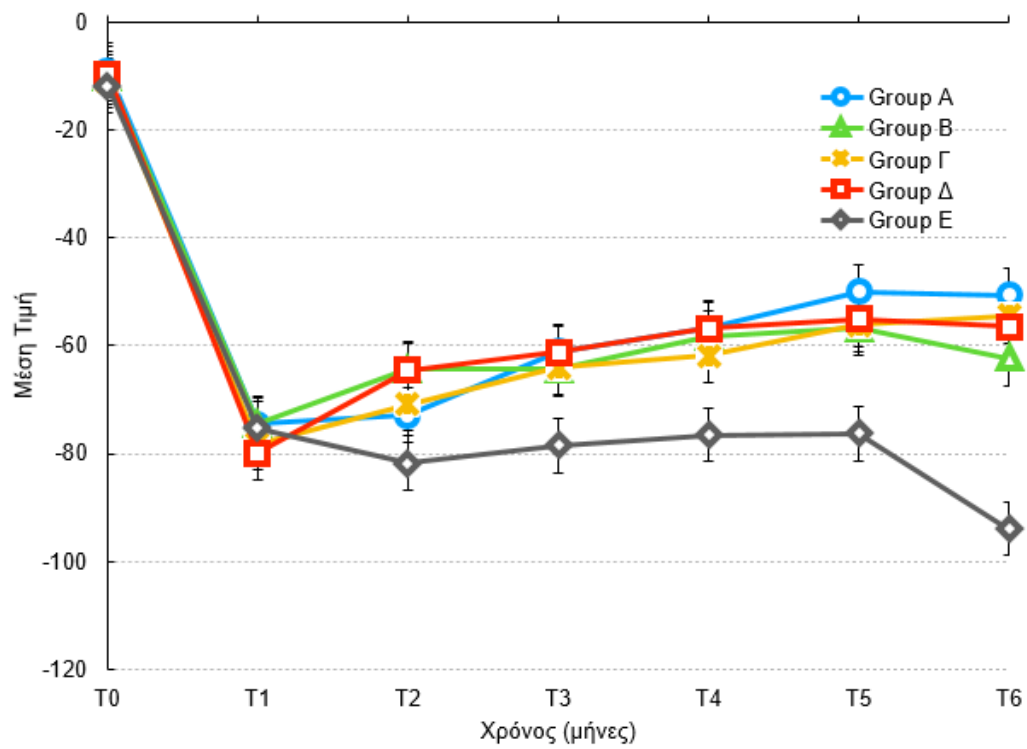
Σχήμα 4.5: Ομάδα Ε: Νευρότμηση (Αρνητικό control).



4.1.6 Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη Sciatic Functional Index (SFI) διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες

Χρησιμοποιήθηκε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελεγχθεί η αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή SFI (δηλαδή αν η μεταβλητή SFI μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες). Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση $\{F(24,348)=3,88, p<0,001\}$ άρα η μεταβλητή SFI μεταβάλλεται διαχρονικά με διαφορετικό τρόπο ανάμεσα στις ομάδες.

Σχήμα 4.6: Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη Sciatic Functional Index.



Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα συγκρίνονται οι 5 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά (Πίνακας 4.7).

Πίνακας 4.7: Σύγκριση 5 ομάδων σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά.

	Group	n	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση (SD)	p-value
Χρόνος 0 (T0)	Ομάδα Α	15	-8,97	3,65	0,760
	Ομάδα Β	10	-10,25	6,14	
	Ομάδα Γ	12	-10,74	6,21	
	Ομάδα Δ	14	-9,61	1,83	
	Ομάδα Ε	4	-11,76	2,18	
Χρόνος 1 (T1)	Ομάδα Α	15	-74,50	8,03	0,417
	Ομάδα Β	10	-74,47	8,60	
	Ομάδα Γ	12	-78,07	10,87	
	Ομάδα Δ	14	-79,81	6,30	
	Ομάδα Ε	4	-75,23	8,76	
Χρόνος 2 (T2)	Ομάδα Α	15	-72,88	5,37	<0,001
	Ομάδα Β	9	-64,33	4,87	
	Ομάδα Γ	12	-70,81	7,57	
	Ομάδα Δ	14	-64,54	8,05	
	Ομάδα Ε	4	-81,69	8,75	
Χρόνος 3 (T3)	Ομάδα Α	14	-60,98	7,33	0,002
	Ομάδα Β	10	-64,30	8,93	
	Ομάδα Γ	11	-64,07	5,94	
	Ομάδα Δ	13	-61,25	7,76	
	Ομάδα Ε	4	-78,49	5,60	
Χρόνος 4 (T4)	Ομάδα Α	13	-56,68	7,11	0,008
	Ομάδα Β	8	-58,36	14,58	
	Ομάδα Γ	12	-61,83	8,70	
	Ομάδα Δ	12	-56,82	8,95	
	Ομάδα Ε	4	-76,48	5,47	
Χρόνος 5 (T5)	Ομάδα Α	13	-49,94	11,55	0,002
	Ομάδα Β	9	-56,82	11,50	

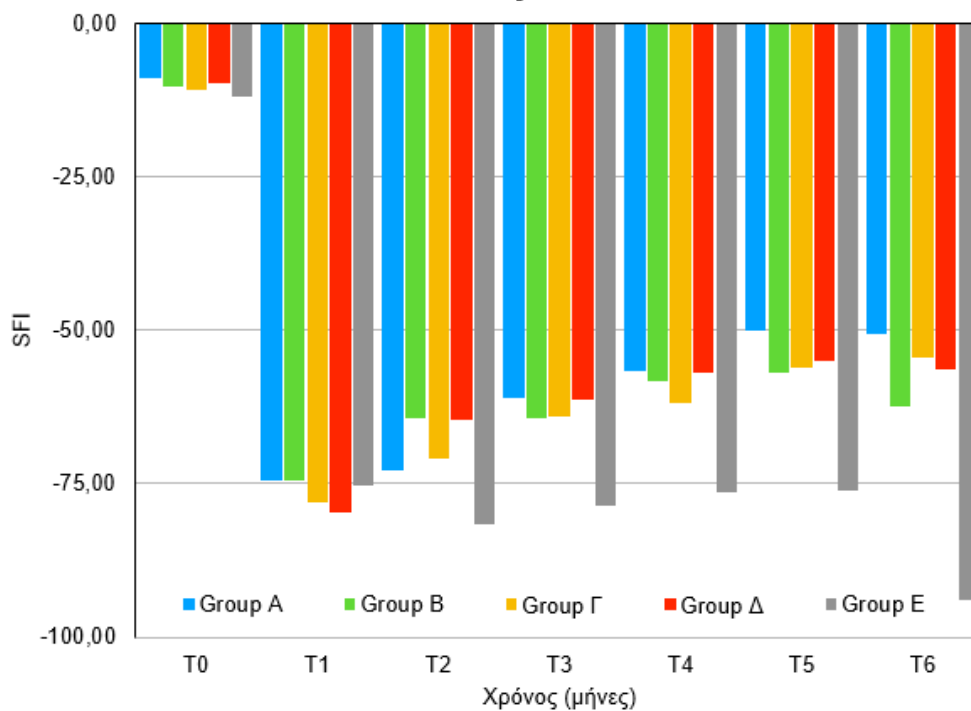
	Group	n	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση (SD)	p-value
	Ομάδα Γ	11	-56,11	9,87	
	Ομάδα Δ	13	-55,03	9,22	
	Ομάδα Ε	4	-76,24	0,66	
Χρόνος 6 (Τ6)	Ομάδα Α	13	-50,62	12,50	<0,001
	Ομάδα Β	10	-62,30	9,81	
	Ομάδα Γ	9	-54,46	6,99	
	Ομάδα Δ	13	-56,45	12,08	
	Ομάδα Ε	4	-93,93	5,91	

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες στις χρονικές εκτιμήσεις χρόνος 2 ($p<0,001$), χρόνος 3 ($p=0,002$), χρόνος 4 ($p=0,008$), χρόνος 5 ($p=0,002$) και χρόνος 6 ($p<0,001$).

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά:

- για τον **χρόνο 2** ανάμεσα
 - στην ομάδα Α και τις ομάδες Β ($p=0,047$), Δ ($p=0,019$) και
 - στην ομάδα Ε και τις ομάδες Β ($p=0,001$), Δ ($p=0,001$)
- για τον **χρόνο 3** ανάμεσα
 - στην Ε και τις ομάδες Α ($p=0,001$), Β ($p=0,022$), Γ ($p=0,017$), Δ ($p=0,002$)
- για τον **χρόνο 4** ανάμεσα
 - στην Ε και τις ομάδες Α ($p=0,006$), Β ($p=0,030$), Δ ($p=0,008$)
- για τον **χρόνο 5** ανάμεσα
 - στην Ε και τις ομάδες Α ($p<0,001$), Β ($p=0,027$), Γ ($p=0,015$), Δ ($p=0,007$)
- για τον **χρόνο 6** ανάμεσα
 - στην Ε και τις ομάδες Α ($p<0,001$), Β ($p<0,001$), Γ ($p<0,001$), Δ ($p<0,001$)

Σχήμα 4.7: Σύγκριση 5 ομάδων σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά.



4.2 Ανάλυση της κινηματικής της βάρδισης

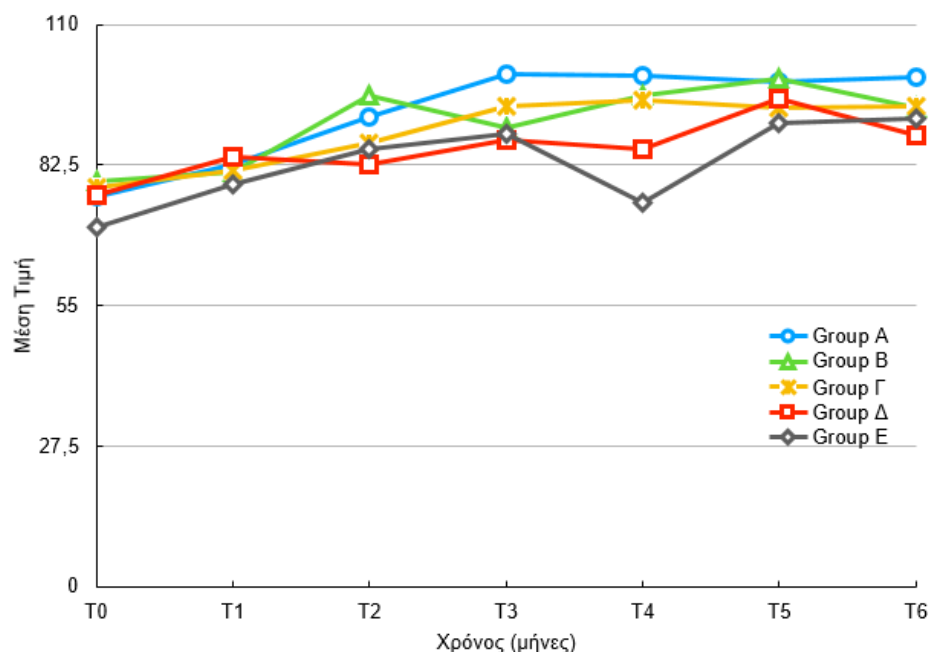
4.2.1 Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη Initial Contact (IC) διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες

Για την ανάλυση της κινηματικής της βάρδισης, αυτή χωρίστηκε σε δύο φάσεις. Η στατική φάση περιλαμβάνει την αρχική επαφή (Initial Contact, IC), τη στιγμή που το αντίθετο σκέλος αφήνει το έδαφος (opposite toe off, OTO) και τη στιγμή που το αντίθετο σκέλος περνάει από το ίδιο μετωπιαίο επίπεδο του χειρουργημένου σκέλους (mid-stance, MDST), οπότε και όλο το βάρος του πειραματόζωου στηρίζεται στο ένα μέλος. Η επόμενη φάση της βάρδισης αφορά αυτή της εναιώρησης, όπου αποτελείται από τη στιγμή όπου το πάσχων σκέλος αφήνει το έδαφος (toe off, TO) και τη φάση που το πάσχων σκέλος περνάει από το ίδιο μετωπιαίο επίπεδο με το αντίθετο σκέλος (mid swing, MDSW). Στις διάφορες στιγμές και των δύο φάσεων υπολογίστηκε η γωνία της ποδοκνημικής (θ), η οποία σχηματίζεται μεταξύ δύο γραμμών που ορίζονται από 1) την κεφαλή του 5^{ου} μεταταρσίου και το έξω σφυρό της κνήμης και 2) το έξω σφυρό με το νοητό άξονα της κνήμης. Η ανάλυση των βίντεο πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του

προγράμματος Adobe Premiere προκειμένου να εξαχθούν τα αντίστοιχα frames από έναν πλήρη κύκλο βάρδισης. Εν συνεχεία, οι στατικές εικόνες frame αναλύθηκαν με τη βοήθεια του ανοικτού προγράμματος Image J προκειμένου να μετρηθεί η γωνία που προαναφέρθηκε.

Χρησιμοποιώντας το μεικτό μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες ελέγχεται η αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για τη μεταβλητή Initial Contact (IC), δηλαδή αν η γωνία της ποδοκνημικής (θ) κατά τη στιγμή IC μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες. Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση $\{F(24,390)=1,85, p=0,009\}$ άρα η γωνία κατά την IC μεταβάλλεται διαχρονικά με διαφορετικό τρόπο ανάμεσα στις ομάδες (Σχήμα 4.8).

Σχήμα 4.8: Καταγραφή των διαφορών σε μοίρες της γωνίας θ κατά την αρχική επαφή του πέλματος με το έδαφος τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά κατά τις διάφορες χρονικές στιγμές καταγραφής του πειράματος.



Χρησιμοποιώντας το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα συγκρίνονται οι 5 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά (Πίνακας 4.8). Από την επεξεργασία των δεδομένων του πίνακα παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά προεγχειρητικά, γεγονός που αποδεικνύει ότι υπάρχει ομοιογένεια των πειραματικών ομάδων ($p=0,634$). Οι μέσες τιμές για την κάθε ομάδα τόσο

προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά παρατηρούνται στον ίδιο πίνακα (Πίνακας 4.8). Ομοίως, υπάρχει ομοιογένεια και κατά την πρώτη χρονική στιγμή καταγραφής των δεδομένων μετεγχειρητικά, το οποίο είναι κατανοητό καθώς δεν υπάρχει αποκατάσταση της βλάβης του ισχιακού νεύρου ($p=0,546$).

Πίνακας 4.8: Σύγκριση προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά 5 ομάδων σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά.

		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Χρόνος T0	Group A	76,22	9,43	0,634
	Group B	79,40	7,69	
	Group Γ	78,12	8,04	
	Group Δ	76,59	13,85	
	Group E	70,45	12,25	
Χρόνος T1	Group A	82,61	6,99	0,546
	Group B	81,04	8,35	
	Group Γ	81,29	9,17	
	Group Δ	84,20	6,59	
	Group E	78,68	8,15	
Χρόνος T2	Group A	92,02	11,51	0,031
	Group B	96,11	15,96	
	Group Γ	86,94	10,43	
	Group Δ	82,49	12,40	
	Group E	85,47	7,70	
Χρόνος T3	Group A	100,22	16,34	0,048
	Group B	89,95	11,16	
	Group Γ	93,89	10,50	
	Group Δ	87,29	6,46	
	Group E	88,50	5,05	
Χρόνος T4	Group A	100,02	12,15	<0,001
	Group B	95,95	9,73	
	Group Γ	95,26	14,58	
	Group Δ	85,64	11,75	
	Group E	75,27	13,64	
Χρόνος T5	Group A	98,94	7,21	0,412
	Group B	99,29	14,03	
	Group Γ	93,83	9,75	
	Group Δ	95,35	11,85	
	Group E	90,56	13,13	

		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Χρόνος T6	Group A	99,83	19,25	0,173
	Group B	93,57	10,03	
	Group Γ	93,90	7,69	
	Group Δ	88,39	8,65	
	Group E	91,57	10,78	

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις T2 ($p=0,031$), T3 ($p=0,048$) και T4 ($p<0,001$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά:

- για τον χρόνο T2 ανάμεσα
 - στις ομάδες B και Δ ($p=0,042$)
- για τον χρόνο T3 ανάμεσα
 - στις ομάδες A και Δ ($p=0,051$)
- για τον χρόνο T4 ανάμεσα
 - στην E και τις ομάδες A ($p=0,002$), B ($p=0,034$), Γ ($p=0,025$)
- και ανάμεσα στην A και Δ ($p=0,007$)

Για τους χρόνους T5 και T6 δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε καμία ομάδα. Μολονότι αυτό αποτελεί το ζητούμενο του πειράματος, ωστόσο δημιουργούνται ερωτήματα ως προ την αξιολόγηση του δείκτη λόγω ότι το αρνητικό control (Ομάδα E, νευρότμηση) δεν θα έπρεπε να συμπεριφέρεται το ίδιο. Παρατηρώντας, όμως, τα πειραματόζωα διαχρονικά και ελέγχοντας την άρθρωση της ποδοκνημικής, διαπιστώνεται ότι στην ομάδα της νευρότμησης λόγω της απουσίας νευρικής αναγέννησης η άρθρωση της ποδοκνημικής παρουσιάζει δυσκαμψία (αγκύλωση), οπότε και δεν μπορεί να αξιολογηθεί.

Εν συνεχεία, ακολουθήθηκε ανάλυση της μεταβλητής IC κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα ξεχωριστά (Πίνακες 4.9-4.10). Από την ανάλυση της μέσης τιμής για κάθε μια από τις ομάδες ξεχωριστά διαπιστώνεται ότι σε όλες τις ομάδες, στις οποίες έχει πραγματοποιηθεί κάποιου είδους παρέμβαση, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά εκτός από την ομάδα της νευρότμησης.

Πίνακας 4.9: Μεταβλητή IC κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος (Group A-Γ).

	Group A		Group B		Group Γ	
	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA
Χρόνος 0	76,22	9,43	79,40	7,69	78,12	8,04
Χρόνος 1	82,61	6,99	81,04	8,35	81,29	9,17
Χρόνος 2	92,02	11,51	96,11	15,96	86,94	10,43
Χρόνος 3	100,22	16,34	89,95	11,16	93,89	10,50
Χρόνος 4	100,02	12,15	95,95	9,73	95,26	14,58
Χρόνος 5	98,94	7,21	99,29	14,03	93,83	9,75
Χρόνος 6	99,83	19,25	93,57	10,03	93,90	7,69
p-value	<0,001		0,003		<0,001	

Πίνακας 4.10: Μεταβλητή IC κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος (Group Δ-E).

	Group Δ		Group E	
	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA
Χρόνος 0	76,59	13,85	70,45	12,25
Χρόνος 1	84,20	6,59	78,68	8,15
Χρόνος 2	82,49	12,40	85,47	7,70
Χρόνος 3	87,29	6,46	88,50	5,05
Χρόνος 4	85,64	11,75	75,27	13,64
Χρόνος 5	95,35	11,85	90,56	13,13
Χρόνος 6	88,39	8,65	91,57	10,78
p-value	<0,001		0,055	

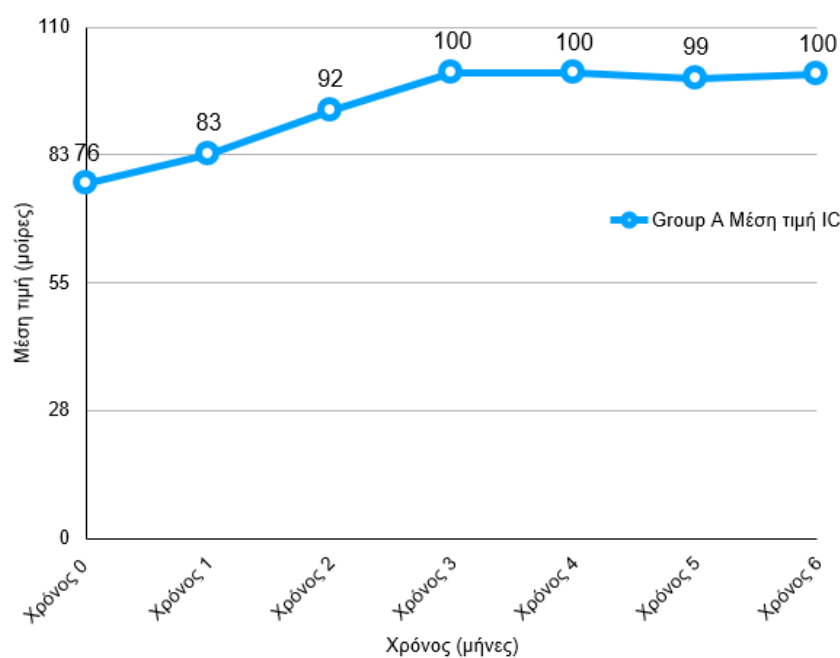
Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις για την κάθε ομάδα ξεχωριστά ανέδειξαν:

- για την ομάδα Α:
 - του χρόνου 0 με τις χρονικές εκτιμήσεις T3 (p=0,017), T4 (p=0,001), T5 (p<0,001), T6 (p=0,041)

- του χρόνου 1 με τις χρονικές εκτιμήσεις T3 ($p=0,012$), T4 ($p<0,001$), T5 ($p<0,001$), T6 ($p=0,051$)
- για την ομάδα Β του χρόνου 0 με τον χρόνο T5 ($p=0,066$)
- για την ομάδα Γ
 - του χρόνου 0 με τις χρονικές εκτιμήσεις T3 ($p=0,001$), T4 ($p=0,023$), T5 ($p=0,002$), T6 ($p=0,002$)
 - του χρόνου 1 με τις χρονικές εκτιμήσεις T3 ($p=0,010$), T4 ($p=0,050$), T5 ($p=0,071$), T6 ($p=0,009$)
- για την ομάδα Δ
 - του χρόνου 0 με τις χρονικές εκτιμήσεις T3 ($p=0,039$), T5 ($p=0,001$), T6 ($p=0,011$)
 - του χρόνου 5 με τις χρονικές εκτιμήσεις T1 ($p=0,016$), T3 ($p=0,026$), T4 ($p=0,4027$)

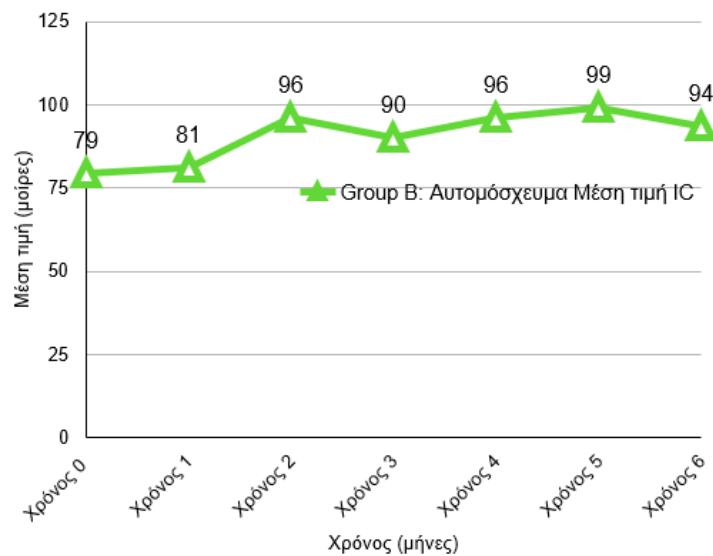
Η παραπάνω ανάλυση μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητή μέσα από την απεικόνιση της πορείας της κάθε ομάδας σε διάγραμμα σε σχέση με το χρόνο. Από την ανάλυση του Σχήματος 4.9 της ομάδας Α παρατηρείται ότι μέχρι και τον τρίτο μετεγχειρητικό μήνα η γωνία για την αρχική επαφή μεγαλώνει και από τον τρίτο μήνα και μετά περίπου σταθεροποιείται, κάτι το οποίο παρατηρείται από τη μη ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των χρόνων T3 - T4 - T5 - T6.

Σχήμα 4.9: Πορεία ομάδας Α σε σχέση με το χρόνο.

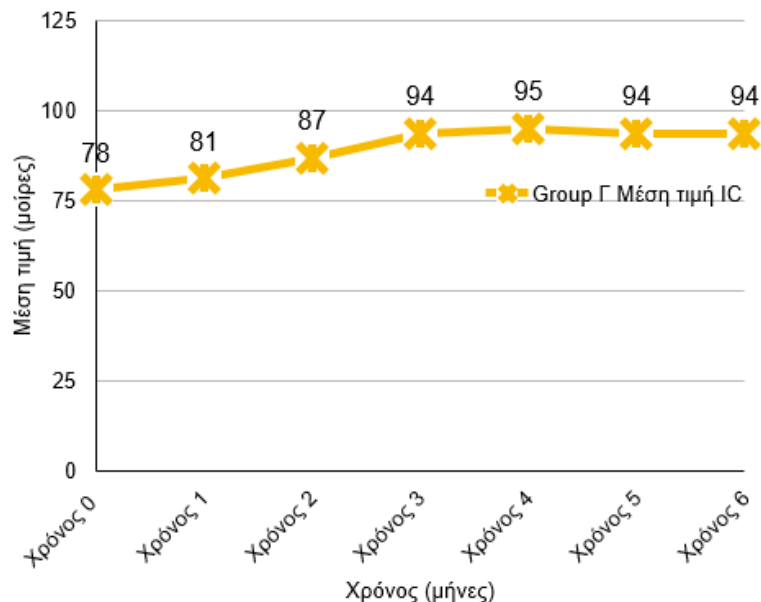


Κατόπιν, για την ομάδα Β, μέσα από το Σχήμα 4.10, παρατηρείται ότι μετά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο η γωνία, επίσης, αρχίζει να αυξάνεται μέχρι και τον χρόνο T5, όπου και παίρνει τη μέγιστη τιμή της για την ομάδα και εν συνεχεία βελτιώνεται, οπότε και δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά.

Σχήμα 4.10: Πορεία ομάδας Β σε σχέση με το χρόνο.



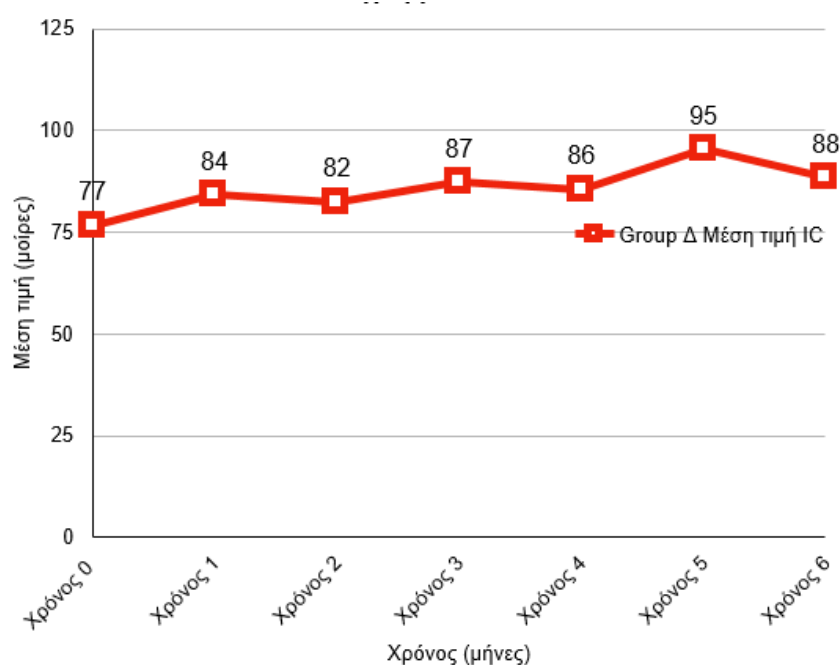
Σχήμα 4.11: Πορεία ομάδας Γ σε σχέση με το χρόνο.



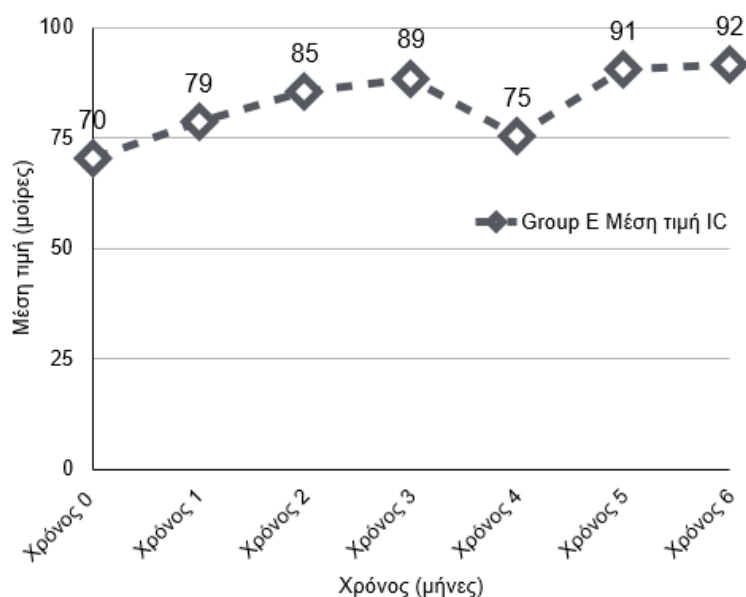
Η ανάλυση της μέσης τιμής για την ομάδα Γ παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.11. Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά από τον 3^ο μήνα (T3) και μέχρι και τη λήξη του πειράματος τον 6^ο μήνα (T6).

Ομοίως και η τέταρτη πειραματική ομάδα Δ δεν διαφοροποιείται στον χρόνο 6 με τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις T3, T4, T5 (Σχήμα 4.12).

Σχήμα 4.12: Πορεία ομάδας Δ σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 4.13: Πορεία ομάδας Ε σε σχέση με το χρόνο.

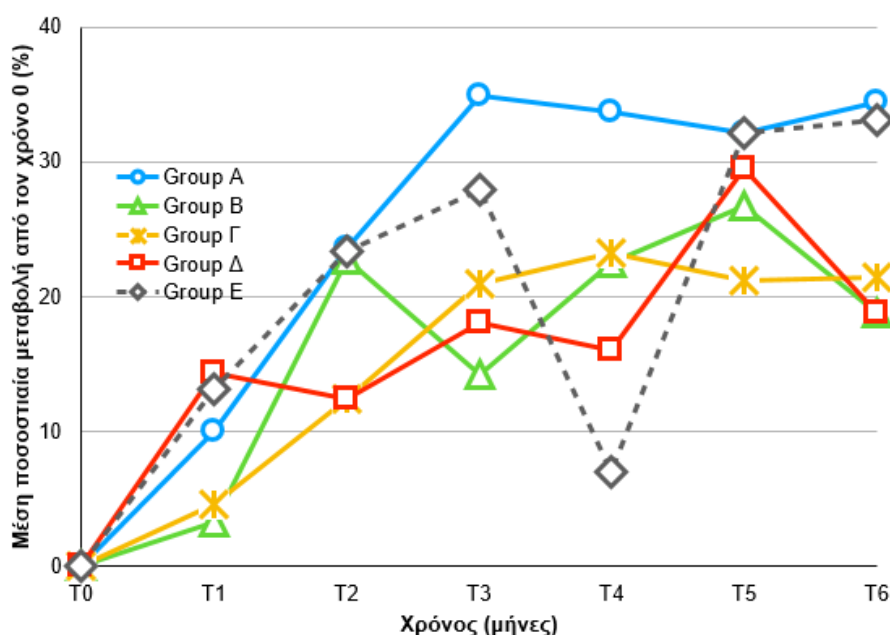


Αναφορικά με την πέμπτη πειραματική ομάδα Ε, η ανάλυση της μέσης τιμής παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.13. Διαπιστώνεται ότι αρχικώς και μέχρι τον τρίτο μήνα η

γωνία τείνει να μεγαλώνει και ακολούθως μειώνεται σημαντικά έως τον τέταρτο μήνα. Στη συνέχεια, αρχίζει πάλι να μεγαλώνει μέχρι τον πέμπτο μήνα και μετά περίπου σταθεροποιείται, κάτι το οποίο παρατηρείται από τη μη ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των χρόνων T5 - T6.

Συγκρίνοντας τη μέση τιμή, τον διάμεσο και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR) μεταξύ των 5 ομάδων για τη μέτρηση IC από το χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση, με το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα και το Kruskal-Wallis test, διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από το χρόνο 0 σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις (χρόνος 1 ($p=0,499$), χρόνος 2 ($p=0,597$), χρόνος 3 ($p=0,362$), χρόνος 4 ($p=0,221$), χρόνος 5 ($p=0,814$) και χρόνου 6 ($p=0,548$)) (Σχήμα 4.14).

Σχήμα 4.14: Σύγκριση για τη μέτρηση IC από το χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση.



Τέλος το μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of covariance) θα χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση της απόλυτης μεταβολής της IC από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση, ανάμεσα στις ομάδες, προσαρμόζοντας παράλληλα και την τιμή του δείκτη στον χρόνο 0, έτσι ώστε να υπάρχει έλεγχος της επίδρασης της στην σύγκριση των ομάδων (Παράρτημα IIB). Γίνεται αντιληπτό ότι κατά την πρώτη μετεγχειρητική χρονική στιγμή T1 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,564$), το οποίο εξηγείται από το γεγονός ότι ακόμα δεν έχει επέλθει αναγέννηση

των νευρικών κυττάρων, που θα γεφυρώσουν το νευρικό έλλειμμα. Ομοίως, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για τους χρόνους T5 ($p=0,398$) και T6 ($p=0,085$) μεταξύ των ομάδων Α, Β, Γ, και Δ, γεγονός το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι 4 ομάδες συμπεριφέρονται με τον ίδιο τρόπο και ότι με το πειραματικό μοντέλο δύναται να επιτευχθεί η νευρική αναγέννηση. Όπως έχει ήδη σημειωθεί στη συγκεκριμένη μέτρηση, δεν μπορεί να αξιολογηθεί το αρνητικό control, καθώς λόγω της αγκύλωσης της άρθρωσης της ποδοκνημικής, δεν δύναται να ληφθούν αξιόπιστα αποτελέσματα.

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις ανέδειξαν διαφορά

- για τον χρόνο 2 ανάμεσα στις ομάδες Β και Δ ($p=0,026$)
- για τον χρόνο 3 ανάμεσα στις ομάδες Α και Δ ($p=0,006$)
- για τον χρόνο 4
 - ανάμεσα στην Ε και τις ομάδες Α ($p=0,008$), Β ($p=0,045$), Γ ($p=0,033$)
 - και ανάμεσα στην Α και Δ ($p=0,008$)

4.2.2 Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη Opposite Toe Off (OTO) διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες

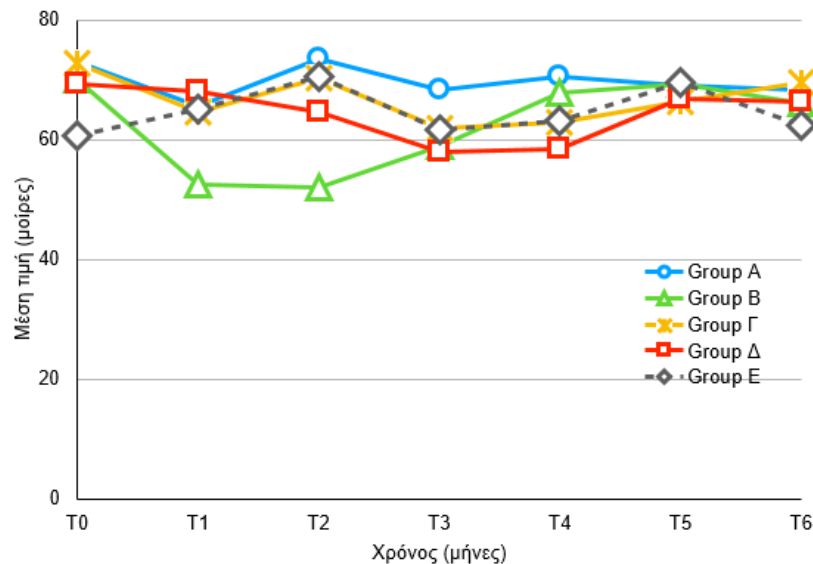
Η επόμενη χρονική στιγμή της στατικής φάσης της βάρδισης τελείται όταν το αντίθετο υγιές σκέλος αφήνει το έδαφος (Opposite Toe Off, OTO). Στη φάση αυτή αρχίζει και η πλήρης φόρτιση του πάσχοντος σκέλους. Με τη βοήθεια του υπολογιστικού προγράμματος SPSS, εφαρμόζοντας το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες, γίνεται έλεγχος της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στις ομάδες και τον χρόνο για την μεταβλητή OTO, δηλαδή αν η μεταβλητή OTO μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες. Προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση $\{F(24,390)=1,78, p=0,014\}$ άρα η μεταβλητή OTO μεταβάλλεται διαχρονικά με διαφορετικό τρόπο ανάμεσα στις ομάδες (Σχήμα 4.15).

Η ομάδα Ε, στην οποία είχε πραγματοποιηθεί νευρότμηση, θα εξαιρεθεί και πάλι λόγω της αγκύλωσης της ποδοκνημικής.

Οι πειραματικές ομάδες συγκρίθηκαν μεταξύ τους για κάθε ένα χρόνο ξεχωριστά με το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα. Οι ομάδες διαφέρουν μεταξύ τους μόνο ως προς τους χρόνους T1 ($p=0,016$) και T2 ($p=0,002$), ενώ δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τους υπόλοιπους

μετεγχειρητικούς χρόνους, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 4.10. Η μέση τιμή για το χρόνο T0 στην ομάδα Α ήταν $72,95 \pm 13,46$, στην ομάδα Β $69,94 \pm 11,50$, στην ομάδα Γ $72,81 \pm 9,06$, στην ομάδα Δ $69,36 \pm 14,48$ και στην ομάδα Ε $60,66 \pm 10,44$, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων $p=0,358$.

Σχήμα 4.15: ΟΤΟ.



Πίνακας 4.11: ΟΤΟ.

		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Χρόνος 0	Group A	72,95	13,46	0,358
	Group B	69,94	11,50	
	Group Γ	72,81	9,06	
	Group Δ	69,36	14,48	
	Group Ε	60,66	10,44	
Χρόνος 1	Group A	65,64	11,73	0,016
	Group B	52,46	12,99	
	Group Γ	64,62	9,67	
	Group Δ	68,00	11,07	
	Group Ε	65,22	15,66	
Χρόνος 2	Group A	73,39	11,76	0,002
	Group B	52,06	15,79	
	Group Γ	70,36	9,70	
	Group Δ	64,62	13,22	
	Group Ε	70,59	17,77	

Χρόνος 3	Group A	68,20	13,69	0,205
	Group B	59,00	12,72	
	Group Γ	61,78	15,51	
	Group Δ	57,92	10,16	
	Group E	61,69	18,18	
Χρόνος 4	Group A	70,42	14,96	0,147
	Group B	67,77	13,59	
	Group Γ	62,95	15,78	
	Group Δ	58,35	13,97	
	Group E	63,24	17,64	
Χρόνος 5	Group A	69,14	12,82	0,952
	Group B	69,22	14,68	
	Group Γ	66,44	12,02	
	Group Δ	66,92	11,97	
	Group E	69,47	13,10	
Χρόνος 6	Group A	68,31	15,24	0,821
	Group B	65,99	12,62	
	Group Γ	69,65	10,84	
	Group Δ	66,23	13,83	
	Group E	62,43	10,05	

Προκειμένου να εξεταστεί εάν ο δείκτης ΟΤΟ αποτελεί αξιόπιστο στοιχείο ως προς την ανάλυση της κινηματικής της βάδισης συγκρίθηκε η μεταβολή της τιμής διαχρονικά από τον χρόνο 0 για κάθε ομάδα ξεχωριστά (Πίνακας 4.12 – 4.13).

Πίνακας 4.12: Μεταβολή της τιμής διαχρονικά από τον χρόνο 0 για τις ομάδες Α-Γ.

	Group A		Group B		Group Γ	
	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA
Χρόνος 0	72,95	13,46	69,94	11,50	72,81	9,06
Χρόνος 1	65,64	11,73	52,46	12,99	64,62	9,67
Χρόνος 2	73,39	11,76	52,06	15,79	70,36	9,70
Χρόνος 3	68,20	13,69	59,00	12,72	61,78	15,51
Χρόνος 4	70,42	14,96	67,77	13,59	62,95	15,78
Χρόνος 5	69,14	12,82	69,22	14,68	66,44	12,02
Χρόνος 6	68,31	15,24	65,99	12,62	69,65	10,84
p-value	0,623		0,124		0,315	

Πίνακας 4.13: Μεταβολή της τιμής διαχρονικά από τον χρόνο 0 για τις ομάδες Δ-Ε.

	Group Δ		Group E	
	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA
Χρόνος 0	69,36	14,48	60,66	10,44
Χρόνος 1	68,00	11,07	65,22	15,66
Χρόνος 2	64,62	13,22	70,59	17,77
Χρόνος 3	57,92	10,16	61,69	18,18
Χρόνος 4	58,35	13,97	63,24	17,64
Χρόνος 5	66,92	11,97	69,47	13,10
Χρόνος 6	66,23	13,83	62,43	10,05
p-value	0,278		0,587	

Από τις αναλύσεις προκύπτει ότι ο δείκτης ΟΤΟ δεν μεταβλήθηκε κατά τη διάρκεια της εξέλιξης του πειράματος, καθώς δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων από το χρόνο μηδέν σε σχέση με τους άλλους χρόνους (Παράρτημα ΙΙΙ).

4.2.3 Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη Mid-Stance (MDST) διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες

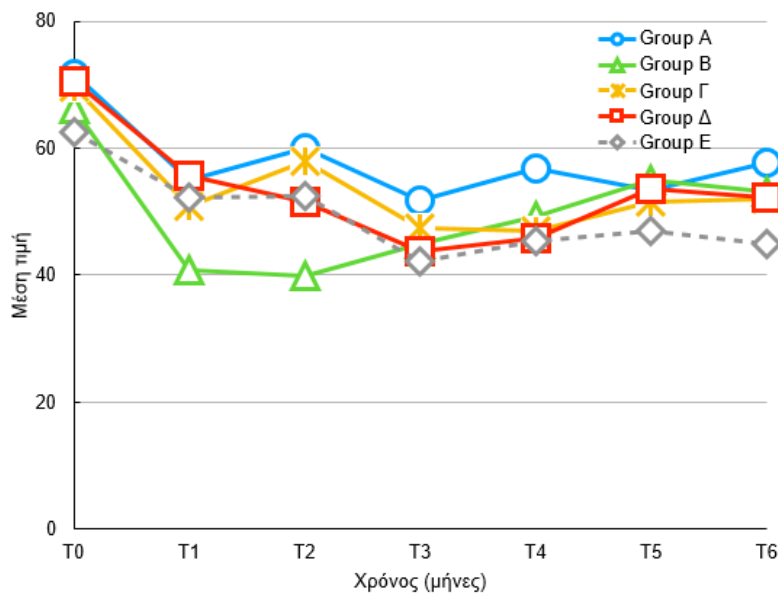
Η φάση κατά την οποία ο επίμυς στηρίζει όλο το βάρος του στο πάσχον σκέλος αποτελεί ίσως τον πρώτο αξιόπιστο δείκτη της αποκατάστασης της βλάβης του ισχιακού νεύρου από την ανάλυση της κινηματικής της βάδισης. Κατά τη χρονική αυτή στιγμή το αντίθετο υγιές σκέλος περνά ακριβώς από το ίδιο στεφανιαίο επίπεδο με το πάσχον, το οποίο και φορτίζεται με το μέγιστο δυνατό φορτίο. Προεγχειρητικά ο μέσος όρος της μετρήσιμης γωνίας στα πειραματόζωα της κάθε ομάδας δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,558$) (Πίνακας 4.14).

Πίνακας 4.14: Μέση τιμή MDST.

		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Χρόνος 0	Group A	71,58	12,85	0,558
	Group B	66,26	11,93	
	Group Γ	69,72	11,50	
	Group Δ	70,51	11,88	
	Group E	62,64	10,65	
Χρόνος 1	Group A	54,95	8,89	0,001
	Group B	40,71	5,08	
	Group Γ	50,96	10,30	
	Group Δ	55,58	9,54	
	Group E	52,21	2,96	
Χρόνος 2	Group A	59,91	9,29	<0,001
	Group B	39,97	5,72	
	Group Γ	57,88	8,18	
	Group Δ	51,50	11,12	
	Group E	52,42	6,92	
Χρόνος 3	Group A	51,73	11,05	0,180
	Group B	44,84	4,58	
	Group Γ	47,54	10,66	
	Group Δ	43,76	7,75	
	Group E	42,12	9,60	
Χρόνος 4	Group A	56,70	13,89	0,189
	Group B	49,15	8,59	
	Group Γ	47,06	12,49	
	Group Δ	45,90	10,85	
	Group E	45,26	12,78	
Χρόνος 5	Group A	53,48	8,63	0,472
	Group B	54,90	4,44	
	Group Γ	51,57	7,67	
	Group Δ	53,60	10,67	
	Group E	46,96	3,73	
Χρόνος 6	Group A	57,67	12,50	0,241
	Group B	53,21	11,40	
	Group Γ	52,03	8,37	
	Group Δ	52,35	11,94	
	Group E	44,93	9,61	

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελεγχθεί η αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για τη μεταβλητή MDST, δηλαδή αν η μεταβλητή MDST μεταβλήθηκε με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες. Παρατηρήθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση $\{F(24,390)=2,14, p=0,002\}$ άρα η μεταβλητή MDST μεταβάλλεται διαχρονικά με διαφορετικό τρόπο ανάμεσα στις ομάδες (Σχήμα 4.16).

Σχήμα 4.16: Mid stance (MDST).



Αναλύοντας τις διάφορες χρονικές στιγμές της μέτρησης παρατηρήθηκε ότι άμεσα μετεγχειρητικά η γωνία για τη μεταβλητή MDST για όλες τις ομάδες μειώθηκε σημαντικά. Η ομάδα A, στην οποία πραγματοποιήθηκε τελικοτελική νευρορραφή, από τον 3ο μήνα παρουσίασε αύξηση και πάλι της γωνίας. Ομοίως συμπεριφέρθηκε και η ομάδα του αυτομοσχεύματος (ομάδα B), στην οποία, για τους χρόνους T1 και T2 παρατηρήθηκε μεγάλη μείωση της γωνίας, εντούτοις από το χρόνο T3 και μετά άρχισε να βελτιώνεται. Πιο αναλυτικά, για το χρόνο T1 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας B και της ομάδας A ($p=0,002$), της ομάδας Γ ($p=0,053$), της ομάδας Δ ($p<0,001$) και της ομάδας E ($p=0,001$). Επίσης, για τον χρόνο T2 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα B και τις ομάδες A ($p<0,001$), Γ ($p<0,001$), Δ ($p=0,015$) και E ($p=0,059$). Στις υπόλοιπες χρονικές στιγμές του πειράματος δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη γωνία κατά τη φάση MDST ανάμεσα στις ομάδες. Συμπεραίνεται, συνεπώς, ότι και οι πειραματικές ομάδες Γ και Δ συμπεριφέρονται ομοίως ως προς τις ομάδες A και B του πειράματος. Να διευκρινιστεί και πάλι ότι η ομάδα E (νευρότμηση) δεν ελήφθη υπόψιν λόγω της αγκύλωσης της ποδοκνημικής.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις, που ακολούθησαν, κατέληξαν στο γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες θετικού control (A & B) και στις ομάδες του πειράματος (Γ & Δ). Δεν παρατηρείται, επίσης,

στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Γ με τον 3-κάναλο αγωγό και την ομάδα Δ, στην οποία χρησιμοποιήθηκε ο ίδιος αγωγός, εμπλουτισμένος με κύτταρα Schwann.

Στις επιμέρους αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα και η δοκιμασία ελέγχου Kruskal-Wallis test για τη μελέτη της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε σχέση με τους υπόλοιπους χρόνους. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of covariance) για τη σύγκριση της απόλυτης μεταβολής MDST από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση ανάμεσα στις ομάδες, προσαρμόζοντας παράλληλα και την τιμή του δείκτη στον χρόνο 0, έτσι ώστε να υπάρχει έλεγχος της επίδρασης της στη σύγκριση των ομάδων (Παράρτημα IV).

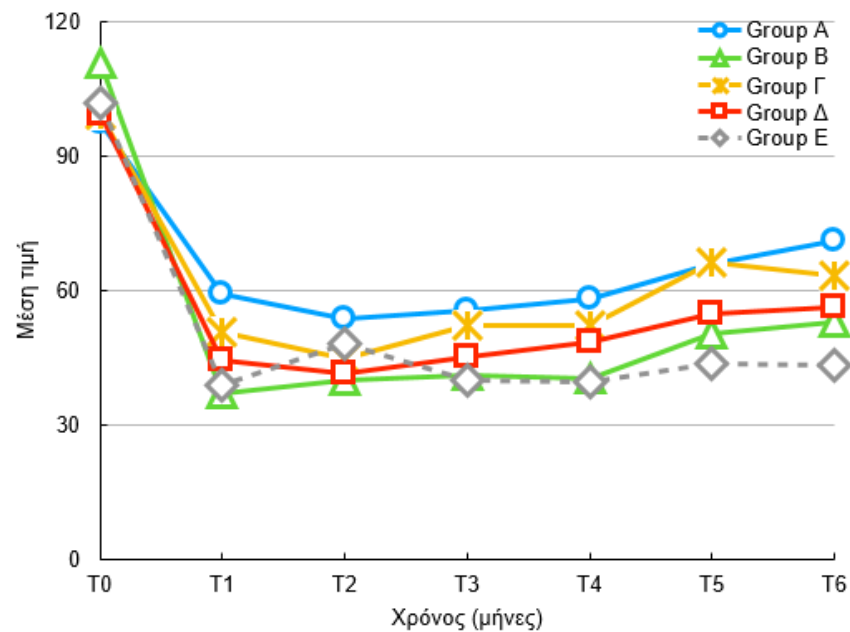
4.2.4 Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη toe off (TO) διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες

Στην πορεία κατά την ανάλυση της κινηματικής της βάρδισης των επίμυων ακολουθεί η φάση της εναιώρησης, η οποία αποτελείται από τη στιγμή όπου το αναδυόμενο κάτω άκρο εγκαταλείπει το έδαφος (Toe Off, TO) και τη στιγμή όπου το σκέλος περνά από το ίδιο μετωπιαίο επίπεδο με το αντίθετο σκέλος (Mid swing, MDSW). Χρησιμοποιήθηκε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες προς έλεγχο της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στις διάφορες τεχνικές αποκατάστασης του ισχιακού νεύρου του επίμυος και του παράγοντα χρόνου για τη μεταβλητή TO, δηλαδή αν η μεταβλητή TO μεταβλήθηκε με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες. Από την ανάλυση διαπιστώθηκε σημαντική αλληλεπίδραση $\{F(24,348)=2,72, p<0,001\}$, άρα η μεταβλητή TO μεταβάλλεται διαχρονικά με διαφορετικό τρόπο ανάμεσα στις ομάδες.

Κατά τη χρονική στιγμή T0 προεγχειρητικά (χρόνος T0) ο μέσος όρος της μετρούμενης γωνίας θ εκτιμήθηκε για την ομάδα A $97,18\pm 11,14$, για την ομάδα B $110,77\pm 10,79$, για την ομάδα Γ $99,19\pm 10,53$, την ομάδα Δ $99,28\pm 15,31$ και την ομάδα E $101,78\pm 10,03$ συνεπώς δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ($p=0,103$). Άμεσα μετεγχειρητικώς κατά τον χρόνο T1, παρατηρήθηκε μείωση της μετρούμενης γωνίας για όλες τις ομάδες. Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα A με τις ομάδες B ($p<0,001$), Δ ($p=0,007$), E

($p=0,028$). Συμπερασματικά, η ομάδα Α συμπεριφέρεται καλύτερα σε σχέση με τις άλλες ομάδες, ενώ η ομάδα Β (αυτομόσχευμα), Γ (3-κάναλος αγωγός) και Δ (3-κάναλος αγωγός + Schwann) συμπεριφέρθηκαν παρόμοια και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (Σχήμα 4.17) (Πίνακας 4.15).

Σχήμα 4.17: Toe Off (TO).



Πίνακας 4.15: Μέσες τιμές Toe Off (TO).

		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Χρόνος 0	Group A	97,18	11,14	0,103
	Group B	110,77	10,79	
	Group Γ	99,19	10,53	
	Group Δ	99,28	15,31	
	Group E	101,78	10,03	
Χρόνος 1	Group A	59,37	18,06	<0,001
	Group B	36,87	4,71	
	Group Γ	50,78	12,62	
	Group Δ	44,47	11,35	
	Group E	38,98	9,05	
Χρόνος 2	Group A	53,58	16,29	0,083
	Group B	39,79	10,99	
	Group Γ	44,95	10,04	
	Group Δ	41,47	6,20	

	Group E	47,94	10,03	
Χρόνος 3	Group A	55,42	14,75	0,006
	Group B	40,92	8,07	
	Group Γ	52,07	11,07	
	Group Δ	44,98	10,40	
	Group E	39,81	15,01	
Χρόνος 4	Group A	58,05	17,39	0,008
	Group B	40,23	4,97	
	Group Γ	52,15	11,16	
	Group Δ	48,57	13,82	
	Group E	39,54	13,11	
Χρόνος 5	Group A	65,85	17,44	0,002
	Group B	50,16	9,78	
	Group Γ	66,40	10,90	
	Group Δ	54,94	10,58	
	Group E	43,75	13,22	
Χρόνος 6	Group A	71,08	21,10	0,002
	Group B	52,89	8,78	
	Group Γ	63,38	12,84	
	Group Δ	56,13	11,18	
	Group E	43,31	18,11	

Κατά τον δεύτερο μήνα της μετεγχειρητικής παρακολούθησης των επίμυων δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Οι επόμενες χρονικές στιγμές παρακολούθησης καταγραφής και αξιολόγησης των πειραματοζώων έδειξαν ότι η ομάδα Α συμπεριφέρθηκε καλύτερα από τις υπόλοιπες ομάδες, βελτιώνοντας τη μέση τιμή της γωνίας για τη χρονική στιγμή Toe off από τον χρόνο T4 ($58,055 \pm 17,39$), T5 ($65,85 \pm 17,44$), μέχρι και τον χρόνο T6 ($71,08 \pm 21,10$), οπότε και παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη μετεγχειρητική τιμή της γωνίας σε σύγκριση με όλες τις υπόλοιπες ομάδες.

Η σύγκριση μεταξύ των υπολοίπων ομάδων ως προς τη μέση τιμή για την κάθε ομάδα δεν ανέδειξε αξιοσημείωτες διαφορές. Πιο συγκεκριμένα, οι ομάδες Β (αυτομόσχευμα) ως προς τις ομάδες Γ και Δ δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Εντούτοις, συγκρίνοντας τις απόλυτες τιμές από τις μέσες τιμές μεταξύ των ομάδων Β, Γ και Δ παρατηρήθηκε ότι οι πειραματικές ομάδες αξιολόγησης του αγωγού

συμπεριφέρονταν καλύτερα σε σχέση με το αυτομόσχευμα (ομάδα Β), με καλύτερη αυτή της ομάδας Γ, η οποία δεν είχε εμπλουτιστεί με τα κύτταρα Schwann.

Ειδικότερα εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις χρόνος 1 ($p<0,001$), χρόνος 3 ($p=0,006$), χρόνος 4 ($p=0,008$), χρόνος 5 ($p=0,002$) και χρόνος 6 ($p=0,002$).

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις ανέδειξαν διαφορά:

- για τον χρόνο 1 ανάμεσα στην Α και τις ομάδες Β ($p<0,001$), Δ ($p=0,007$), Ε ($p=0,028$)
- για τον χρόνο 3 ανάμεσα στην Α και τις ομάδες Β ($p=0,032$), Δ ($p=0,082$), Ε ($p=0,050$)
- για τον χρόνο 4 ανάμεσα στην Α και τις ομάδες Β ($p=0,015$), Ε ($p=0,085$)
- για τον χρόνο 5 ανάμεσα
 - στην Α και τις ομάδες Β ($p=0,030$), Ε ($p=0,011$)
 - στην Γ και τις ομάδες Β ($p=0,022$), Ε ($p=0,008$)
- για τον χρόνο 6 ανάμεσα στην Α και τις ομάδες Β ($p=0,030$), Δ ($p=0,025$), Ε ($p=0,004$)

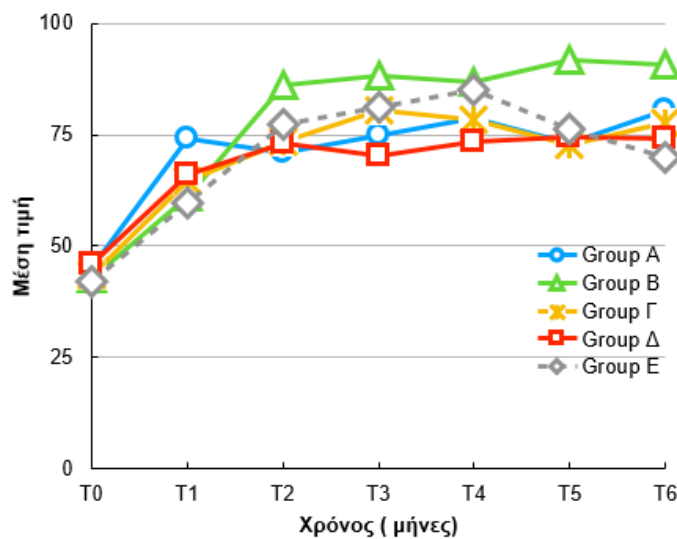
Οι περαιτέρω στατιστικές αναλύσεις για τη χρονική στιγμή Toe Off με τους αντίστοιχους πίνακες και διαγράμματα παρατίθενται στο Παράρτημα V.

4.2.5 Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη Mid Swing (MDSW) διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες

Η ανάλυση της κινηματικής της βάδισης ολοκληρώνεται με τη φάση της εναιώρησης του σκέλους. Η χρονική αυτή στιγμή ορίζεται όταν το μελετούμενο σκέλος περνάει από το ίδιο μετωπιαίο επίπεδο με το αντίθετο κάτω άκρο. Κατά τη φάση αυτή το βάρος του σώματος στηρίζεται εξολοκλήρου από το αντίθετο σκέλος, ενώ το μελετούμενο κάτω άκρο του επίμυος πραγματοποιεί κάμψη της ποδοκνημικής άρθρωσης, καθώς και της άρθρωσης του γόνατος. Κατά τη φάση αυτή ο επίμυς προετοιμάζει το σύστοιχο κάτω άκρο προκειμένου να ξεκινήσει έναν νέο κύκλο βάδισης, στον οποίο το πέλμα θα βρεθεί σε επαφή με το έδαφος. Προεγχειρητικά, η γωνία για τη φάση MDSW υπολογίστηκε για την ομάδα Α $45,11\pm 12,83$, την ομάδα Β $42,63\pm 5,90$, την ομάδα Γ $43,63\pm 9,07$, την ομάδα Δ $45,81\pm 8,66$, την ομάδα Ε $41,99\pm 4,83$ και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επίμυων των διάφορων ομάδων ($p=0,843$).

Ακολούθησε η στατιστική ανάλυση με το μικτό μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελεγχθεί η αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την χρονική στιγμή MDSW (μεταβλητή MDSW), δηλαδή αν η μεταβλητή MDSW μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες (Σχήμα 4.18).

Σχήμα 4.18: Καταγραφή της μέσης τιμής για τη φάση MDSW διαχρονικά κατά την εξέλιξη του πειράματος.



Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση $\{F (24,390)=1,24, p=0,201\}$, άρα η μεταβλητή MDSW μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο ανάμεσα στις ομάδες.

Με χρήση της ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα (One-way ANOVA) έγινε σύγκριση των 5 ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά (Πίνακας 4.16).

Πίνακας 4.16: Ανάλυση της μέσης τιμής ανά ομάδα για κάθε χρονική στιγμή της γωνίας MDSW. One-Way ANOVA για τη διερεύνηση ύπαρξης στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των διαφόρων ομάδων.

		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Χρόνος 0	Group A	45,11	12,83	0,843
	Group B	42,62	5,90	
	Group Γ	43,63	9,07	
	Group Δ	45,81	8,66	
	Group E	41,99	4,83	
Χρόνος 1	Group A	74,20	15,30	0,216
	Group B	61,01	15,15	
	Group Γ	64,50	10,64	
	Group Δ	65,92	12,03	
	Group E	59,52	14,24	
Χρόνος 2	Group A	70,90	16,10	0,260
	Group B	86,16	26,18	
	Group Γ	73,46	13,00	
	Group Δ	73,24	15,57	
	Group E	77,21	21,55	
Χρόνος 3	Group A	74,69	33,30	0,389
	Group B	88,08	33,30	
	Group Γ	80,61	25,27	
	Group Δ	70,13	17,12	
	Group E	81,26	17,99	
Χρόνος 4	Group A	78,88	26,81	0,670
	Group B	86,70	24,84	
	Group Γ	78,44	25,15	
	Group Δ	73,42	24,34	
	Group E	84,92	20,43	
Χρόνος 5	Group A	73,12	28,44	0,257
	Group B	91,71	24,85	
	Group Γ	72,66	18,58	
	Group Δ	74,63	21,22	
	Group E	76,31	13,82	
Χρόνος 6	Group A	80,41	27,17	0,358
	Group B	90,64	32,20	
	Group Γ	77,68	23,63	
	Group Δ	74,16	18,98	
	Group E	69,81	9,99	

Άμεσα μετεγχειρητικώς παρατηρήθηκε αύξηση της γωνιάς της ποδοκνημικής, παρόμοια για όλες τις ομάδες. Σε καμία χρονική στιγμή δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες και η γωνία μεταβλήθηκε παρόμοια για όλες (χρόνος 0 ($p=0,843$), χρόνος 1 ($p=0,216$), χρόνος 2 ($p=0,260$), χρόνος 3 ($p=0,389$), χρόνος 4 ($p=0,670$), χρόνος 5 ($p=0,257$), χρόνος 6 ($p=0,358$)). Όλες οι αναλύσεις, που έγιναν χρησιμοποιώντας την μέση τιμή, το διάμεσο ή το ενδοτεταρτημοριακό εύρος, δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (Παράρτημα VI).

Η σύγκριση της μέσης τιμής για κάθε ομάδα ξεχωριστά μετεγχειρητικά, ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά από τις προεγχειρητικές μετρήσεις για όλες τις ομάδες (την ομάδα Α ($p<0,001$), ομάδα Β ($p<0,001$), ομάδα Γ ($p<0,001$), ομάδα Δ ($p<0,001$) και ομάδα Ε ($p=0,005$)). Επίσης, καμία ομάδα δεν κατάφερε να πλησιάσει τις προεγχειρητικές τιμές, υποδεικνύοντας ότι η ανανεύρωση του ισχιακού νεύρου δεν ήταν πλήρης, προκειμένου να επανέλθει η προ του τραυματισμού κατάσταση (Πίνακες 4.17 – 4.18).

Πίνακας 4.17: Μέση τιμή ανά ομάδα για κάθε χρονική στιγμή και έλεγχος ύπαρξης στατιστικά σημαντικών διαφορών (Ομάδα Α-Γ).

	Group A		Group B		Group Γ	
	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA
Χρόνος 0	45,11	12,83	42,62	5,90	43,63	9,07
Χρόνος 1	74,20	15,30	61,01	15,15	64,50	10,64
Χρόνος 2	70,90	16,10	86,16	26,18	73,46	13,00
Χρόνος 3	74,69	33,30	88,08	33,30	80,61	25,27
Χρόνος 4	78,88	26,81	86,70	24,84	78,44	25,15
Χρόνος 5	73,12	28,44	91,71	24,85	72,66	18,58
Χρόνος 6	80,41	27,17	90,64	32,20	77,68	23,63
p-value	<0,001		<0,001		<0,001	

Πίνακας 4.18: Μέση τιμή ανά ομάδα για κάθε χρονική στιγμή και έλεγχος ύπαρξης στατιστικά σημαντικών διαφορών (Ομάδα Δ-Ε).

	Group Δ		Group E	
	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA
Χρόνος 0	45,81	8,66	41,99	4,83
Χρόνος 1	65,92	12,03	59,52	14,24
Χρόνος 2	73,24	15,57	77,21	21,55
Χρόνος 3	70,13	17,12	81,26	17,99
Χρόνος 4	73,42	24,34	84,92	20,43
Χρόνος 5	74,63	21,22	76,31	13,82
Χρόνος 6	74,16	18,98	69,81	9,99
p-value	<0,001		0,005	

Οι τιμές αυξήθηκαν μέχρι και τον 3^ο μήνα μετεγχειρητικά, οπότε και σταθεροποιήθηκαν. Παρά τις μη στατιστικά σημαντικές διαφορές, ωστόσο παρατηρήθηκε ότι οι πειραματικές ομάδες Γ και Δ συμπεριφέρονται παρόμοια με την ομάδα Α, ενώ οι απόλυτες τιμές για τις μέσες τιμές ήταν καλύτερες σε σχέση με την ομάδα Β του αυτομοσχεύματος. Η ομάδα Ε λόγω της αγκύλωσης δεν αξιολογήθηκε και κατέδειξε ψευδή στοιχεία ως προς τη μετρούμενη γωνία.

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις ανέδειξαν διαφορά:

- για την ομάδα Α του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις ($p < 0,05$)
- για την ομάδα Β
 - του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις ($p < 0,05$)
 - του χρόνου 1 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις ($p < 0,05$)
- για την ομάδα Γ του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις ($p < 0,001$)
- για την ομάδα Δ του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις ($p < 0,001$)
- για την ομάδα Ε
 - του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις ($p < 0,001$)
 - του χρόνου 1 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις ($p < 0,05$)

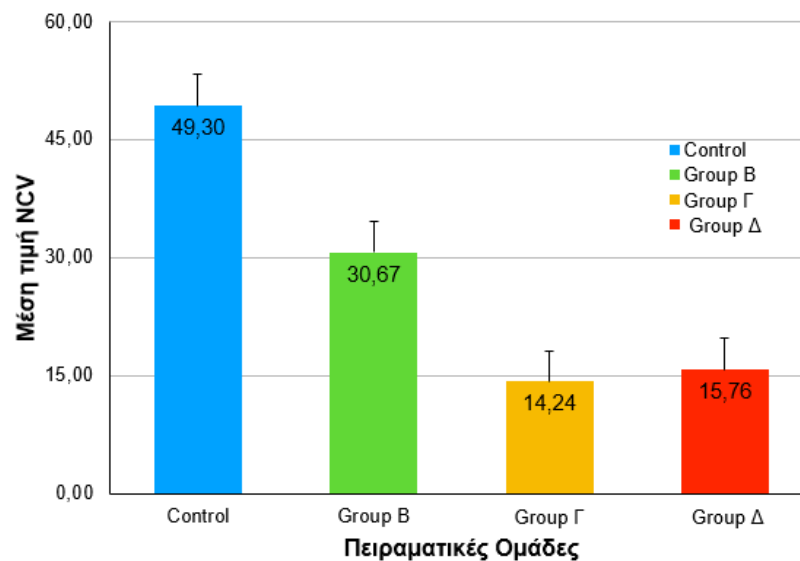
4.3 Ηλεκτρομυογραφική Ανάλυση

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.19, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την μεταβλητή NCV ($p < 0,0005$). Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Β με όλες τις υπόλοιπες ομάδες ($p < 0,0005$).

Πίνακας 4.19: NCV.

	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
Control	49,30	3,92	<0,0005
Group B : autograft	30,67	8,59	
Group Γ : 3-channel tube	14,24	3,94	
Group Δ: 3-channel tube+schwann cells	15,76	7,94	

Σχήμα 4.19: Μέση τιμή Ταχύτητας αγωγής (Nerve Conduction Velocity, NCV).



Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.20, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τη μεταβλητή P ratio CMAP ($p < 0,0005$). Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην Ομάδα Ε (neurotmesis) με όλες τις υπόλοιπες ομάδες, Ομάδα Α (end to end, $p = 0,033$), Ομάδα Β (autograft, $p = 0,012$), Ομάδα Γ (3-channel tube, $p = 0,009$), Ομάδα Δ (3-channel tube+schwann cells, $p = 0,006$), μετά όμως τη διόρθωση Bonferroni ($p = 0,005$) δεν παρουσιάστηκε διαφορά ανάμεσα σε όλες τις ομάδες.

Πίνακας 4.20: P-ratio.

		Διάμεσος	IQR	
P ratio CMAP	Ομάδα Α: end to end	0,240	0,13	0,047
	Ομάδα Β: autograft	0,449	0,56	
	Ομάδα Γ: 3-channel tube	0,400	0,95	
	Ομάδα Δ: 3-channel tube+schwann cells	0,390	0,84	
	Ομάδα Ε: neurotmesis	0,000	0,19	

4.4 Μυϊκό βάρος

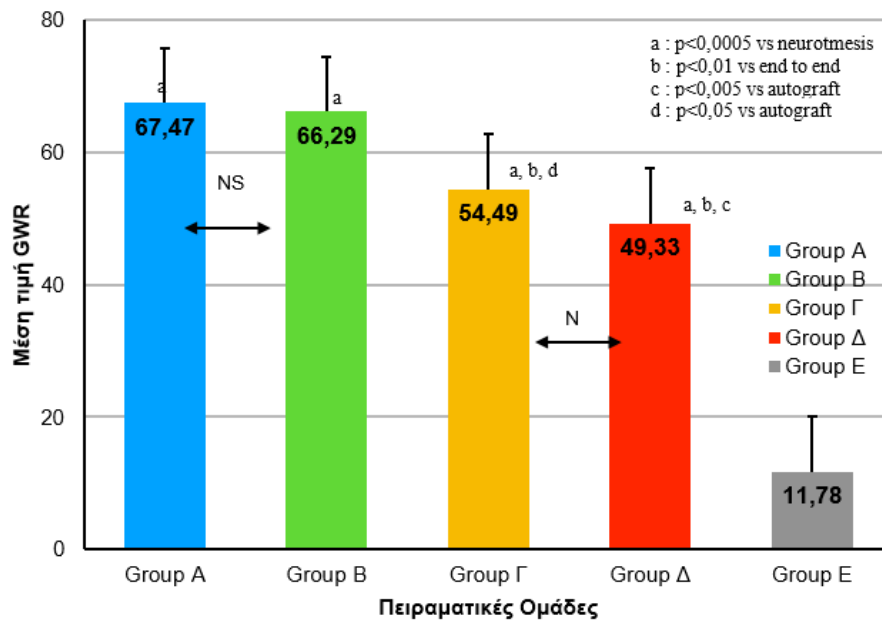
Τον έκτο μετεγχειρητικό μήνα ακολούθησε η ολοκλήρωση του πειράματος και η ευθανασία των πειραματοζώων. Οι μύες της κνήμης δέχονται νεύρωση από το κνημιαίο και κοινό περονιαίο νεύρο, που αποτελούν κλάδους του ισχιακού νεύρου. Οποιαδήποτε βλάβη του ισχιακού νεύρου έχει ως αποτέλεσμα την ατροφία των μυών της κνήμης. Η σύγκριση της μυϊκής ατροφίας, ανάμεσα στις πειραματικές ομάδες δείχνει και το βαθμό της εκάστοτε ανανέυρωσης (Patel et al., 2006; Li et al., 2017; Trumble, 1992; Tham et al., 1997)

Αμέσως μετά την ευθανασία των πειραματοζώων ο γαστροκνήμιος μυς, τόσο στην πειραματική, όσο και στην υγιή πλευρά, παρασκευάστηκαν σε όλο το μήκος του και αφαιρέθηκαν μαζί με τον καταφυτικό τένοντα. Ακολούθησε η ζύγιση των μυών με ζυγαριά ακριβείας προκειμένου να υπολογιστεί ο λόγος του γαστροκνήμιου μυός (GWR) (Evans et al., 1999; Evans et al., 2000; Yu & Bellamkonda, 2004; Scherman et al., 2004; Brown et al., 2002; Tham et al., 1997; Mohammadi et al., 2011). Ο μέσος όρος των λόγων των μυών φαίνονται στον Πίνακα 4.21 και η γραφική τους απεικόνιση στο Σχήμα 4.20.

Πίνακας 4.21: Gastrocnemius Weight Ratio (GWR). Ο λόγος βάρους του γαστροκνήμιου μυός στις πέντε ομάδες του εκφραζόμενος ως λόγος της πειραματικής ως προς την υγιή πλευρά χ 100.

Ομάδα	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
Ομάδα Α: end to end	67,47	8,22	<0.0005
Ομάδα Β: autograft	66,29	8,22	
Ομάδα Γ: 3-channel tube	54,49	7,95	
Ομάδα Δ: 3-channel tube+schwann cells	49,33	10,95	
Ομάδα Ε: neurotmesis	11,78	3,74	

Σχήμα 4.20: Gastrocnemius Weight Ratio (GWR).



Μελετώντας τα αποτελέσματα των μετρήσεων, χωρίς να προηγηθεί στατιστική ανάλυση, παρατηρήθηκε ότι η ομάδα A (Trumble, 1992; Evans et al., 1999), ακολουθούμενη πολύ κοντά και από την ομάδα B (Dellon & Dellon, 1991; Rupp et al., 2007a) είχαν τα καλύτερα αποτελέσματα. Αναμενόμενη, επίσης, ήταν η πολύ χαμηλή μέση τιμή της ομάδας E (Varejao et al., 2001b). Ελαφρώς χαμηλότερα, αλλά πολύ κοντά στη μέση τιμή και πάνω από τον μέσο όρο βρίσκονταν οι τιμές για τις ομάδες Γ (Harley et al., 2004; Evans et al., 2000) και Δ (Evans et al., 2000; Meek et al., 2001).

Αναλυτικότερα, για την ομάδα A η μέση τιμή του λόγου βάρους του γαστροκνήμιου μυός ήταν $67,47 \pm 8,22$, έχοντας τη μεγαλύτερη μέση τιμή σε σχέση με όλες τις άλλες ομάδες. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο βαθμός απονεύρωσης των μυών που νευρώνονται από τον ισχιακό νεύρο ήταν ο μικρότερος σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Από την στατιστική ανάλυση, που ακολούθησε, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες A και B, την ομάδα δηλαδή με όπου έγινε χρήση του ανεστραμμένου αυτομοσχεύματος. Ως προς τις υπόλοιπες ομάδες υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,0005$) με την ομάδα E (νευρότμηση), την ομάδα Γ (3-channel tube, $p = 0,001$) και την ομάδα Δ (3-channel tube+Schwann, $p = 0,001$).

4.5 Μορφολογική ανάλυση

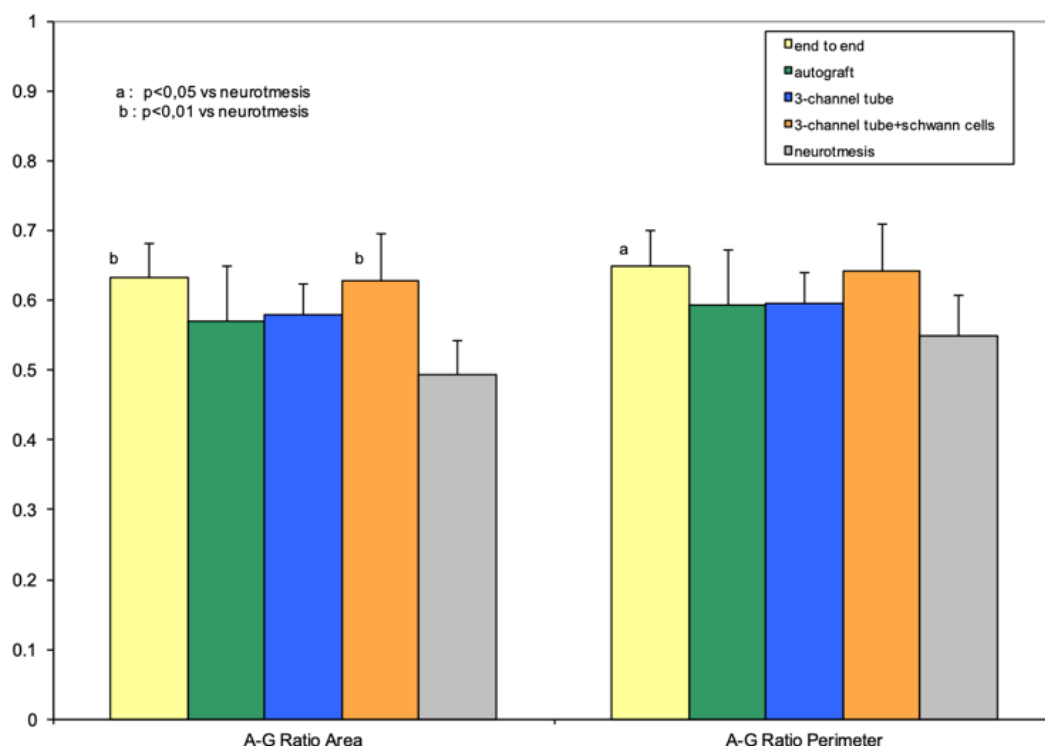
4.5.1 Έλεγχος των μεταβλητών περιοχής A-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 5 ομάδες

Μελετώντας τον Πίνακα 4.22 παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την μεταβλητή A-G Ratio Area ($p=0,001$). Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα E (neurotmesis) με τις ομάδες A (end to end) ($p=0,004$) και Δ (3-channel tube+schwann cells) ($p=0,007$). Παρατηρήθηκε, επίσης, στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την μεταβλητή A-G Ratio Perimeter ($p=0,007$). Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα E (neurotmesis) με την ομάδα A (end to end) ($p=0,052$)

Πίνακας 4.22: Έλεγχος των μεταβλητών περιοχής A-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 5 ομάδες.

	Ομάδα	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
A-G Ratio Area	end to end	0,632	0,043	0,001
	autograft	0,569	0,079	
	3-channel tube	0,579	0,048	
	3-channel tube+schwann cells	0,629	0,066	
	neurotmesis	0,493	0,049	
A-G Ratio Perimeter	end to end	0,649	0,048	0,007
	autograft	0,592	0,078	
	3-channel tube	0,595	0,045	
	3-channel tube+schwann cells	0,642	0,06	
	neurotmesis	0,548	0,063	

Σχήμα 4.21: Έλεγχος των μεταβλητών περιοχής A-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 5 ομάδες.



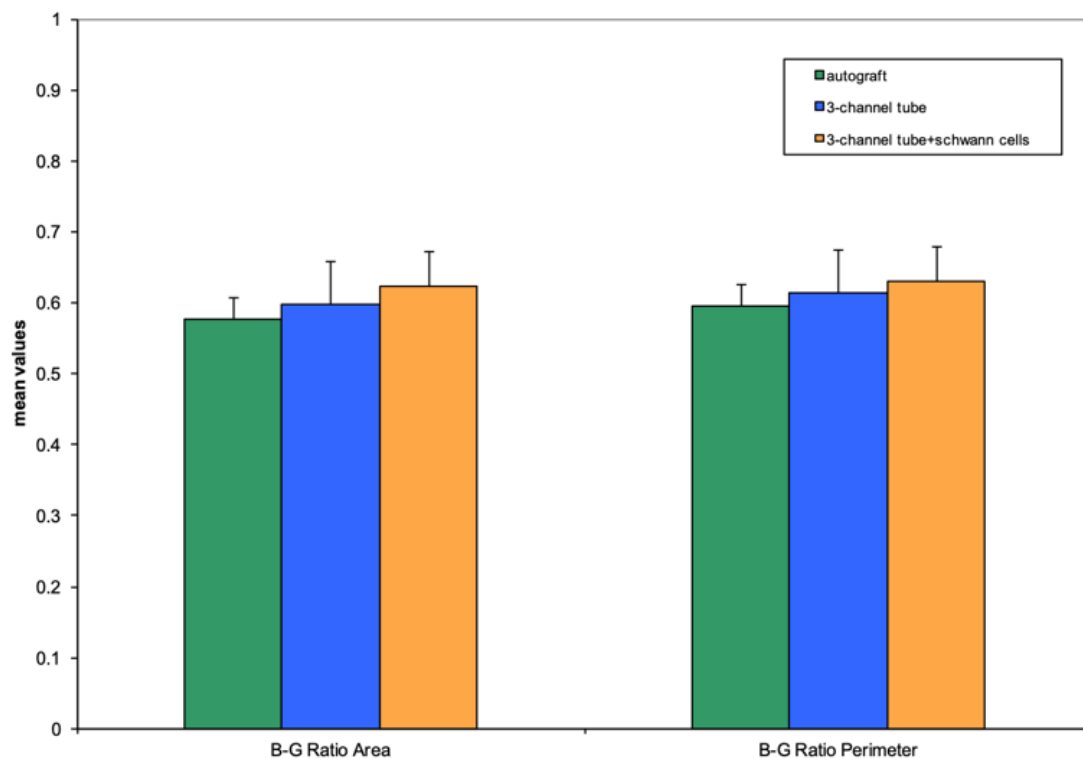
4.5.2 Έλεγχος των μεταβλητών B-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 3 ομάδες

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.23, διαπιστώθηκε μη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την μεταβλητή B-G Ratio Area ($p=0,110$). Διαπιστώθηκε, επίσης, μη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την μεταβλητή B-G Ratio Perimeter ($p=0,306$).

Πίνακας 4.23: Έλεγχος των μεταβλητών B-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 3 ομάδες.

		Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
B-G Ratio Area	autograft	0,577	0,028	0,11
	3-channel tube	0,597	0,063	
	3-channel tube+schwann cells	0,623	0,046	
B-G Ratio Perimeter	autograft	0,596	0,028	0,306
	3-channel tube	0,614	0,067	
	3-channel tube+schwann cells	0,63	0,046	

Σχήμα 4.22: Έλεγχος των μεταβλητών B-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 3 ομάδες.



4.5.3 Έλεγχος των μεταβλητών G-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 4 ομάδες

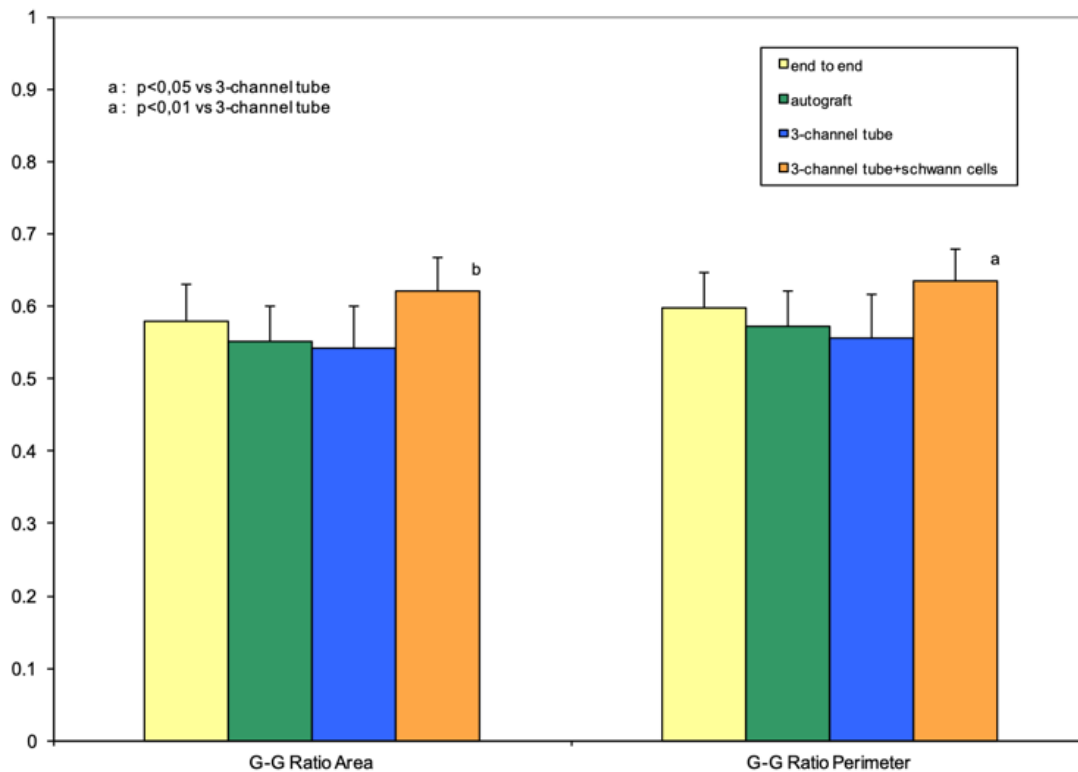
Στον Πίνακα 4.24 διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την μεταβλητή G-G Ratio Area ($p=0,012$). Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Γ (3-channel tube) με την ομάδα Δ (3-channel tube+schwann cells) ($p=0,007$). Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Α (end to end) με τις ομάδες Β (autograft) ($p=1,000$), Γ (3-channel tube) ($p=0,360$), Δ (3-channel tube+Schwann cells) ($p=0,66$) και ανάμεσα στην ομάδα Β (autograft) με τις ομάδες Γ (3-channel tube) ($p=1,000$) και Δ (3-channel tube+schwann cells) ($p=0,070$). Διαπιστώθηκε, επίσης, στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την μεταβλητή G-G Ratio Perimeter ($p=0,030$). Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Γ (3-channel tube) με την ομάδα Δ (3-channel tube+schwann cells) ($p=0,030$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Α (end to end) με τις ομάδες Β (autograft) ($p=1,000$), Γ (3-channel

tube) ($p=0,429$), Δ (3-channel tube+schwann cells) ($p=0,995$) και ανάμεσα στην ομάδα B (autograft) με τις ομάδες Γ (3-channel tube) ($p=1,000$) και Δ (3-channel tube+schwann cells) ($p=0,193$).

Πίνακας 4.24: Έλεγχος των μεταβλητών G-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 4 ομάδες.

		Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
G-G Ratio Area	end to end	0,58	0,05	0,012
	autograft	0,552	0,044	
	3-channel tube	0,541	0,064	
	3-channel tube+schwann cells	0,621	0,046	
G-G Ratio Perimeter	end to end	0,597	0,049	0,03
	autograft	0,573	0,047	
	3-channel tube	0,557	0,071	
	3-channel tube+schwann cells	0,634	0,043	

Σχήμα 4.23: Έλεγχος των μεταβλητών G-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στις 4 ομάδες.



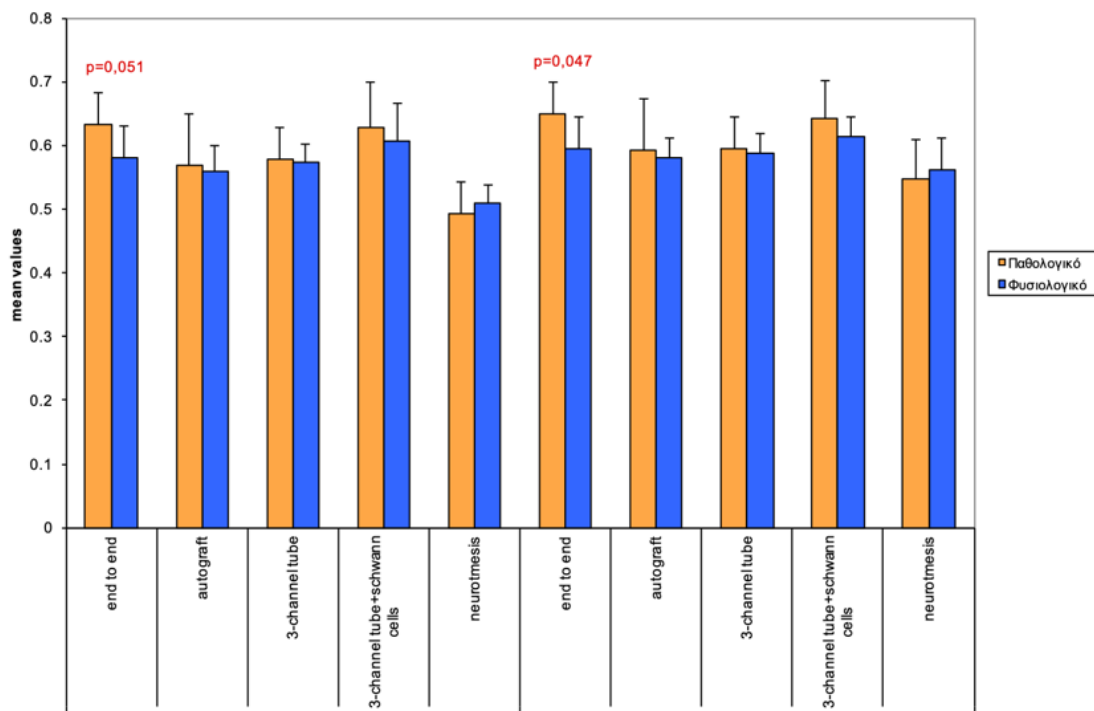
4.5.4 Έλεγχος των μεταβλητών A-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 5 ομάδες

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.25, υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στο παθολογικό και φυσιολογικό πόδι μόνο για την επέμβαση στην ομάδα A (end to end) για την μεταβλητή A-G Ratio Area ($p=0,051$) και A-G Ratio Perimeter ($p=0,047$).

Πίνακας 4.25: Έλεγχος των μεταβλητών A-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 5 ομάδες.

		Παθολογικό		Φυσιολογικό		p-value
		Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA	
A-G Ratio Area	end to end	0,632	0,043	0,58	0,049	0,051
	autograft	0,569	0,079	0,56	0,042	0,754
	3-channel tube	0,579	0,048	0,573	0,032	0,818
	3-channel tube+schwann cells	0,629	0,066	0,606	0,056	0,543
	neurotmesis	0,493	0,049	0,509	0,033	0,663
A-G Ratio Perimeter	end to end	0,649	0,048	0,594	0,044	0,047
	autograft	0,592	0,078	0,581	0,033	0,686
	3-channel tube	0,595	0,045	0,588	0,028	0,772
	3-channel tube+schwann cells	0,642	0,06	0,615	0,054	0,427
	neurotmesis	0,548	0,063	0,561	0,029	0,721

Σχήμα 4.24: Έλεγχος των μεταβλητών A-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 5 ομάδες.



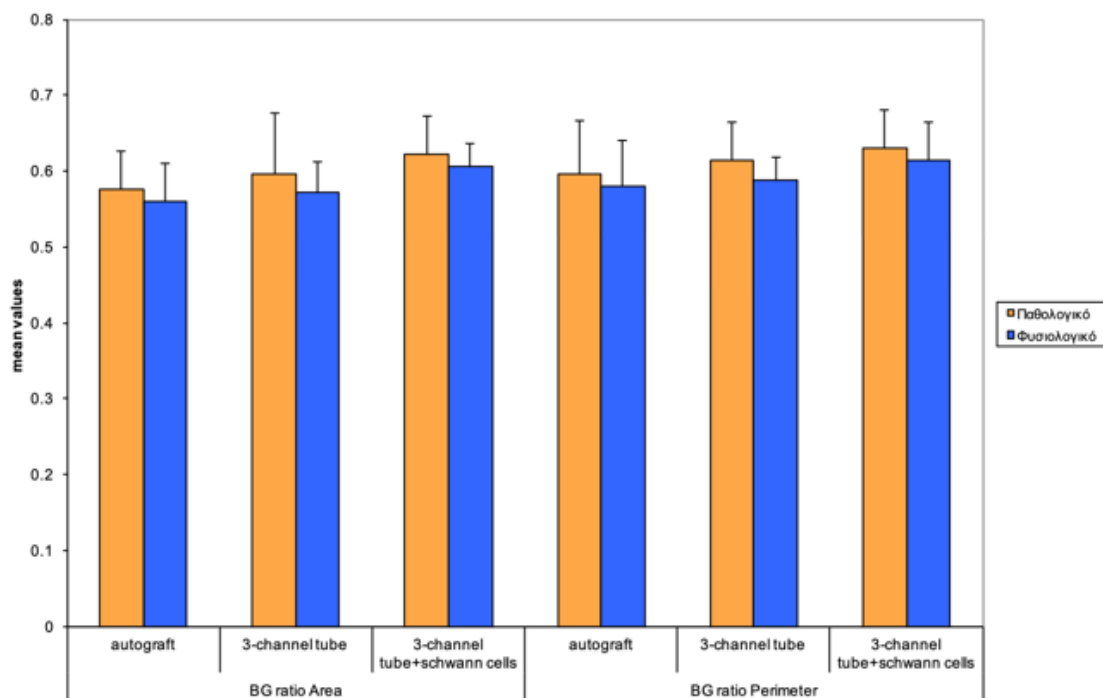
4.5.5 Έλεγχος των μεταβλητών B-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 3 ομάδες

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.26, δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα στο παθολογικό και φυσιολογικό πόδι για όλες τις επεμβάσεις για τις μεταβλητές B-G Ratio Area και B-G Ratio Perimeter. Σημειώνεται ότι στην ομάδα E (neurotmesis) δεν υπάρχει σημείο B καθότι δεν υφίσταται ανάλογο σημείο.

Πίνακας 4.26: Έλεγχος των μεταβλητών B-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 3 ομάδες.

		Παθολογικό		Φυσιολογικό		p-value
		Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA	
B-G Ratio Area	autograft	0,577	0,028	0,56	0,042	0,301
	3-channel tube	0,597	0,063	0,573	0,032	0,476
	3-channel tube+schwann cells	0,623	0,046	0,606	0,056	0,552
B-G Ratio Perimeter	autograft	0,596	0,028	0,581	0,033	0,287
	3-channel tube	0,614	0,067	0,588	0,028	0,464
	3-channel tube+schwann cells	0,63	0,046	0,615	0,054	0,6

Σχήμα 4.25: Έλεγχος των μεταβλητών B-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 3 ομάδες.



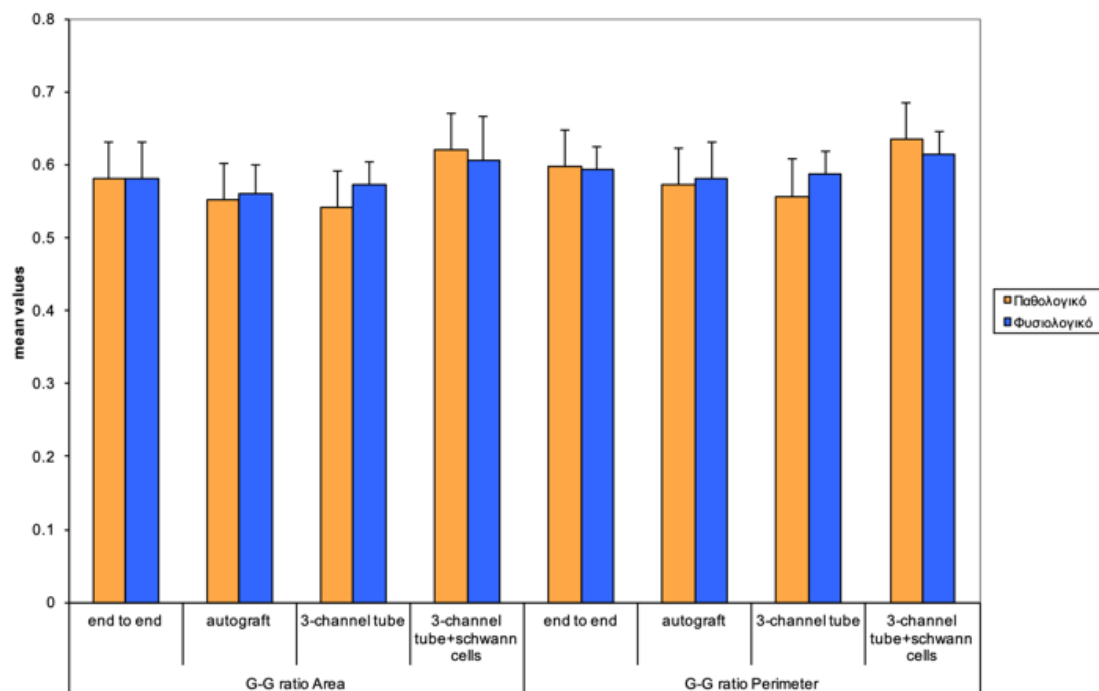
4.5.6 Έλεγχος των μεταβλητών G-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 4 ομάδες

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.27, διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στο παθολογικό και φυσιολογικό πόδι για όλες τις επεμβάσεις για τις μεταβλητές G-G Ratio Area και G-G Ratio Perimeter. Η ομάδα E (neurotmesis) με τη νευρότμηση δεν μπόρεσε να αξιολογηθεί, καθότι στην θέση του νεύρου υπάρχει μόνον ουλώδης ιστός.

Πίνακας 4.27: Έλεγχος των μεταβλητών G-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 4 ομάδες.

		Παθολογικό		Φυσιολογικό		p-value
		Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA	
G-G Ratio Area	end to end	0,58	0,05	0,58	0,049	1
	autograft	0,552	0,044	0,56	0,042	0,682
	3-channel tube	0,541	0,064	0,573	0,032	0,352
	3-channel tube+schwann cells	0,621	0,046	0,606	0,056	0,6
G-G Ratio Perimeter	end to end	0,597	0,049	0,594	0,044	0,913
	autograft	0,573	0,047	0,581	0,033	0,665
	3-channel tube	0,557	0,071	0,588	0,028	0,41
	3-channel tube+schwann cells	0,634	0,043	0,615	0,054	0,474

Σχήμα 4.26: Έλεγχος των μεταβλητών G-G Ratio Area και Perimeter ανάμεσα στο παθολογικό και το φυσιολογικό πόδι στις 4 ομάδες.



4.5.7 Έλεγχος του αριθμού των νευραξόνων ανάμεσα στις 5 ομάδες – παραμετρική ανάλυση

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.28, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις μεταβλητές A-AXONS ($p<0,001$) και B-AXONS ($p<0,001$), ενώ δεν υφίσταται στατιστικά σημαντική διαφορά για τις μεταβλητές C-AXONS ($p=0,815$) και D-AXONS ($p=0,211$). Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρήθηκε για την μεταβλητή A-AXONS στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Α (end to end) με τις ομάδες Γ (3-channel tube) ($p<0,001$), Δ (3-channel tube+schwann cells) ($p<0,001$) και Ε (neurotmesis) ($p=0,018$) και την ομάδα Β (autograft) με τις ομάδες Γ (3-channel tube) ($p=0,002$), Δ (3-channel tube+schwann cells) ($p<0,001$) και Ε (neurotmesis) ($p=0,033$). Για την μεταβλητή B-AXONS παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Β (autograft) με τις ομάδες Γ (3-channel tube) ($p<0,001$) και Δ (3-channel tube+schwann cells) ($p<0,001$).

Πίνακας 4.28: Έλεγχος του αριθμού των νευραξόνων ανάμεσα στις 5 ομάδες – παραμετρική ανάλυση.

		Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
A-AXONS	end to end	17144,4444	5907,05681	<0.001
	autograft	17407,4074	6175,02874	
	3-channel tube	31798,6111	9893,88101	
	3-channel tube+schwann cells	37194,4444	10414,36271	
	neurotmesis	34388,8889	4191,03983	
B-AXONS	end to end			<0.001
	autograft	22491,6667	5504,27023	
	3-channel tube	40927,7778	7081,71974	
	3-channel tube+schwann cells	37299,3827	7206,52377	
	neurotmesis			
C-AXONS	end to end	20013,8889	8305,01502	0,815
	autograft	19438,8889	6441,60751	
	3-channel tube	21387,8968	8261,23092	
	3-channel tube+schwann cells	23264,9573	13728,82648	
	neurotmesis			

D-AXONS	end to end	13916,6667	775,79111	0,211
	autograft	11694,4444	2560,44888	
	3-channel tube	13680,5556	1028,71579	
	3-channel tube+schwann cells	15152,7778	1872,68375	
	neurotmesis	12111,1111	3275,894	

Πίνακας 4.29: Έλεγχος των νευραξόνων ανάμεσα στις 5 ομάδες – μη παραμετρική ανάλυση.

		Διάμεσος	IQR	p-value
A-AXONS	end to end	17666,6667	8000	<0.001
	autograft	17333,3333	12625	
	3-channel tube	32312,5	13781,25	
	3-channel tube+schwann cells	36583,3333	14000	
	neurotmesis	32666,6667	.	
B-AXONS	end to end			<0.001
	autograft	24000	10625	
	3-channel tube	42277,7778	8854,17	
	3-channel tube+schwann cells	37166,6667	3555,56	
	neurotmesis			
C-AXONS	end to end	20333,3333	4791,67	0,955
	autograft	21333,3333	9159,72	
	3-channel tube	21062,5	15437,5	
	3-channel tube+schwann cells	20583,3333	12886,75	
	neurotmesis			
D-AXONS	end to end	13750	1416,67	0,116
	autograft	12291,6667	4958,33	
	3-channel tube	13666,6667	1743,06	
	3-channel tube+schwann cells	14333,3333	3041,67	
	neurotmesis	11033,3333	.	

4.5.8 Έλεγχος των νευραξόνων ανάμεσα στις 5 ομάδες – μη παραμετρική ανάλυση

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.29, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις μεταβλητές A-AXONS ($p<0,001$) και B-AXONS ($p<0,001$), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά για τις μεταβλητές C-AXONS ($p=0,955$) και D-AXONS ($p=0,116$). Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρήθηκε για την μεταβλητή A-AXONS στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα A (end to end) με τις ομάδες Γ (3-channel tube) ($p<0,001$), Δ (3-channel tube+Schwann cells) ($p<0,001$) και Ε (neurotmesis) ($p=0,002$) και την ομάδα Β (autograft) με τις ομάδες Γ (3-channel tube) ($p=0,001$), Δ (3-channel tube+schwann cells) ($p<0,001$) και Ε (neurotmesis) ($p=0,009$). Αντιστοίχως, για την μεταβλητή B-AXONS παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Β (autograft) με τις ομάδες Γ (3-channel tube) ($p<0,001$) και Δ (3-channel tube+Schwann cells) ($p=0,001$).

4.5.9 Σύγκριση των φυσιολογικών και παθολογικών νευραξόνων ανάμεσα στις 5 ομάδες

Στον Πίνακα 4.30 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο φυσιολογικό και παθολογικό για τις ομάδες Γ (3-channel tube) ($p=0,001$), Δ (3-channel tube+Schwann cells) ($p<0,001$) και Ε (neurotmesis) ($p<0,001$) για την περιοχή A-AXONS. Παρατηρήθηκε, επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο φυσιολογικό και παθολογικό για τις ομάδες Β (autograft) ($p<0,001$), Γ (3-channel tube) ($p<0,001$) και Δ (3-channel tube+Schwann cells) ($p<0,001$) για την περιοχή B-AXONS. Διαπιστώθηκε, ακόμη, στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο φυσιολογικό και παθολογικό για την ομάδα Β (autograft) ($p=0,041$).

Πίνακας 4.30: Σύγκριση των φυσιολογικών και παθολογικών νευραξόνων ανάμεσα στις 5 ομάδες.

		Παθολογικό	Φυσιολογικό			
		Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA	p-value
A-AXONS	end to end	17144,4444	5907,05681	13916,6667	775,79111	0,308
	autograft	17407,4074	6175,02874	11694,4444	2560,44888	0,101
	3-channel tube	31798,6111	9893,88101	13680,5556	1028,71579	0,001
	3-channel tube+schwann cells	37194,4444	10414,36271	15152,7778	1872,68375	<0.001
	neurotmesis	34388,8889	4191,03983	12111,1111	3275,894	<0.001
B-AXONS	end to end	---	---	13916,6667	775,79111	---
	autograft	22491,6667	5504,27023	11694,4444	2560,44888	<0.001
	3-channel tube	40927,7778	7081,71974	13680,5556	1028,71579	<0.001
	3-channel tube+schwann cells	37299,3827	7206,52377	15152,7778	1872,68375	<0.001
	neurotmesis	---	---	12111,1111	3275,894	----
C-AXONS	end to end	20013,8889	8305,01502	13916,6667	775,79111	---
	autograft	19438,8889	6441,60751	11694,4444	2560,44888	0,041
	3-channel tube	21387,8968	8261,23092	13680,5556	1028,71579	0,195
	3-channel tube+schwann cells	23264,9573	13728,82648	15152,7778	1872,68375	0,1
	neurotmesis	---	---	12111,1111	3275,894	---

4.6 Ιστολογική - Μορφολογική τεκμηρίωση

Με τη βοήθεια του Παθολογοανατομικού εργαστηρίου διαπιστώθηκε ότι στο σύνολο των περιπτώσεων υπήρξε νευρική αναγέννηση περιφερικά της χρήσης του νευρικού μοσχεύματος.

Με τη βοήθεια του δείκτη g-ratio area και g-ratio perimeter ελέγχθηκε το πάχος των ελύτρων μυελίνης εγγύς της νευρορραφής (A-G ratio area & perimeter), στο μέσο του αγωγού (B-G ratio area & perimeter) και περιφερικά της νευρορραφής (G-G ratio area & perimeter).

Για το εγγύς σημείο της νευρορραφής από την ανάλυση του A-G ratio area & perimeter παρατηρείται ότι όλες οι ομάδες διέφεραν στατιστικώς σημαντικά με την ομάδα E (neurotmesis), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των υπόλοιπων ομάδων.

Από την ανάλυση των δεικτών G-ratio area & perimeter στη μεσότητα τόσο του αγωγού, όσο και του αυτομοσχεύματος δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Για το σημείο Γ(G) (περιφερικά της νευρορραφής) συγκρίθηκε το πάχος του ελύτρου μυελίνης. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την μεταβλητή G-G Ratio Area ($p=0,012$). Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Γ (3-channel tube) με την ομάδα Δ (3-channel tube+Schwann cells) ($p=0,007$). Παρατηρήθηκε, επίσης, ότι οι ομάδες Γ (3-channel tube) και Δ (3-channel tube+Schwann cells) δεν διέφεραν ως προς τις ομάδες όπου πραγματοποιήθηκε τελικοτελική συρραφή, αλλά και την ομάδα με το νευρικό αυτομόσχευμα, όπου και αποτελούν τις ομάδες θετικού control [Ομάδα Α (end to end) με τις ομάδες Β (autograft)] ($p=1,000$), Γ (3-channel tube) ($p=0,360$) και Δ (3-channel tube+Schwann cells) ($p=0,66$), καθώς επίσης και η ομάδα Β (autograft) με τις ομάδες Γ (3-channel tube) ($p=1,000$) και Δ (3-channel tube+Schwann cells) ($p=0,070$).

Από την ανάλυση του g-ratio perimeter για το σημείο Γ (περιφερικά της νευρορραφής) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,030$), ανάμεσα στην ομάδα Γ (3-channel tube) με την ομάδα Δ (3-channel tube+Schwann cells). Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Α (end to end) με τις ομάδες Β (autograft) ($p=1,000$), Γ (3-channel tube) ($p=0,429$) και Δ (3-channel tube+Schwann cells) ($p=0,995$) και ανάμεσα στην ομάδα Β (autograft) με τις ομάδες Γ (3-channel tube) ($p=1,000$) και Δ (3-channel tube+Schwann cells) ($p=0,193$).

Από τη σύγκριση, επίσης, των μετρήσεων του g-ratio area & perimeter για το σημείο Γ (άπω σημείο) με το φυσιολογικό ισχιακό νεύρο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χειρουργημένο και υγιές ισχιακό νεύρο για όλες τις ομάδες, πλην της ομάδας Ε (neurotmesis), καθώς το άπω τμήμα του νεύρου είχε εκφυλιστεί και ανευρέθη μόνο ουλώδης ιστός.

Ο απόλυτος αριθμός, επίσης, των νευραξόνων για το άπω περιφερικό σημείο της παρέμβασής μας (σημείο Γ) για την κάθε ομάδα ξεχωριστά δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων του πειράματος, πλην, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, της ομάδας της νευρότμησης όπου ανευρίσκεται ουλώδης ιστός χωρίς την παρουσία νευραξόνων.

5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 Συζήτηση αποτελεσμάτων

Στην αναζήτηση του ιδανικού νευρικού μοσχεύματος έχουν πραγματοποιηθεί πολλές πειραματικές εργασίες, προκειμένου να διαπιστωθεί η καταλληλότητα ή μη των αξιοποιούμενων πειραματικών υλικών (Zhang et al., 2013; Reid et al., 2013; Quigley et al., 2013; Yang et al., 2011; Taras et al., 2005). Η παρούσα πειραματική εργασία πραγματοποιήθηκε με σκοπό να διερευνήσει την εφαρμογή ενός νέου αγωγού ειδικά διαμερισματοποιημένου, κατασκευασμένου από e-PTFE, ο οποίος αξιοποιείται προκειμένου να επιτευχθεί η γεφύρωση των υφιστάμενων, λόγω της νευρότμησης, νευρικών ελλειμμάτων.

Μολονότι εντοπίζεται πλειάδα εργασιών όπου επιχειρείται η αξιοποίηση μονοκάναλων νευρικών αγωγών, εντούτοις καταγράφεται μικρός αριθμός ερευνών, που εστιάζουν στη χρήση διαμερισματοποιημένων αγωγών (de Ruiter et al., 2009; Yao et al., 2010; Hadlock et al., 2000; Yang et al., 2005). Παράλληλα, μέχρι σήμερα τα περισσότερα υλικά, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί είναι απορροφήσιμα (Meek et al., 2001; Daly et al., 2012). Η πρώτη φορά, που χρησιμοποιήθηκε πολυκάναλος αγωγός εντοπίζεται εντός της μελέτης των Yang και συν. (2005), κύριος στόχος της οποίας αποτέλεσε η αξιοποίηση αγωγού που να προσομοιάζει την αρχιτεκτονική του ισχιακού νεύρου. Συγκεκριμένα, η ανωτέρω μελέτη επεδίωξε την κατασκευή νευρικών αγωγών με ενιαία και πολλαπλή διαμερισματοποίηση κατάλληλη για ελεγχόμενη απελευθέρωση νευροτροφικών παραγόντων. Οι αγωγοί αυτοί κατασκευάστηκαν από μείγμα μικροσφαιρών poly(lactide-co-glycolide), ενώ η νευροτροφίνη, ο παράγοντας ανάπτυξης των νεύρων (NGF), ενσωματώθηκε στον αγωγό είτε αναμειγνύοντας την πρωτεΐνη με μικροσφαιρίδια είτε ενσωματώνοντας την πρωτεΐνη μέσα αυτά. Παρατηρήθηκε διαρκής απελευθέρωση νευροτροφίνης για τουλάχιστον 42 ημέρες, με το απελευθερωμένο NGF να διατηρεί τη βιοδραστικότητα του, όπως αποδεικνύεται από την ικανότητά του να διεγείρει την ανάπτυξη νευριτών. Τα αποτελέσματα της μελέτης υπέδειξαν ότι οι αγωγοί διατηρούν την αρχική τους αρχιτεκτονική και επιτρέπουν την κυτταρική διείσδυση στα κανάλια, με τους αγωγούς πολυμερών με ελεγχόμενη διάμετρο και ταυτόχρονη απελευθέρωση πρωτεΐνης να ενισχύουν την αναγέννηση των νεύρων καθοδηγώντας και διεγείροντας την ανάπτυξη τους.

Οι de Ruiter και συν. (2008) και οι Yao και συν. (2010) προέβαλαν την υπόθεση ότι ένας πολυκάναλος αγωγός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιορίσει διασπορά των νευραξόνων μέσα στον αγωγό, με τις ανωτέρω μελέτες να υποδεικνύουν την παρουσία σημαντικής μείωσης στη διασπορά των νευραξόνων και το λάθος προσανατολισμό αυτών, προτάσσοντας τα πλεονεκτήματα, που εγείρει η χρήση των πολυκάναλων αγωγών. Ειδικότερα, η μελέτη των de Ruiter και συν. (2008) εξέτασε την ακρίβεια της αναγέννησης των κινητικών αξόνων, ζητήματος αυξημένης σημαντικότητας, εστιάζοντας στην ανάπτυξη ενός νευρικού σωλήνα για την επισκευή των κινητικών νευρών, με δεδομένο ότι η διασπορά της αναγέννησης σε ολόκληρο τον νευρικό σωλήνα δύναται να οδηγήσει σε παρέκκλιση. Στη συγκεκριμένη μελέτη οι ερευνητές προέβαλαν ένα σύνολο προτεινόμενων μεθόδων, επιδιώκοντας τη διασφάλιση, κατά το δυνατό, της ακρίβειας της αναγέννησης, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της αναγεννητικής διαδικασίας μέσω της αξιοποίησης αυτομοσχεύματος με τη διαδικασία μέσω της χρήσης νευρικών σωλήνων πολυγλυκολικού οξέος (PLGA). Παράλληλα εξετάστηκε η δυνατότητα χρήσης πολυκάναλου νευρικού σωλήνα μέσω του οποίου υπήρξε εφικτός ο περιορισμός της διασποράς, οδηγώντας στην ανάπτυξη διακριτών ομάδων αναγεννητικών αξόνων. Με βάση τα ευρήματα της μελέτης στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η αναγέννηση υπήρξε επιτυχής, λιγότεροι κινητικοί νευρώνες παρουσίαζαν διπλές προβολές στις νευρικές δεσμίδες των νευροαξόνων στην περιοχή τόσο της κνήμης, όσο και της περόνης κατά τη χρήση αυτομοσχεύματος (5, 9%), ποσοστό το οποίο διαφοροποιείται αισθητά στην περίπτωση της αξιοποίησης πολυκάναλου νευρικού αγωγού (16,9%). Τα αποτελέσματα της ανωτέρω μελέτης αποτέλεσαν τη βάση για την ανάπτυξη κατάλληλου νευρικού σωλήνα με στόχο την αποκατάσταση του κινητικού νεύρου, πεδίο το οποίο ομοίως διερεύνησε η μεταγενέστερη μελέτη των Yao και συν. (2010).

Οι δυσκολίες που παρουσιάζει η διαδικασία λήψης μοσχεύματος με στόχο την αποκατάσταση του ελλείμματος στην περίπτωση διατομής του νεύρου αποτελεί κύριο αίτιο στην προσπάθεια εξεύρεσης κατάλληλων μέσων στα πλαίσια διασφάλισης του βέλτιστου αποτελέσματος της αναγεννητικής διαδικασίας. Στο πεδίο αυτό σημαντική κρίνεται η χρήση νευρικών αγωγών, με βασικό μειονέκτημα των μονοκάναλων αγωγών την πιθανή πρόκληση αξονικής διασποράς, ενώ αντιστοίχως οι συνθετικοί πολυμερείς νευρικοί αγωγοί παρουσιάζουν σημεία αστάθειας. Η μελέτη των Yao και συν. (2010) επεδίωξε τη δημιουργία νευρικού αγωγού αυξημένης ανθεκτικότητας, με βάση το

κολλαγόνο, ο οποίος παρουσίαζε πολλαπλά κανάλια προκειμένου να διευκολυνθεί η καθοδήγηση των νευρών. Οι ερευνητές συγκεκριμένα ανέπτυξαν αγωγούς από κολλαγόνο με ένα, τέσσερα και επτά κανάλια εξετάζοντας ακολούθως την γεωμετρική, ενζυμική και θερμική τους σταθερότητα, τις μηχανικές τους ιδιότητες και την κυτταρική τους συμπεριφορά. Πολυκάναλοι αγωγοί κολλαγόνου παρουσίασαν χαμηλό ρυθμό αποικοδόμησης (~10% σε 2 ημέρες), υψηλή θερμοκρασία συρρίκνωσης (>75°C) και σταθερή μορφολογία καναλιού μέχρι 30 ημέρες σε φυσικό διάλυμα. Συγκρινόμενοι με τους αγωγούς ενός καναλιού, οι αγωγοί κολλαγόνου πολλαπλών καναλιών εμφάνισαν ανώτερη δομική συμπίεστική, εφελκυστική δυναμική και κάμψη, με τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης να υποστηρίζουν τη χρήση των πολυκάναλων αγωγών ως κατάλληλα υλικά με ιδανικές μηχανικές ιδιότητες στη διαδικασία αναγέννησης νευρών.

Μεταγενέστερη μελέτη των Hu και συν. (2016) επιχείρησε την κατασκευή πολυκάναλου αγωγού από cryopolymerized gelatin methacryloyl (cryoGelMA) μέσω της διαδικασίας 3D printing, αναγνωρίζοντας το γεγονός ότι οι μηχανικοί αγωγοί αποτελούν πολύ υποσχόμενα μέσα για τη γεφύρωση των περιφερικών νευρικών ελλειμμάτων, παρέχοντας φυσική καθοδήγηση και βιολογικά σήματα. Συγχρόνως όμως οι ερευνητές προέβαλαν την αναγκαιότητα διασφάλισης ευέλικτων μεθόδων προκειμένου να επιτευχθεί η δημιουργία κατάλληλων αγωγών με τις επιθυμητές αρχιτεκτονικές ιδιότητες. Μέσω της χρήσης τεχνολογίας 3D εκτύπωσης, κατά τη συγκεκριμένη μελέτη, επιχειρήθηκε η προετοιμασία αγωγού κατάλληλης δομής για την αναγέννηση των περιφερικών νευρών αποτελούμενου από cryopolymerized gelatin methacryloyl (cryoGelMA) gel σε συνδυασμό με βλαστοκύτταρα λιπώδους προέλευσης (ASCs). Με τη χρήση 3D-εκτυπωμένων καλουπιών από το gel cryoGelMA επιτεύχθηκε η δόμηση αγωγών με διαφορετικές γεωμετρίες, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών πολυκάναλων αγωγών. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι ο αγωγός cryoGelMA δύναται να αποικοδομηθεί πλήρως σε 2-4 μήνες *in vivo*. Τα αποτελέσματα χρήσης των ανωτέρω αγωγών παρουσιάζονται παρόμοια από πλευράς λειτουργικότητας με εκείνα της αξιοποίησης αυτομοσχευμάτων, με την μελέτη να καταλήγει στην προβολή της δυναμικής της τεχνολογίας 3D εκτύπωσης για την κατασκευή αγωγών στα πλαίσια της υποστήριξης της διαδικασίας αναγέννησης περιφερικών νευρών.

Η αποτελεσματική αποκατάσταση και λειτουργική ανάκαμψη μετά από βλάβη του περιφερικού νεύρου εξακολουθεί να είναι ένα καυτό θέμα στην κλινική έρευνα, με τη μεταγενέστερη μελέτη των Chen και συν. (2019) να επιχειρεί την κατασκευή βιοδραστικού συνθετικού νευρικού αγωγού με στόχο την αξιοποίηση του ως τρισδιάστατης «σκαλωσιάς» για την αποκατάσταση ελλειμμάτων του ισχιακού νεύρου αρουραίων. Η κατασκευή του συνθετικού αγωγού βασίσθηκε στην ανάμειξη διαφορετικών όγκων πολυακρυλαμιδίου, οξειδίου του γραφενίου, ζελατίνης και αλγκινικού νατρίου (PAM/GO/Gel/SA,PGGS) με έγχυση σε αυτοσχεδιασμένο καλούπι με εσωτερική διάμετρο 2 mm και εξωτερική διάμετρο 6 mm. Στη συνέχεια, οι αγωγοί εμφυτεύτηκαν επί του ελλείμματος ισχιακού νεύρου αρουραίου για να αξιολογηθεί η επίδρασή τους στην προώθηση της αναγέννησης των νεύρων. Τα αποτελέσματα των τελούμενων αναλύσεων έδειξαν ο αγωγός παρουσίαζε κατάλληλες ελαστικές ιδιότητες και καλές μηχανικές ιδιότητες, ενώ μπορούσε να προωθήσει αποτελεσματικά την αναγέννηση του ισχιακού νεύρου του αρουραίου. Με βάση τα ανωτέρω αποτελέσματα προέκυψε ότι οι αξιοποιούμενοι αγωγοί κρίνονται ως κατάλληλοι για την προώθηση της αποκατάστασης των νεύρων, με σαφώς δυνητική αξία εφαρμογής στην αναγεννητική διαδικασία.

Είναι σαφές ότι η αποκατάσταση της βλάβης των περιφερικών νεύρων, ιδιαίτερα των ελλειμμάτων μεγάλης εμβέλειας, αποτελεί μεγάλη πρόκληση στην κλινική λόγω της περιορισμένης ικανότητάς τους για αναγέννηση. Οι περισσότεροι αγωγοί νευρικής καθοδήγησης που έχουν εγκριθεί από το FDA συνιστούν μονοκάναλες δομές και είναι κατάλληλοι μόνο για μικρές βλάβες, με τα αποτελέσματά τους να κρίνονται ως μη ικανοποιητικά για την επισκευή μεγάλων κενών των νεύρων. Οι πολυκάναλοι αγωγοί νευρικής καθοδήγησης έχουν αποδειχθεί ότι παρέχουν βέλτιστη αναγέννηση στην περίπτωση νευρικών ελαττωμάτων μεγάλου μήκους, ωστόσο οι υφιστάμενες προσεγγίσεις κατασκευής αυτών είναι συνήθως περίπλοκες και χρονοβόρες. Εμπνευσμένη από τις ανωτέρω προκλήσεις η μελέτη των Wang και συν. (2020) επεδίωξε την κατασκευή πολυκάναλου αγωγού καθοδήγησης νεύρων με βάση αποικοδομήσιμο πολυμερές μνήμης σχήματος PLATMC. Ο ανωτέρω πολυκάναλος αγωγός παρουσίασε βέλτιστες επιδόσεις σε ό,τι αφορά την κυτταρική ανάπτυξη και την αποκατάσταση των ελλειμμάτων επί του ισχιακού νεύρου του αρουραίου, προβάλλοντας αυξημένες δυνατότητες στην περιφερική αναγέννηση νεύρων.

Σε πρόσφατη μελέτη των Jiang και συν. (2023) εφαρμόστηκε σύνθετος πολυκάναλος νευρικός αγωγός με βάση τη χιτοζάνη, που αποτελείται από μια πλεγμένη σκαλωσιά χιτοζάνης και εσωτερικά προσανατολισμένες ίνες N-succinyl-chitosan (NS-chitosan) προκειμένου να γεφυρωθεί ένα νευρικό έλλειμμα 10 mm σε αρουραίους. Μέσω των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μελέτης επιβεβαιώθηκε η δυνατότητα κατασκευής νευρικού αγωγού πολλαπλών καναλιών με κατάλληλη μηχανική υποστήριξη, ενώ ομοίως αποδείχθηκε ότι οι ίνες NS-χιτοζάνης δεν ήταν τοξικές για τα κύτταρα L-929 και PC-12. Οι συγκεκριμένες ίνες αποικοδομούνται αργά για πάνω από 90 ημέρες και ασκούν διαρκείς νευροπροστατευτικές επιδράσεις στα περιφερικά νεύρα μέσω της ικανότητάς τους να οδηγούν την κυτταρική μετανάστευση, να προωθούν την επιβίωση και να εμποδίζουν την απόπτωση των κατεστραμμένων κυττάρων του Schwann. Ο πολυκάναλος αγωγός αποτέλεσε μια ιστολογικά και λειτουργικά επιτυχή νευρική ανακατασκευή σε ένα κατεστραμμένο μοντέλο περιφερικού νεύρου 10 mm, παρουσιάζοντας αναγεννητική αποτελεσματικότητα ίση με εκείνη που θα καταγραφόταν στην περίπτωση αξιοποίησης αυτομοσχεύματος.

Σε σύγκριση με τους μονοκάναλους νευρικούς αγωγούς, οι πολυκάναλοι τεχνητοί νευρικοί αγωγοί χαρακτηρίζονται ως περισσότερο ευεργετικοί για την αποκατάσταση των κατεστραμμένων περιφερικών νεύρων ιδίως σε περιπτώσεις ελλειμμάτων μεγάλης απόστασης. Οι πολυκάναλοι νευρικοί αγωγοί μπορούν να κατασκευαστούν με ποικίλες μεθόδους, παρουσιάζοντας όμως βασικά μειονεκτήματα όπως χαμηλή αντοχή και μεγάλες διαφορές μεταξύ των διακριτών παρτίδων κατασκευής. Στη μελέτη των Wang και συν. (2023) αξιοποιήθηκαν νήματα πολυλακτικού οξέος ως νήματα πλεξίματος, και ο αριθμός των νημάτων κατά τη διάρκεια της πλεξίματος ποικίλλει ώστε να επιτευχθούν τεχνητοί νευρικοί αγωγοί 4, 5, 6, 7 και 8 καναλιών. Καθιερώθηκε ένα μαθηματικό μοντέλο του αριθμού των πλεγμάτων του νήματος πλέξης, που απαιτούνται για να ανταποκριθούν σε ορισμένες παραμέτρους προδιαγραφών αναλόγως του μεγέθους του πολυκάναλου αγωγού. Η αξιολόγηση των ιδιοτήτων των αγωγών βασίσθηκε σε παρατηρήσεις ηλεκτρονικής μικροσκοπίας σάρωσης και σε μηχανικές δοκιμές. Τα αποτελέσματα της ανωτέρω μελέτης απέδειξαν ότι η πολυκαναλική δομή ήταν καλά κατασκευασμένη, ενώ αντιστοίχως τα αποτελέσματα της καλλιέργειας βιτροκυττάρων έδειξαν ότι οι συγκεκριμένοι νευρικοί αγωγοί δεν ήταν τοξικοί για τα κύτταρα του Schwann. Από τη σύγκριση των διακριτών πολυκάναλων νευρικών αγωγών προέκυψε ότι η

προσκόλληση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων παρουσιάστηκαν ως βέλτιστα ειδικότερα στην περίπτωση του 4-καναλικού αγωγού.

Στην παρούσα έρευνα, κατόπιν ανατομικής μελέτης της αρχιτεκτονικής του ισχιακού νεύρου του επίμυος κατασκευάστηκε ο ειδικά διαμερισματοποιημένος αγωγός από e-PTFE (© 2017 Zeus Industrial Products, Inc.). Μολονότι το συγκεκριμένο υλικό κατασκευής (e-PTFE) τυγχάνει ευρείας αποδοχής και εφαρμογής στην καθημερινή κλινική πράξη από γενικούς χειρουργούς, αγγειοχειρουργούς και πλαστικούς χειρουργούς, σε πολλές περιπτώσεις, εντούτοις υπάρχει μια και μόνο αναφορά χρήσης του στη χειρουργική του περιφερικού νευρικού συστήματος (He et al., 2003), η οποία προβάλλει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, σκοπός της μελέτης αυτής αποτέλεσε η αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων του αγωγού πολυτετραφθοροαιθυλενίου (PTFE) στην αποκατάσταση των νεύρων και στην παροχή περισσότερων στοιχείων σε ό,τι αφορά την πιθανή εφαρμογή του για την επίτευξη ικανοποιητικής λειτουργικής αποκατάστασης σε κλινικά περιβάλλοντα. Κατά τη μελέτη, τριάντα έξι αρουραίοι Wistar υποβλήθηκαν σε διατομή του δεξιού ισχιακού νεύρου και η βλάβη αποκαταστάθηκε είτε με συμβατική τεχνική μικροσυνδέσμου (ομάδα ελέγχου, n=18) είτε με τη χρήση νευρικού αγωγού PTFE με κενό 5 mm μεταξύ των νευρικών κορμών (ομάδα PTFE, n=18). Σε 6 και 9 μήνες μετά την επέμβαση, πραγματοποιήθηκε ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση και μέτρηση του βάρους του γαστροκνημιαίου μυός, ενώ μελετήθηκε η μορφολογία των αναγεννημένων νεύρων με ανάλυση εικόνας. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης ο νευρικός αγωγός PTFE μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική λύση για την αποκατάσταση των νεύρων, επιτρέποντας την καθοδηγούμενη αναγέννηση τους και τη λειτουργική τους αποκατάσταση χωρίς προφανείς δυσμενείς επιπτώσεις μακροπρόθεσμα.

Έκτοτε όμως δεν έχει υπάρξει παρόμοια μελέτη με τη χρήση του συγκεκριμένου υλικού στην κατασκευή νευρικού αγωγού. Το e-PTFE φέρει μερικές εξαιρετικές φυσικές και μηχανικές ιδιότητες, οι οποίες συναντώνται και σε πιο πρόσφατα χρησιμοποιούμενα υλικά αγωγών, με κυριότερες μεταξύ αυτών τη διαπερατότητα και την ελαστικότητα. Ειδικότερα, η διαπερατότητα συνιστά ιδιότητα αναγκαία για την είσοδο των θρεπτικών συστατικών, ενώ συγχρόνως σημαντικός κρίνεται ο ρόλος της στην προστασία των αναγεννόμενων νευραξόνων (Vleggeert-Lankamp et al., 2007; Chen et al., 2003). Αντιστοίχως, η ελαστικότητα προσδίδει στον αγωγό τη δυνατότητα αξιοποίησής του για γεφύρωση νευρικών ελλειμμάτων πάνω από

αρθρώσεις, σημεία που δύσκολα δύναται να αποκατασταθούν. Επιπλέον, το e-PTFE ως μη απορροφήσιμο υλικό δεν συνοδεύεται από μειονεκτήματα, όπως είναι η πρόκληση οιδήματος και η αποδόμηση μέσω της φαγοκυττάρωσης, τα οποία αντιθέτως καταγράφονται στην περίπτωση χρήσης απορροφήσιμων νευρικών αγωγών (de Ruiter et al., 2009).

Σε ό,τι αφορά την επιλογή του μοντέλου βασίσθηκε στο γεγονός ότι χαρακτηρίζεται ως το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο πειραματικό μοντέλο, σύμφωνα με τις περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές.

Η χρήση του τρικάνалу αγωγού από e-PTFE στο πειραματικό μοντέλο που επιλέχθηκε είχε ως αποτέλεσμα την επίτευξη της νευρικής αναγέννησης, όπως χαρακτηριστικά φαίνεται από τη μικροσκοπική ανάλυση των άπω τμημάτων των ισχιακών νεύρων (σημείο Γ). Επομένως, δύναται να υποστηριχθεί ότι ο συγκεκριμένος αγωγός με τη χαρακτηριστική αυτή διάταξη, ο οποίος περιγράφεται για πρώτη φορά, μπορεί να αποτελεί μια πιθανή λύση στο πεδίο της γεφύρωσης ελλειμμάτων στο περιφερικό νευρικό σύστημα.

5.2 Προοπτικές της μελέτης

Η επίτευξη της «ιδανικής» κατά το δυνατό αποκατάστασης των τραυματισμών των περιφερικών νεύρων αποτελεί κύριο ζητούμενο στο πεδίο της κλινικής χειρουργικής, ιδιαίτερος εάν συνεκτιμηθούν οι πολλαπλές και σοβαρές συνέπειες που ενέχει η αδυναμία επανόδου σε ικανοποιητικά επίπεδα νευρικής λειτουργικότητας. Παρά τις προσπάθειες, που καταβάλλονται στο συγκεκριμένο ερευνητικό πλαίσιο, εντούτοις τα λειτουργικά αποτελέσματα παραμένουν απρόβλεπτα, ειδικότερα σε περιπτώσεις όπου εντοπίζονται εκτενή ελλείμματα, η πλήρωση των οποίων επιβάλλεται. Μέσω της αξιοποίησης κατάλληλα κατασκευασμένων νευρικών αγωγών είναι εφικτή η αποκατάσταση της ανατομικής συνέχειας του νεύρου, παρέχοντας συγχρόνως τις κατάλληλες προϋποθέσεις για την ανάπτυξη των αναγεννώμενων νευροαξόνων προς την περιοχή του περιφερικού κολοβώματος. Η σύγχρονη έρευνα στρέφεται δυναμικά προς την προσπάθεια κατανόησης και αξιολόγησης της δυναμικής αγωγών διακριτών υλικών κατασκευής και αρχιτεκτονικής δομής, προκειμένου να επιτευχθεί η επίλυση του ανωτέρω γρίφου. Η παρούσα μελέτη δύναται επομένως να αποτελέσει τη βάση για την περαιτέρω διερεύνηση της χρήσης πολυκάναλων αγωγών, με την αξιοποίηση

έτερων υλικών βιοαπορροφήσιμων και με κατάλληλη διαπερατότητα, προκειμένου να αποσαφηνισθεί η βέλτιστη επιλογή στο ανωτέρω πεδίο.

6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αναγέννηση του περιφερικού νευρικού ιστού χαρακτηρίζεται ως μια ιδιαιτέρως σύνθετη βιολογική διαδικασία, η οποία καθορίζεται από ποικίλες παραμέτρους, με την έκβαση αυτής να επηρεάζει δυναμικά τα επίπεδα λειτουργικότητας του ατόμου. Μέσω της μικροχειρουργικής επιχειρείται η αποκατάσταση της βλάβης και η διαχείριση του υφιστάμενου ελλείμματος, επιδιώκοντας τη διασφάλιση της βέλτιστης δυνατής πρόγνωσης για τον ασθενή. Η πολυπλοκότητα του ανωτέρω ζητήματος εντείνεται, ιδίως σε περιπτώσεις εκτενούς βλάβης, με τη χρήση νευρικών αυτομοσχευμάτων να αδυνατεί να επιτύχει σε κάθε περίπτωση τα επιθυμητά, ιδανικά αποτελέσματα.

Υπό του ανωτέρω προβληματισμού, η χρήση κατάλληλα κατασκευασμένων νευρικών αγωγών επιχειρείται ως εναλλακτική μέθοδος στο πλαίσιο της γεφύρωσης των δύο νευρικών κολοβωμάτων, με την προσέγγιση αυτή να προσελκύει το ενδιαφέρον της ερευνητικής κοινότητας. Πρόκειται για πρακτική, η οποία δύναται να υπερπηδήσει τους περιορισμούς που συνοδεύουν τη λήψη νευρικών αυτομοσχευμάτων, με τον ιδανικό νευρικό αγωγό να λαμβάνει το ρόλο του καθοδηγητή στη διαδικασία της προσανατολισμένης αναγέννησης των νευρικών ινών του κεντρικού νευρικού κολοβώματος προς τα όργανα- στόχους μέσω του περιφερικού κολοβώματος.

Η παρούσα μελέτη αναπτύχθηκε με έναυσμα τον καίριο αυτό προβληματισμό, επιδιώκοντας τον έλεγχο της δυναμικής της χρήσης νευρικού αγωγού κατασκευασμένου από e-PTFE, ο οποίος παρουσιάζει τρεις αυλούς κατόπιν της διαμερισματοποίησής του. Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης επιτυγχάνουν την αποσαφήνιση της αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης τεχνικής, αποκαλύπτοντας τη δυνατότητα αξιοποίησης του ανωτέρω νευρικού αγωγού στα πλαίσια της αποκατάστασης της λειτουργικότητας πληγέντων νεύρων. Η προαγωγή της εξεταζόμενης τεχνικής και η δυνατότητα χρησιμοποίησής της, με βάση την επιτυχή αξιολόγησή της, δύναται να συνδράμουν στην απομείωση των ισχυρών προκλήσεων που καλούνται να αντιμετωπίσουν οι επαγγελματίες υγείας σε ό,τι αφορά την επιτυχή αποκατάσταση των τραυματισμών των περιφερικών νεύρων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- 1) Adams, W. E. (1943). II. The effects of exclusion of its regional sources of supply on the sciatic nerve of the rabbit. *Journal of Anatomy*, 77(3), 243-250.
<https://doi.org/nst2>
- 2) Adidharma, W., Khouri, A., Lee, J., Vanderboll, K., Kung, T., Cederna, P., & Kemp, S. (2022). Sensory nerve regeneration and reinnervation in muscle following peripheral nerve injury. *Muscle & Nerve*, 66(4), 384-396.
<https://doi.org/n852>
- 3) Alarcón Apablaza, J., Lezcano, M., Godoy Sánchez, K., Oporto, G., & Dias, F. (2022). Optimal morphometric characteristics of a tubular polymeric scaffold to promote peripheral nerve regeneration: A scoping review. *Polymers*, 14(3), 397.
<https://doi.org/n853>
- 4) Alexiou, M., Patra, I., & Batistatou, A. (2006). An easy and reliable method for the preparation of semi-thin tissue sections in resin and the subsequent histochemical and immunohistochemical staining. *Hellenic Archives Pathology*, 20(1-3), 43-47.
- 5) Aleemardani, M., Zare, P., Seifalian, A., Bagher, Z., & Seifalian, A. M. (2021). Graphene-based materials prove to be a promising candidate for nerve regeneration following peripheral nerve injury. *Biomedicines*, 10(1), 73.
<https://doi.org/g8w26>
- 6) Allt, G., & Lawrenson, J. G. (2000). The blood–nerve barrier: enzymes, transporters and receptors—a comparison with the blood–brain barrier. *Brain research bulletin*, 52(1), 1-12. <https://doi.org/dqtc3m>
- 7) Alvites, R., Rita Caseiro, A., Santos Pedrosa, S., Vieira Branquinho, M., Ronchi, G., Geuna, S., ... & Colette Maurício, A. (2018). Peripheral nerve injury and axonotmesis: State of the art and recent advances. *Cogent Medicine*, 5(1), 1466404. <https://doi.org/gp6jk6>
- 8) Alvites, R., Branquinho, M., Caseiro, A., Pedrosa, S., Luís, A., Geuna, S., ... & Maurício, A. (2020). Biomaterials and cellular systems at the forefront of peripheral nerve regeneration. *Peripheral Nerve Disorders and Treatment*.
<https://doi.org/n854>
- 9) Antoniadis, G. (2017). The peripheral nerve: neuroanatomical principles before and after injury. *Modern concepts of peripheral nerve repair*, 1-10.
<https://doi.org/nwgx>
- 10) Asato, F., Butler, M., Blomberg, H., & Gordh, T. (2001). Variation in rat sciatic nerve anatomy: implications for a rat model of neuropathic pain. *Journal of the peripheral nervous system*, 5(1), 19-21. <https://doi.org/dd3k9b>
- 11) Bain, J., Mackinnon, S., Hudson, A., Falk, R., Falk, J., Hunter, D. (1988). The peripheral nerve allograft: an assessment of regeneration across nerve allografts in rats immunosuppressed with cyclosporin A. *Plastic and reconstructive surgery*, 82(6), 1052-1066. <https://shorturl.at/DTF3Y>

- 12) Bain, J., Mackinnon, S., Hunter, D. (1989). Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plastic and reconstructive surgery*, 83(1):129-138. <https://doi.org/dbsprq>
- 13) Balakrishnan, A., Belfiore, L., Chu, T. H., Fleming, T., Midha, R., Biernaskie, J., & Schuurmans, C. (2021). Insights into the role and potential of Schwann cells for peripheral nerve repair from studies of development and injury. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, 608442. <https://doi.org/gnrnrg>
- 14) Baradaran, A., El-Hawary, H., Efanov, J., & Xu, L. (2021). Peripheral nerve healing: so near and yet so far. *Seminars in Plastic Surgery*, 35(03), 204-210. <https://doi.org/n855>
- 15) Battista, A. F., & Lusskin, R. (1986). The anatomy and physiology of the peripheral nerve. *Foot & Ankle*, 7(2), 65-70. <https://doi.org/nq6r>
- 16) Benga, A., Zor, F., Korkmaz, A., Marinescu, B., & Gorantla, V. (2017). The neurochemistry of peripheral nerve regeneration. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 50(01), 005-015. <https://doi.org/gbhnzp>
- 17) Bhandari, P. S. (2019). Management of peripheral nerve injury. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 10(5), 862-866. <https://doi.org/nwgz>
- 18) Binder, D. K., & Scharfman, H. E. (2004). Brain-derived neurotrophic factor. *Growth factors (Chur, Switzerland)*, 22(3), 123-131. <https://doi.org/bg73sd>
- 19) Birch, R., Birch, R., Birch, R., Birch, R., & Birch, R. (2013). The peripheral nervous system: anatomy and function. *Peripheral nerve injuries: a clinical guide*, 1-67. <https://doi.org/nq6s>
- 20) Boissonnas, A., Louboutin, F., Laviron, M., Loyher, P. L., Reboussin, E., Barthelemy, S., ... & Combadière, C. (2020). Imaging resident and recruited macrophage contribution to Wallerian degeneration. *Journal of Experimental Medicine*, 217(11), e20200471. <https://doi.org/n6sp>
- 21) Bolívar, S., Navarro, X., & Udina, E. (2020). Schwann cell role in selectivity of nerve regeneration. *Cells*, 9(9), 2131. <https://doi.org/gnrnqb>
- 22) Bolívar, S., & Udina, E. (2022). Preferential regeneration and collateral dynamics of motor and sensory neurons after nerve injury in mice. *Experimental neurology*, 358, 114227. <https://doi.org/n856>
- 23) Bosch, E. P., Assouline, J. G., Pantazis, N. J., & Lim, R. L. (1988). Schwann cell-conditioned medium supports neurite outgrowth and survival of spinal cord neurons in culture. *Muscle & Nerve*, 11(4), 324-330. <https://doi.org/d59x99>
- 24) Bosch-Queralt, M., Fledrich, R., & Stassart, R. M. (2023). Schwann cell functions in peripheral nerve development and repair. *Neurobiology of disease*, 176, 105952. <https://doi.org/gst3k8>
- 25) Braga Silva, J., Becker, A., Leal, B., & Busnello, C. (2023). Advances of direct peripheral nerve repair techniques: do we already have enough scientific evidence?. *Indian Journal of Orthopaedics*, 57(2), 189-202. <https://doi.org/n857>
- 26) Bramley, J., Collins, S., Clark, K., & Buchser, W. (2016). Avian axons undergo Wallerian degeneration after injury and stress. *Journal of Comparative Physiology A*, 202, 813-822. <https://doi.org/f88qqg>

- 27) Brookes, J., Fields, K., & Raff, M. (1979). Studies on cultured rat Schwann cells. I. Establishment of purified populations from cultures of peripheral nerve. *Brain Research*, 165(1), 105-118. <https://doi.org/dxgwdw>
- 28) Brown, C., Mackinnon, S., Evans, P., Bain, J., Makino, A., Hunter, D., et al. (1989). Self-evaluation of walking-track measurement using a Sciatic Function Index. *Microsurgery*, 10(3), 226-235. <https://doi.org/c8sr97>
- 29) Brown, D., Bennett, T., Dowsing, B., Hayes, A., Abate, M., & Morrison, W. (2002). Immediate and delayed nerve repair: improved muscle mass and function with leukemia inhibitory factor. *The Journal of hand surgery*, 27(6), 1048-1055. <https://doi.org/drkwkb>
- 30) Burnett, M. G., & Zager, E. L. (2004). Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical focus*, 16(5), 1-7. <https://doi.org/d5kn5g>
- 31) Cai, J., Peng, X., Nelson, K., Eberhart, R., & Smith, G. (2004). Synergistic improvements in cell and axonal migration across sciatic nerve lesion gaps using bioresorbable filaments and heregulin-beta1. *Journal of biomedical materials research Part A*, 69A(2), 247-258. <https://doi.org/d2mnjx>
- 32) Cai, J., Peng, X., Nelson, K., Eberhart, R., & Smith, G. (2005). Permeable guidance channels containing microfilament scaffolds enhance axon growth and maturation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 75(2), 374-386. <https://doi.org/dvd4ww>
- 33) Caillaud, M., Richard, L., Vallat, J., Desmoulière, A., & Billet, F. (2019). Peripheral nerve regeneration and intraneural revascularization. *Neural regeneration research*, 14(1), 24-33. <https://doi.org/gqhg8r>
- 34) Campbell, W. W. (2008). Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clinical neurophysiology*, 119(9), 1951-1965. <https://doi.org/dfp6tz>
- 35) Canty, A., Jackson, J., Huang, L., Trabalza, A., Bass, C., Little, G., ... & De Paola, V. (2020). In vivo imaging of injured cortical axons reveals a rapid onset form of Wallerian degeneration. *BMC biology*, 18, 1-17. <https://doi.org/n6sq>
- 36) Cao, X., & Shoichet, M. S. (2001). Defining the concentration gradient of nerve growth factor for guided neurite outgrowth. *Neuroscience*, 103(3), 831-840. <https://doi.org/czc8xm>
- 37) Carr, M. J., & Johnston, A. P. (2017). Schwann cells as drivers of tissue repair and regeneration. *Current opinion in neurobiology*, 47, 52-57. <https://doi.org/gqrxm8>
- 38) Carvalho, C., Oliveira, J., & Reis, R. (2019). Modern trends for peripheral nerve repair and regeneration: beyond the hollow nerve guidance conduit. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 337. <https://doi.org/n859>
- 39) Carvalho, C., Reis, R., & Oliveira, J. (2020). Fundamentals and current strategies for peripheral nerve repair and regeneration. *Bioinspired Biomaterials: Advances in Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 173-201. <https://doi.org/n86b>
- 40) Castelnovo, L. F., Bonalume, V., Melfi, S., Ballabio, M., Colleoni, D., & Magnaghi, V. (2017). Schwann cell development, maturation and regeneration: a focus on classic and emerging intracellular signaling pathways. *Neural regeneration research*, 12(7), 1013-1023. <https://doi.org/gbtcfri>

- 41) Catala, M., & Kubis, N. (2013). Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handbook of clinical neurology*, 115, 29-41.
<https://doi.org/gsjzd9>
- 42) Cattin, A. L., Burden, J. J., Van Emmenis, L., Mackenzie, F. E., Hoving, J. J., Calavia, N. G., ... & Lloyd, A. C. (2015). Macrophage-induced blood vessels guide Schwann cell-mediated regeneration of peripheral nerves. *Cell*, 162(5), 1127-1139. <https://doi.org/f7qcb7>
- 43) Cattin, A., & Lloyd, A. (2016). The multicellular complexity of peripheral nerve regeneration. *Current opinion in neurobiology*, 39, 38-46. <https://doi.org/f829jp>
- 44) Chamberlain, L., Yannas, I., Hsu, H., Strichartz, G., & Spector, M. (2000). Near-terminus axonal structure and function following rat sciatic nerve regeneration through a collagen-GAG matrix in a ten-millimeter gap. *Journal of neuroscience research*, 60(5), 666-677. <https://doi.org/cvs96b>
- 45) Chang, B., Quan, Q., Lu, S., Wang, Y., & Peng, J. (2016). Molecular mechanisms in the initiation phase of Wallerian degeneration. *European Journal of Neuroscience*, 44(4), 2040-2048. <https://doi.org/f84h7z>
- 46) Chang, B., Quan, Q., Sun, X., Liu, R. X., Wang, Y., Lu, S. B., & Peng, J. (2017). Wallerian degeneration after peripheral nerve injury: research advance in nerve conduits. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 21(10), 1596-1603. <https://doi.org/n6sr>
- 47) Chato-Astrain, J., García-García, O., Campos, F., Sánchez-Porras, D., & Carriel, V. (2022). Basic nerve histology and histological analyses following peripheral nerve repair and regeneration. In *Peripheral nerve tissue engineering and regeneration* (pp. 151-187). Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/n86c>
- 48) Chen, M., Zamora, P., Som, P., Pena, L., & Osaki, S. (2003). Cell attachment and biocompatibility of polytetrafluoroethylene (PTFE) treated with glow-discharge plasma of mixed ammonia and oxygen. *Journal of biomaterials science Polymer edition*, 14(9), 917-935. <https://doi.org/dz5gmt>
- 49) Chen, P., Piao, X., & Bonaldo, P. (2015). Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury. *Acta neuropathologica*, 130, 605-618. <https://doi.org/f7vppw>
- 50) Chen, S., Zhao, Y., Yan, X., Zhang, L., Li, G., & Yang, Y. (2019). PAM/GO/gel/SA composite hydrogel conduit with bioactivity for repairing peripheral nerve injury. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 107(6), 1273–1283. <https://doi.org/pdjc>
- 51) Cheng, Q., Wang, Y. X., Yu, J., & Yi, S. (2017). Critical signaling pathways during Wallerian degeneration of peripheral nerve. *Neural regeneration research*, 12(6), 995-1002. <https://doi.org/gbpw5s>
- 52) Chhabra, A., Ahlawat, S., Belzberg, A., & Andreaseik, G. (2014). Peripheral nerve injury grading simplified on MR neurography: As referenced to Seddon and Sunderland classifications. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 24(03), 217-224. <https://doi.org/nwg2>

- 53) Clavijo-Alvarez, J., Nguyen, V., Santiago, L., Doctor, J., Lee, W., Marra, K. (2007). Comparison of biodegradable conduits within aged rat sciatic nerve defects. *Plastic and reconstructive surgery*, 119(6), 1839-1851. <https://doi.org/bzx569>
- 54) Costa, L., Pereira, J., Filipe, V., Couto, P., Magalhaes, L., Bulas-Cruz, J., et al. (2010). The effect of gait speed on three-dimensional analysis of hindlimb kinematics during treadmill locomotion in rats. *Reviews in the Neurosciences* 21(6), 487-497. <https://doi.org/m5bp>
- 55) Dahlin, L. (2023). The dynamics of nerve degeneration and regeneration in a healthy milieu and in diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(20), 15241. <https://doi.org/gz6zmf>
- 56) Daly, W., Yao, L., Zeugolis, D., Windebank, A., & Pandit, A. (2012). A biomaterials approach to peripheral nerve regeneration: bridging the peripheral nerve gap and enhancing functional recovery. *Journal of the Royal Society, Interface*, 9(67), 202-221. <https://doi.org/fmsvzt>
- 57) D'Este, E., Kamin, D., Balzarotti, F., & Hell, S. W. (2017). Ultrastructural anatomy of nodes of Ranvier in the peripheral nervous system as revealed by STED microscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(2), E191-E199. <https://doi.org/f9kbnz>
- 58) De la Motte, D. J., Hall, S. M., & Allt, G. (1975). A study of the perineurium in peripheral nerve pathology. *Acta neuropathologica*, 33, 257-270. <https://doi.org/ccrvb9>
- 59) de Ruiter, G., Malessy, M., Yaszemski, M., Windebank, A., & Spinner, R. (2009). Designing ideal conduits for peripheral nerve repair. *Neurosurgical focus*, 26(2), E5. <https://doi.org/btxn7m>
- 60) de Ruiter, G., Spinner, R., Alaid, A., Koch, A., Wang, H., Malessy, M., et al. (2007). Two-dimensional digital video ankle motion analysis for assessment of function in the rat sciatic nerve model. *Journal of the peripheral nervous system*, 12(3), 216-22. <https://doi.org/bw79h7>
- 61) de Ruiter, G., Spinner, R., Malessy, M., et al. (2008). Accuracy of motor axon regeneration across autograft, single-lumen, and multichannel poly(lactic-co-glycolic acid) nerve tubes. *Neurosurgery*, 63(1), 144-153. <https://doi.org/n885>
- 62) Dellon, E., & Dellon, A. (1991). Functional assessment of neurologic impairment: track analysis in diabetic and compression neuropathies. *Plastic and reconstructive surgery*, 88(4), 686-694. <https://doi.org/d3xh8q>
- 63) DeLuca, P. (1991). Gait analysis in the treatment of the ambulatory child with cerebral palsy. *Clinical orthopaedics and related research*, 264, 65-75. <https://shorturl.at/1LvoG>
- 64) de Medinaceli, L., Freed, W., Wyatt, R. (1982) . An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Experimental neurology*, 77(3), 634-643. <https://doi.org/chs45q>
- 65) den Dunnen, W., van der Lei, B., Schakenraad, J., Blaauw, E., Stokroos, I., Pennings, A., et al. (1993). Long-term evaluation of nerve regeneration in a biodegradable nerve guide. *Microsurgery*, 14(8), 508-515. <https://doi.org/bn6kmc>

- 66) den Dunnen, W., van der Lei, B., Schakenraad, J., Stokroos, I., Blaauw, E., Bartels, H., et al. (1996). Poly(DL-lactide-epsilon-caprolactone) nerve guides perform better than autologous nerve grafts. *Microsurgery*, 17(7), 348-357. <https://doi.org/cds3k7>
- 67) Ding, C., & Hammarlund, M. (2019). Mechanisms of injury-induced axon degeneration. *Current opinion in neurobiology*, 57, 171-178. <https://doi.org/n6ss>
- 68) Diogo, C., Camassa, J., Pereira, J., Costa, L., Filipe, V., Couto, P., ... & Varejão, A. (2017). The use of sheep as a model for studying peripheral nerve regeneration following nerve injury: review of the literature. *Neurological research*, 39(10), 926-939. <https://doi.org/n86d>
- 69) Dodla, M., Alvarado-Velez, M., Mukhatyar, V., & Bellamkonda, R. (2019). Peripheral nerve regeneration. In *Principles of regenerative medicine* (pp. 1223-1236). Academic Press. <https://doi.org/n86f>
- 70) Dubový, P. (2017). Cytokines and their implication in axon degeneration and regeneration following peripheral nerve injury. In *Cytokine Effector Functions in Tissues* (pp. 139-148). Academic Press. <https://doi.org/n6st>
- 71) Durward, A. (1948). The blood supply of nerves. *Postgraduate Medical Journal*, 24(267), 11-14. <https://doi.org/fdpq4n>
- 72) Dy, C., Aunins, B., & Brogan, D. (2018). Barriers to epineural scarring: role in treatment of traumatic nerve injury and chronic compressive neuropathy. *The Journal of hand surgery*, 43(4), 360-367. <https://doi.org/gdcmddd>
- 73) Eder, M., Schulte-Mattler, W., & Pöschl, P. (2017). Neurographic course Of Wallerian degeneration after human peripheral nerve injury. *Muscle & nerve*, 56(2), 247-252. <https://doi.org/f9sphw>
- 74) Evans, G. (2000). Challenges to nerve regeneration. *Seminars in surgical oncology*, 19(3), 312-318. <https://doi.org/dcqq9s>
- 75) Evans, P., Bain, J., Mackinnon, S., Makino, A., & Hunter, D. (1991). Selective reinnervation: a comparison of recovery following microsuture and conduit nerve repair. *Brain research*, 559(2), 315-321. <https://doi.org/fbmbwrw>
- 76) Evans, G., Brandt, K., Niederbichler, A., Chauvin, P., Herrman, S., Bogle, M., et al. (2000). Clinical long-term in vivo evaluation of poly(L-lactic acid) porous conduits for peripheral nerve regeneration. *Journal of biomaterials science Polymer edition*, 11(8), 869-878. <https://doi.org/fnmcq2>
- 77) Evans, G., Brandt, K., Widmer, M., Lu, L., Meszlenyi, R., Gupta, P., et al. (1999). In vivo evaluation of poly(L-lactic acid) porous conduits for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*, 20(12), 1109-1115. <https://doi.org/c7dm6x>
- 78) Evans, G. R. (2001). Peripheral nerve injury: a review and approach to tissue engineered constructs. *The Anatomical Record*, 263(4), 396-404. <https://doi.org/d2xk36>
- 79) Feltri, M. L., Poitelon, Y., & Previtali, S. C. (2016). How Schwann cells sort axons: new concepts. *The Neuroscientist*, 22(3), 252-265. <https://doi.org/f8mkph>
- 80) Filipe, V., Pereira, J., Costa, L., Mauricio, A., Couto, P., Melo-Pinto, P., et al. (2006). Effect of skin movement on the analysis of hindlimb kinematics during

- treadmill locomotion in rats. *Journal of neuroscience methods*, 153(1), 55-61. <https://doi.org/bxg3g5>
- 81) Fornasari, B., Carta, G., Gambarotta, G., & Raimondo, S. (2020). Natural-based biomaterials for peripheral nerve injury repair. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, 554257. <https://doi.org/gt52zj>
 - 82) Frostick, S. P., Yin, Q., & Kemp, G. J. (1998). Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery*, 18(7), 397-405. <https://doi.org/dnh4rd>
 - 83) Gaivoronsky, A. I., Kim-Skaliitchouk, B. V., Svistov, D. V., Isaev, D. M., & Churikov, L. I. (2024). On the issue of modern classification of peripheral nervous system's combat injuries. *Kazan medical journal*, 105(5), 760-770. <https://doi.org/nwg4>
 - 84) Geden, M., & Deshmukh, M. (2016). Axon degeneration: context defines distinct pathways. *Current opinion in neurobiology*, 39, 108-115. <https://doi.org/n6sv>
 - 85) Geuna, S., Raimondo, S., Ronchi, G., Di Scipio, F., Tos, P., Czaja, K., & Fornaro, M. (2009). Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *International review of neurobiology*, 87, 27-46. <https://doi.org/c94f8t>
 - 86) Goebbels, S., Oltrogge, J., Kemper, R., Heilmann, I., Bormuth, I., Wolfer, S., et al. (2010). Elevated phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate in glia triggers cell-autonomous membrane wrapping and myelination. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(26), 8953-8964. <https://doi.org/bbjvzx>
 - 87) Gordon, T. (2009). The role of neurotrophic factors in nerve regeneration. *Neurosurgical focus*, 26(2), E3. <https://doi.org/fxfq7b>
 - 88) Gordon, T. (2016a). Nerve regeneration in the peripheral and central nervous systems. *The Journal of Physiology*, 594(13), 3517. <https://doi.org/n6sw>
 - 89) Gordon, T. (2016b). Nerve regeneration: understanding biology and its influence on return of function after nerve transfers. *Hand Clinics*, 32(2), 103-117. <https://doi.org/n6sx>
 - 90) Gordon, T., & Borschel, G. (2017). The use of the rat as a model for studying peripheral nerve regeneration and sprouting after complete and partial nerve injuries. *Experimental neurology*, 287, 331-347. <https://doi.org/f9jph2>
 - 91) Gordon, T. (2020). Peripheral nerve regeneration and muscle reinnervation. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8652. <https://doi.org/gpiv8b>
 - 92) Goubier, J. N., & Teboul, F. (2015). *Grading of nerve injuries*. In Nerves and nerve injuries (pp. 603-610). Academic Press. <https://doi.org/nwg5>
 - 93) Gouveia, D., Cardoso, A., Carvalho, C., Oliveira, A., Almeida, A., Gamboa, Ó., ... & Martins, Â. (2024). Early Intensive Neurorehabilitation in Traumatic Peripheral Nerve Injury-State of the Art. *Animals*, 14(6), 884. <https://doi.org/n86g>
 - 94) Gravvanis, A., Lavdas, A., Papalois, A., Franceschini, I., Tsoutsos, D., et al. (2005). Effect of genetically modified Schwann cells with increased motility in end-to-side nerve grafting. *Microsurgery*, 25(5), 423-432. <https://doi.org/bq9mkm>

- 95) Gravvanis, A., Lavdas, A., Papalois, A., Tsoutsos, D., & Matsas, R. (2007). The beneficial effect of genetically engineered Schwann cells with enhanced motility in peripheral nerve regeneration: review. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 100, 51-56. <https://doi.org/bs9z59>
- 96) Hadlock, T., Sundback, C., Hunter, D., Cheney, M., & Vacanti, J. (2000). A polymer foam conduit seeded with Schwann cells promotes guided peripheral nerve regeneration. *Tissue engineering*, 6(2), 119-127. <https://doi.org/cddctd>
- 97) Harley, B., Spilker, M., Wu, J., Asano, K., Hsu, H., Spector, M., et al. (2004). Optimal degradation rate for collagen chambers used for regeneration of peripheral nerves over long gaps. *Cells, tissues, organs*, 176(1-3), 153-165. <https://doi.org/czr65b>
- 98) Hart, A. (2021). Neurobiology of injury (compression, traction, laceration) and repair, and grading of injuries. *Oxford Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery*, 243-252. <https://doi.org/nwg6>
- 99) He, F., Fan, Q., Cushway, T., et al. (2003). Long-term result of guided nerve regeneration with an inert microporous polytetrafluoroethylene conduit. *Chinese journal of traumatology*, 6(3), 145-151. <https://shorturl.at/fdUTC>
- 100) Heinzl, J., Längle, G., Oberhauser, V., Hausner, T., Kolbenschlag, J., Prahm, C., ... & Hercher, D. (2020). Use of the CatWalk gait analysis system to assess functional recovery in rodent models of peripheral nerve injury—a systematic review. *Journal of Neuroscience Methods*, 345, 108889. <https://doi.org/gtj55h>
- 101) Hellenbrand, D., Kaeppler, K., Ehlers, M., Thompson, C., Zurko, J., Buchholz, M. M., ... & Hanna, A. (2016). Immunohistochemical assessment of rat nerve isografts and immunosuppressed allografts. *Neurological Research*, 38(12), 1094-1101. <https://doi.org/n86h>
- 102) Henderson, C. E. (1996). Role of neurotrophic factors in neuronal development. *Current opinion in neurobiology*, 6(1), 64-70. <https://doi.org/csc3qb>
- 103) Hicks, R., Durinick, N., & Gage, J. (1988). Differentiation of idiopathic toe-walking and cerebral palsy. *Journal of pediatric orthopedics*, 8(2), 160-163. <https://rb.gy/p5gxwj>
- 104) Hollowell, J., Villadiego, A., & Rich, K. (1990). Sciatic nerve regeneration across gaps within silicone chambers: long-term effects of NGF and consideration of axonal branching. *Experimental neurology*, 110(1), 45-51. <https://doi.org/dt9nqz>
- 105) Houschyar, K., Momeni, A., Pyles, M., Cha, J., Maan, Z., Duscher, D., ... & Schoonhoven, J. (2016). The role of current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *Plastic surgery international*, 2016(1), 4175293. <https://doi.org/n86j>
- 106) Hu, Y., Wu, Y., Gou, Z., et al. (2016). 3D-engineering of Cellularized Conduits for Peripheral Nerve Regeneration. *Scientific Reports*, 6, 32184. <https://doi.org/f9mb7z>
- 107) Huang, J., Lu, L., Hu, X., Ye, Z., Peng, Y., Yan, X., et al. (2010). Electrical stimulation accelerates motor functional recovery in the rat model of 15-mm sciatic nerve gap bridged by scaffolds with longitudinally oriented microchannels. *Neurorehabil Neural Repair*, 24(8), 736-745. <https://doi.org/cnbb8d>

- 108) Hursh, J. B. (1939). The properties of growing nerve fibers. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 127(1), 140-153. <https://doi.org/nwg7>
- 109) Hussain, G., Wang, J., Rasul, A., Anwar, H., Qasim, M., Zafar, S., ... & Sun, T. (2020). Current status of therapeutic approaches against peripheral nerve injuries: a detailed story from injury to recovery. *International journal of biological sciences*, 16(1), 116-134. <https://doi.org/gqjzv7>
- 110) Ide, C. (1996). Peripheral nerve regeneration. *Neuroscience research*, 25(2), 101-121. <https://doi.org/dm6kcz>
- 111) Jessen, K. R., Mirsky, R., & Lloyd, A. C. (2015). Schwann cells: development and role in nerve repair. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(7), a020487. <https://doi.org/gm49hj>
- 112) Jang, S. Y., Shin, Y. K., Park, S. Y., Park, J. Y., Lee, H. J., Yoo, Y. H., ... & Park, H. T. (2016). Autophagic myelin destruction by Schwann cells during Wallerian degeneration and segmental demyelination. *Glia*, 64(5), 730-742. <https://doi.org/ghwwsv>
- 113) Jessen, K. R., & Mirsky, R. (2016). The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. *The Journal of physiology*, 594(13), 3521-3531. <https://doi.org/f8v37f>
- 114) Jessen, K. R., & Mirsky, R. (2019). The success and failure of the Schwann cell response to nerve injury. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 33. <https://doi.org/gghfvc>
- 115) Jiang, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, S., Chang, J., Liu, W., & Han, B. (2023). Multichannel nerve conduit based on chitosan derivatives for peripheral nerve regeneration and Schwann cell survival. *Carbohydrate polymers*, 301(Pt B), 120327. <https://doi.org/pdjd>
- 116) Johnson, E., & Soucacos, P. (2008). Nerve repair: experimental and clinical evaluation of biodegradable artificial nerve guides. *Injury*, 39(3), 30-36. <https://doi.org/fvtfjm>
- 117) Iwanaga, T., Takahashi-Iwanaga, H., Nio-Kobayashi, J., & Ebara, S. (2022). Structure and barrier functions of the perineurium and its relationship with associated sensory corpuscles: a review. *Biomedical Research*, 43(5), 145-159. <https://doi.org/nst4>
- 118) Kamble, N., Shukla, D., & Bhat, D. (2019). Peripheral nerve injuries: Electrophysiology for the neurosurgeon. *Neurology India*, 67(6), 1419-1422. <https://doi.org/n86k>
- 119) Kappos, E., Sieber, P., Engels, P., Mariolo, A., D'Arpa, S., Schaefer, D., & Kalbermatten, D. (2017). Validity and reliability of the CatWalk system as a static and dynamic gait analysis tool for the assessment of functional nerve recovery in small animal models. *Brain and behavior*, 7(7), e00723. <https://doi.org/gpdjh5>
- 120) Katsimpardi, L., Gaitanou, M., Malnou, C., Lledo, P., et al., (2008). BM88/Cend1 expression levels are critical for proliferation and differentiation of subventricular zone-derived neural precursor cells. *Stem Cells*, 26(7), 1796-1807. <https://doi.org/dv6437>

- 121) Kemp, S., Cederna, P., & Midha, R. (2017). Comparative outcome measures in peripheral regeneration studies. *Experimental neurology*, 287, 348-357. <https://doi.org/f9jd6w>
- 122) Khaled, M., Ibrahim, A., Abdelgalil, A., El-Saied, M., & El-Bably, S. (2023). Regenerative strategies in treatment of peripheral nerve injuries in different animal models. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 20(6), 839-877. <https://doi.org/g8td8w>
- 123) Khan, H., & Perera, N. (2020). Peripheral nerve injury: an update. *Orthopaedics and Trauma*, 34(3), 168-173. <https://doi.org/n86t>
- 124) King, R. (2014). Anatomy of the peripheral nerve. *Peripheral nerve disorders*, 32-37. <https://doi.org/nq6t>
- 125) Kornfeld, T., Vogt, P., & Radtke, C. (2018). Nerve grafting for peripheral nerve injuries with extended defect sizes. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 169(9), 240-251. <https://doi.org/gsgb52>
- 126) Kouyoumdjian, J. A., Graça, C. R., & Ferreira, V. F. (2017). Peripheral nerve injuries: A retrospective survey of 1124 cases. *Neurology India*, 65(3), 551-555. <https://doi.org/f955md>
- 127) Kubiak, C., Kung, T., Brown, D., Cederna, P., & Kemp, S. (2018). State-of-the-art techniques in treating peripheral nerve injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 141(3), 702-710. <https://doi.org/gc5wx9>
- 128) Kurtze, T. (1964) Microtechnique in neural surgery. *Clinical Neurosurgery*, 11, 128-137. <https://doi.org/n87m>
- 129) LaBanc, J. (1992). Classification of nerve injuries. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 4(2), 285-296. <https://doi.org/nwg8>
- 130) Lackington, W., Ryan, A., & O'Brien, F. (2017). Advances in nerve guidance conduit-based therapeutics for peripheral nerve repair. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3(7), 1221-1235. <https://doi.org/n86v>
- 131) Lam, T., & Leung, Y. (2024). Innovations in peripheral nerve regeneration. *Bioengineering*, 11(5), 444. <https://doi.org/n86w>
- 132) Langley, J., & Hashimoto, M. (1917). On the suture of separate nerve bundles in a nerve trunk and on internal nerve plexuses. *The Journal of Physiology*, 51(4-5), 318-346. <https://doi.org/n87h>
- 133) Lanier, S., Hill, J., Dy, C., & Brogan, D. (2021). Evolving techniques in peripheral nerve regeneration. *The Journal of hand surgery*, 46(8), 695-701. <https://doi.org/gqhg8s>
- 134) Lavdas, A., Franceschini, I., Dubois-Dalcq, M., & Matsas, R. (2006). Schwann cells genetically engineered to express PSA show enhanced migratory potential without impairment of their myelinating ability in vitro. *Glia*, 53(8), 868-878. <https://doi.org/b8jhp5>
- 135) Leckenby, J., Chacon, M., Grobbelaar, A., & Lichtman, J. (2019). Imaging peripheral nerve regeneration: a new technique for 3D visualization of axonal behavior. *Journal of Surgical Research*, 242, 207-213. <https://doi.org/n86x>
- 136) Li, R., Wu, J., Lin, Z., Nangle, M., Li, Y., Cai, P., et al. (2017). Single injection of a novel nerve growth factor coacervate improves structural and

- functional regeneration after sciatic nerve injury in adult rats. *Experimental neurology*, 288, 1-10. <https://doi.org/m6x4>
- 137) Li, C., Liu, S. Y., Pi, W., & Zhang, P. X. (2021). Cortical plasticity and nerve regeneration after peripheral nerve injury. *Neural Regeneration Research*, 16(8), 1518-1523. <https://doi.org/gp6kpv>
 - 138) Li, A., Pereira, C., Hill, E. E., Vukceвич, O., & Wang, A. (2022). In vitro, in vivo and ex vivo models for peripheral nerve injury and regeneration. *Current Neuropharmacology*, 20(2), 344-361. <https://doi.org/g8p8wp>
 - 139) Lin, F., Pan, Y., Hom, C., Sabbahi, M., & Shenaq, S. (1996). Ankle stance angle: a functional index for the evaluation of sciatic nerve recovery after complete transection. *Journal of reconstructive microsurgery*, 12(3), 173-177. <https://doi.org/b3z74g>
 - 140) Lindborg, J., Mack, M., & Zigmond, R. (2017). Neutrophils are critical for myelin removal in a peripheral nerve injury model of Wallerian degeneration. *Journal of Neuroscience*, 37(43), 10258-10277. <https://doi.org/gcgzr7>
 - 141) Liu, B., Yao, C., Hsu, S., Yeh, T., Chen, Y., & Kao, S. (2004). A novel use of genipin-fixed gelatin as extracellular matrix for peripheral nerve regeneration. *Journal of biomaterials applications*, 19(1), 21-34. <https://doi.org/ccp9kb>
 - 142) Liu, Q., Wang, X., & Yi, S. (2018). Pathophysiological changes of physical barriers of peripheral nerves after injury. *Frontiers in neuroscience*, 12, 597. <https://doi.org/gd7tfs>
 - 143) Liu, P., Peng, J., Han, G. H., Ding, X., Wei, S., Gao, G., ... & Wang, Y. (2019). Role of macrophages in peripheral nerve injury and repair. *Neural regeneration research*, 14(8), 1335-1342. <https://doi.org/gr8fd5>
 - 144) Liu, J., Li, L., Zou, Y., Fu, L., Ma, X., Zhang, H., ... & Guo, J. (2022). Role of microtubule dynamics in Wallerian degeneration and nerve regeneration after peripheral nerve injury. *Neural regeneration research*, 17(3), 673-681. <https://doi.org/gm5369>
 - 145) Liu, X., & Duan, X. (2023). Mechanisms and treatments of peripheral nerve injury. *Annals of Plastic Surgery*, 91(2), 313-318. <https://doi.org/n86z>
 - 146) Llanes, A., Towbin, R., Schaefer, C., & Towbin, A. (2024). Acute Wallerian Degeneration. *Pediatric Supplement to Applied Radiology March/April 2024*(2), 19-21. <https://shorturl.at/f2Nxo>
 - 147) Lopes, B., Sousa, P., Alvites, R., Branquinho, M., Sousa, A. C., Mendonça, C., ... & Maurício, A. C. (2022). Peripheral nerve injury treatments and advances: one health perspective. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 918. <https://doi.org/g8rrdb>
 - 148) López-Cebral, R., Silva-Correia, J., Reis, R., Silva, T., & Oliveira, J. (2017). Peripheral nerve injury: current challenges, conventional treatment approaches, and new trends in biomaterials-based regenerative strategies. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3(12), 3098-3122. <https://doi.org/gpju76>
 - 149) López-Leal, R., Diaz, P., & Court, F. A. (2018). In vitro analysis of the role of Schwann cells on axonal degeneration and regeneration using sensory neurons

- from dorsal root ganglia. *Schwann Cells: Methods and Protocols*, 255-267. <https://doi.org/n6s2>
- 150) Lu, Y., Shan, Q., Ling, M., Ni, X. A., Mao, S. S., Yu, B., & Cao, Q. Q. (2022). Identification of key genes involved in axon regeneration and Wallerian degeneration by weighted gene co-expression network analysis. *Neural regeneration research*, 17(4), 911-919. <https://doi.org/n6s3>
 - 151) Lundborg, G., Dahlin, L., Danielsen, N., & Zhao, Q. (1994). Trophism, tropism, and specificity in nerve regeneration. *Journal of reconstructive microsurgery*, 10(5), 345–354. <https://doi.org/cb4459>
 - 152) Luzhansky, I. D., Sudlow, L. C., Brogan, D. M., Wood, M. D., & Berezin, M. Y. (2019). Imaging in the repair of peripheral nerve injury. *Nanomedicine*, 14(20), 2659-2677. <https://doi.org/gntffk>
 - 153) MacKinnon S.E, & Dellon A.L. (1988). Classification of nerve injuries as the basis for treatment. In: SE Mackinnon, AL Dellon, editors. *Surgery of the peripheral nerve*. New York: Thieme. p 35–63
 - 154) Madura, T. (2012). Pathophysiology of peripheral nerve injury. *Basic principles of peripheral nerve disorders*, 1-16. <https://doi.org/nwhb>
 - 155) Maeda, T., Mackinnon, S., Best, T., Evans, P., Hunter, D., & Midha, R. (1993). Regeneration across 'stepping-stone' nerve grafts. *Brain research*, 618(2), 196-202. <https://doi.org/dkh4gm>
 - 156) Maggi, S. P., Lowe, J. B., & Mackinnon, S. E. (2003). Pathophysiology of nerve injury. *Clinics in plastic surgery*, 30(2), 109-126. <https://doi.org/c4pdhz>
 - 157) Manzano, G. M., Giuliano, L. M., & Nóbrega, J. A. (2008). A brief historical note on the classification of nerve fibers. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 66(1), 117-119. <https://doi.org/bc4h5c>
 - 158) Matejčík, V., Haviarová, Z., & Kuruc, R. (2024). Definition of the Terms About the Peripheral Nervous System. In *Peripheral Nervous System: Interrelationships and Variations* (pp. 9-12). Cham: Springer Nature Switzerland. <https://doi.org/nwhc>
 - 159) Meek, M., Van Der Werff, J., Nicolai, J., & Gramsbergen, A. (2001). Biodegradable p(DLLA-epsilon-CL) nerve guides versus autologous nerve grafts: electromyographic and video analysis. *Muscle & nerve*, 24(6), 753-759. <https://doi.org/bdgtkzs>
 - 160) Meek, M., Den Dunnen, W., Schakenraad, J., & Robinson, P. (1996). Evaluation of functional nerve recovery after reconstruction with a poly (DL-lactide-epsilon-caprolactone) nerve guide, filled with modified denatured muscle tissue. *Microsurgery*, 17(10), 555-561. <https://doi.org/dkfvvz>
 - 161) Meek, M., Den Dunnen, W., Schakenraad, J., & Robinson, P. (1999). Long-term evaluation of functional nerve recovery after reconstruction with a thin-walled biodegradable poly (DL-lactide-epsilon-caprolactone) nerve guide, using walking track analysis and electrostimulation tests. *Microsurgery*, 19(5), 247-253. <https://doi.org/dc94q3>

- 162) Midha, R., Munro, C., Dalton, P., Tator, C., & Shoichet, M. (2003). Growth factor enhancement of peripheral nerve regeneration through a novel synthetic hydrogel tube. *Journal of neurosurgery*, 99(3), 555-565. <https://doi.org/bfvmpp>
- 163) Min, Q., Parkinson, D. B., & Dun, X. P. (2021). Migrating Schwann cells direct axon regeneration within the peripheral nerve bridge. *Glia*, 69(2), 235-254. <https://doi.org/gm7zw9>
- 164) Mohammadi, R., Azizi, S., Delirez, N., Hobbenaghi, R., & Amini, K. (2011). Functional recovery of sciatic nerve through inside-out vein graft in rats. *Chinese journal of traumatology*, 14(1), 46-52. <https://doi.org/m63d>
- 165) Monk, K. R., Feltri, M. L., & Taveggia, C. (2015). New insights on Schwann cell development. *Glia*, 63(8), 1376-1393. <https://doi.org/gdq9t8>
- 166) Modrak, M., Talukder, M. H., Gurgenshili, K., Noble, M., & Elfar, J. C. (2020). Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies. *Journal of neuroscience research*, 98(5), 780-795. <https://doi.org/gt4xfz>
- 167) Namgung, U. K. (2015). The role of Schwann cell-axon interaction in peripheral nerve regeneration. *Cells Tissues Organs*, 200(1), 6-12. <https://doi.org/nst5>
- 168) Navarro, X. (2016). Functional evaluation of peripheral nerve regeneration and target reinnervation in animal models: a critical overview. *European Journal of Neuroscience*, 43(3), 271-286. <https://doi.org/f788m3>
- 169) Needels, D. L., Nieto-Sampedro, M., & Cotman, C. W. (1986). Induction of a neurite-promoting factor in rat brain following injury or deafferentation. *Neuroscience*, 18(3), 517-526. <https://doi.org/b6n4fv>
- 170) Nishimune, H., Oishi, I., Koyanagi, S., & Taguchi, T. (1998). Neurite outgrowth-promoting factors in extracts of denervated chick skeletal muscle. *Cellular and molecular neurobiology*, 18, 391-398. <https://doi.org/fnbq3c>
- 171) Nordlund, M., Thorstensson, A., & Cresswell, A. (2004). Conditioning Ia-afferent stimulation reduces the soleus Hoffman reflex in humans when muscle spindles are assumed to be inactive. *Neuroscience letters*, 366(3), 250-253. <https://doi.org/ctng65>
- 172) Nocera, G., & Jacob, C. (2020). Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77, 3977-3989. <https://doi.org/gk46s4>
- 173) Olsson, Y., & Kristensson, K. (1973). The perineurium as a diffusion barrier to protein tracers following trauma to nerves. *Acta neuropathologica*, 23, 105-111. <https://doi.org/dzrwvtv>
- 174) Orfahli, L., Rezaei, M., Figueroa, B., Crawford, A., Annunziata, M., Rao, M., ... & Gharb, B. (2021). Histomorphometry in peripheral nerve regeneration: comparison of different axon counting methods. *Journal of Surgical Research*, 268, 354-362. <https://doi.org/n862>
- 175) Otsuki, M., & Terenzio, M. (2023). Mechanisms of Axonal Degeneration and Regeneration of the Nervous System. *Neuroscience Research*, 197, 1-2. <https://doi.org/n6s4>

- 176) Qaffas, M. F., Alrefaie, A. S., Algadheeb, S. S., Aldabbous, F. M., Alkanderi, R. A., Alshatti, Q. N., ... & Bakhsh11, A. W. (2023). Types of intraoperative positioning nerve injuries. *International Journal of Community Medicine and Public Health*, 10(10), 3915-3920. <https://doi.org/nwhf>
- 177) Qu, W. R., Zhu, Z., Liu, J., Song, D. B., Tian, H., Chen, B. P., ... & Deng, L. X. (2021). Interaction between Schwann cells and other cells during repair of peripheral nerve injury. *Neural regeneration research*, 16(1), 93-98. <https://doi.org/gtcrb4>
- 178) Palispis, W., & Gupta, R. (2017). Surgical repair in humans after traumatic nerve injury provides limited functional neural regeneration in adults. *Experimental neurology*, 290, 106-114. <https://doi.org/g8p8v9>
- 179) Pan, H. C., Cheng, F. C., Chen, C. J., Lai, S. Z., Lee, C. W., Yang, D. Y., ... & Ho, S. P. (2007). Post-injury regeneration in rat sciatic nerve facilitated by neurotrophic factors secreted by amniotic fluid mesenchymal stem cells. *Journal of clinical neuroscience*, 14(11), 1089-1098. <https://doi.org/cjn5vq>
- 180) Panagopoulos, G. N., Megaloikonomos, P. D., & Mavrogenis, A. F. (2017). The present and future for peripheral nerve regeneration. *Orthopedics*, 40(1), e141-e156. <https://doi.org/f9wc95>
- 181) Patel, M., Vandevord, P., Matthew, H., Wu, B., DeSilva, S., Wooley, P. (2006). Video-gait analysis of functional recovery of nerve repaired with chitosan nerve guides. *Tissue engineering*, 12(11), 3189-3199. <https://doi.org/dpi948>
- 182) Patel, N., Lyon, K., & Huang, J. (2018). An update–tissue engineered nerve grafts for the repair of peripheral nerve injuries. *Neural regeneration research*, 13(5), 764-774. <https://doi.org/gdnhc6>
- 183) Penkert, G., Böhm, J., Schelle, T., & Penkert, G. (2015). Anatomy of the peripheral nerve system. *Focal Peripheral Neuropathies: Imaging, Neurological, and Neurosurgical Approaches*, 3-9. <https://doi.org/nq6v>
- 184) Pereira, J., Cabrita, A., Filipe, V., Bulas-Cruz, J., Couto, P., Melo-Pinto, P., et al. (2006). A comparison analysis of hindlimb kinematics during overground and treadmill locomotion in rats. *Behavioural brain research*, 172(2), 212-218. <https://doi.org/bh49zc>
- 185) Petrova, E. S., & Kolos, E. A. (2022). Current views on perineurial cells: unique origin, structure, functions. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 58(1), 1-23. <https://doi.org/nwhh>
- 186) Poduslo, J. F., & Curran, G. L. (1996). Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Molecular Brain Research*, 36(2), 280-286. <https://doi.org/brt46d>
- 187) Pinho, A., Fonseca, A., Serra, A., Santos, J., & Coelho, J. (2016). Peripheral nerve regeneration: current status and new strategies using polymeric materials. *Advanced healthcare materials*, 5(21), 2732-2744. <https://doi.org/f3rc9d>
- 188) Powell, H. C., & Myers, R. R. (1989). The blood-nerve barrier and the pathologic significance of nerve edema. *Implications of the Blood-Brain Barrier and Its Manipulation: Volume 1 Basic Science Aspects*, 199-222. <https://doi.org/c8fnj9>

- 189) Quigley, A., Bulluss, K., Kyrtzis, I., et al. (2013). Engineering a multimodal nerve conduit for repair of injured peripheral nerve. *Journal of neural engineering*, 10(1), 016008. <https://doi.org/g76qq7>
- 190) Rayner, M., Brown, H., Wilcox, M., Phillips, J., & Quick, T. (2020). Quantifying regeneration in patients following peripheral nerve injury. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 73(2), 201-208. <https://doi.org/n864>
- 191) Raza, C., Riaz, H., & Anjum, R. (2020). Repair strategies for injured peripheral nerve. *Life sciences*, 243, 117308. <https://doi.org/n865>
- 192) Reed, C., Frick, L., Weaver, A., Sidoli, M., Schlant, E., Feltri, M., & Wrabetz, L. (2020). Deletion of calcineurin in Schwann cells does not affect developmental myelination, but reduces autophagy and delays myelin clearance after peripheral nerve injury. *Journal of Neuroscience*, 40(32), 6165-6176. <https://doi.org/gnrnqw>
- 193) Reid, A., de Luca, A., Faroni, A., et al. (2013). Long term peripheral nerve regeneration using a novel PCL nerve conduit. *Neuroscience letters*, 544, 125-130. <https://doi.org/f2zwt2>
- 194) Reier, P., Zholudeva, L., & Lane, M. (2017). Axonal degeneration and regeneration in the peripheral and central nervous systems. In *Conn's Translational Neuroscience* (pp. 553-575). Academic Press. <https://doi.org/n6s5>
- 195) Reina, M. A., Machés, F., De Diego-Isasa, P., & Del Olmo, C. (2015). Ultrastructure of the Endoneurium. *Atlas of Functional Anatomy for Regional Anesthesia and Pain Medicine: Human Structure, Ultrastructure and 3D Reconstruction Images*, 37-57. <https://doi.org/nst6>
- 196) Reina, M. A., Boezaart, A., Nin, O. C., Zasimovich, Y., & Sala-Blanch, X. (2019). Yet another perineural layer: so what?. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 45, 483-484. <https://doi.org/nst7>
- 197) Reina, M. A., Boezaart, A. P., Tubbs, R. S., Zasimovich, Y., Fernández-Domínguez, M., Fernández, P., & Sala-Blanch, X. (2020). Another (internal) epineurium: beyond the anatomical barriers of nerves. *Clinical Anatomy*, 33(2), 199-206. <https://doi.org/nst8>
- 198) Reinhold, A. K., & Rittner, H. L. (2017). Barrier function in the peripheral and central nervous system—a review. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 469(1), 123-134. <https://doi.org/f9jxwz>
- 199) Ricci, V., Ricci, C., Cocco, G., Gervasoni, F., Donati, D., Farì, G., & Özçakar, L. (2022). Histopathology and high-resolution ultrasound imaging for peripheral nerve (injuries). *Journal of neurology*, 269(7), 3663-3675. <https://doi.org/gtjp7v>
- 200) Rigoni, M., & Negro, S. (2020). Signals orchestrating peripheral nerve repair. *Cells*, 9(8), 1768. <https://doi.org/n6s7>
- 201) Roballo, K., & Bushman, J. (2019). Evaluation of the host immune response and functional recovery in peripheral nerve autografts and allografts. *Transplant immunology*, 53, 61-71. <https://doi.org/n866>
- 202) Roballo, K., Gigley, J., Smith, T., Bittner, G., & Bushman, J. (2022). Functional and immunological peculiarities of peripheral nerve allografts. *Neural Regeneration Research*, 17(4), 721-727. <https://doi.org/gm79gr>

- 203) Robinson, P., van der Lei, B., Hoppen, H., Leenslag, J., Pennings, A., & Nieuwenhuis, P. (1991). Nerve regeneration through a two-ply biodegradable nerve guide in the rat and the influence of ACTH4-9 nerve growth factor. *Microsurgery*, 12(6), 412-419. <https://doi.org/djkzrb>
- 204) Robinson, L. (2018). Predicting recovery from peripheral nerve trauma. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 29(4), 721-733. <https://doi.org/gfm9dp>
- 205) Robinson, L. (2022). Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle & Nerve*, 66(6), 661-670. <https://doi.org/n6s8>
- 206) Romero-Ortega, M. (2022). Peripheral nerves, anatomy and physiology of. In *Encyclopedia of computational neuroscience* (pp. 2715-2719). New York, NY: Springer New York. <https://doi.org/nq6w>
- 207) Ronchi, G., Fregnan, F., Muratori, L., Gambarotta, G., & Raimondo, S. (2023). Morphological methods to evaluate peripheral nerve fiber regeneration: a comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1818. <https://doi.org/gsfh74>
- 208) Rotterman, T., Akhter, E., Lane, A., MacPherson, K., García, V., Tansey, M., & Alvarez, F. (2019). Spinal motor circuit synaptic plasticity after peripheral nerve injury depends on microglia activation and a CCR2 mechanism. *Journal of Neuroscience*, 39(18), 3412-3433. <https://doi.org/gks7f7>
- 209) Rotshenker, S. (2015). Traumatic injury to peripheral nerves. *Nerves and nerve injuries*, 2, 611-628. <https://doi.org/n6tb>
- 210) Rui, J., Runge, M., Spinner, R., Yaszemski, M., Windebank, A., Wang, H. (2014). Gait Cycle Analysis: Parameters Sensitive for Functional Evaluation of Peripheral Nerve Recovery in Rat Hind Limbs. *Annals of plastic surgery*, 73(4), 405-411. <https://doi.org/f6jcxn>
- 211) Rupp, A., Dornseifer, U., Fischer, A., Schmahl, W., Rodenacker, K., Jutting, U., et al. (2007a). Electrophysiologic assessment of sciatic nerve regeneration in the rat: surrounding limb muscles feature strongly in recordings from the gastrocnemius muscle. *Journal of neuroscience methods*, 166(2), 266-277. <https://doi.org/cwh4mk>
- 212) Rupp, A., Dornseifer, U., Fischer, A., Schmahl, W., Rodenacker, K., Jutting, U., et al. (2007b). *Functional, electrophysiologic and morphometric evaluation of peripheral nerve regeneration after bridging a 14 mm gap in the rat sciatic nerve*. Doctor of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine of the Ludwig-Maximilians-Universität, Munich. <https://doi.org/m6xz>
- 213) Rupp, A., Schmahl, W., Lederer, W., & Matiassek, K. (2007c). Strain differences in the branching of the sciatic nerve in rats. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 36(3), 202-208. <https://doi.org/d5spqv>
- 214) Saffari, T. M., Bedar, M., Hundepool, C. A., Bishop, A. T., & Shin, A. Y. (2020). The role of vascularization in nerve regeneration of nerve graft. *Neural regeneration research*, 15(9), 1573-1579. <https://journals.lww.com/nrronline/toc/2020/15090>

- 215) Salzer, J. L. (2015). Schwann cell myelination. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(8), a020529. <https://doi.org/gjjwgz>
- 216) Santos, P., Williams, S., & Thomas, S. (1995). Neuromuscular evaluation using rat gait analysis. *Journal of neuroscience methods*, 61(1-2), 79-84. <https://doi.org/djx9kj>
- 217) Scherman, P., Kanje, M., & Dahlin, L. (2004). Local effects on triiodothyronine-treated polyglactin sutures on regeneration across peripheral nerve defects. *Tissue engineering*, 10(3-4), 455-464. <https://doi.org/bz23hf>
- 218) Scholz, T., Krichevsky, A., Sumarto, A., Jaffurs, D., Wirth, G. A., Paydar, K., & Evans, G. R. (2009). Peripheral nerve injuries: an international survey of current treatments and future perspectives. *Journal of reconstructive microsurgery*, 25(06), 339-344. <https://doi.org/fd8g98>
- 219) Seddon, H. J. (1942). A classification of nerve injuries. *British medical journal*, 2(4260), 23. <https://doi.org/b7mfbn>
- 220) Seddighi, A., Nikouei, A., Seddighi, A. S., Zali, A. R., Tabatabaei, S. M., Sheykhi, A. R., ... & Naeimian, S. (2016). Peripheral nerve injury: a review article. *International Clinical Neuroscience Journal*, 3(1), 1-6. <https://doi.org/g8hpgk>
- 221) Seckel, B., Jones, D., Hekimian, K., Wang, K., Chakalis, D., & Costas, P. (1995). Hyaluronic acid through a new injectable nerve guide delivery system enhances peripheral nerve regeneration in the rat. *Journal of neuroscience research*, 40(3), 318-324. <https://doi.org/ccv7dt>
- 222) Silva, J., Marchese, G., Cauduro, C., & Debiasi, M. (2017). Nerve conduits for treating peripheral nerve injuries: A systematic literature review. *Hand Surgery and Rehabilitation*, 36(2), 71-85. <https://doi.org/grbd6v>
- 223) Shen, C., Yang, Y., & Liu, B. (2011). Large-area irradiated low-level laser effect in a biodegradable nerve guide conduit on neural regeneration of peripheral nerve injury in rats. *Injury*, 42(8), 803-813. <https://doi.org/fr6fzr>
- 224) Silva, W. N., Leonel, C., Prazeres, P. H., Sena, I. F., Guerra, D. A., Heller, D., ... & Birbrair, A. (2018). Role of Schwann cells in cutaneous wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 26(5), 392-397. <https://doi.org/nst9>
- 225) Simon, M., Porter, R., Brown, R., Coulton, G., & Terenghi, G. (2003). Effect of NT-4 and BDNF delivery to damaged sciatic nerves on phenotypic recovery of fast and slow muscles fibres. *The European journal of neuroscience*, 18(9), 2460-2466. <https://doi.org/c4sv6f>
- 226) Simon, N., Spinner, R., Kline, D., & Kliot, M. (2016). Advances in the neurological and neurosurgical management of peripheral nerve trauma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(2), 198-208. <https://doi.org/gmcgzh>
- 227) Skaper, S. D. (2012). The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview. *Neurotrophic factors: Methods and protocols*, 1-12. <https://doi.org/nq6x>
- 228) Skaper, S. D. (2018). Neurotrophic factors: an overview. *Neurotrophic Factors: Methods and Protocols*, 1-17. <https://doi.org/nq6z>

- 229) Smith, J. (1964) Microsurgery of Peripheral Nerves. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 33, 317-329. <https://doi.org/bp2gdc>
- 230) Smith, J. (1966). Factors influencing nerve repair: I. Blood supply of peripheral nerves. *Archives of Surgery*, 93(2), 335-341. <https://doi.org/dqnbr9>
- 231) Smith, B. E. (2006). Anatomy and histology of peripheral nerve. In Handbook of clinical neurophysiology (Vol. 7, pp. 3-22). Elsevier. <https://doi.org/b359wh>
- 232) Sohn, E., & Park, H. (2018). MicroRNA mediated regulation of Schwann cell migration and proliferation in peripheral nerve injury. *BioMed Research International*, 2018(1), 8198365. <https://doi.org/n6tc>
- 233) Steed, M. B. (2011). Peripheral nerve response to injury. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 19(1), 1-13. <https://doi.org/dws3bm>
- 234) Stewart, J. D. (2003). Peripheral nerve fascicles: anatomy and clinical relevance. *Muscle & nerve*, 28(5), 525-541. <https://doi.org/fvbf7f>
- 235) Stierli, S., Imperatore, V., & Lloyd, A. C. (2019). Schwann cell plasticity-roles in tissue homeostasis, regeneration, and disease. *Glia*, 67(11), 2203-2215. <https://doi.org/nsvb>
- 236) Stoll, G., & Müller, H. W. (1999). Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain pathology*, 9(2), 313-325. <https://doi.org/bm4bnq>
- 237) Stratton, J., & Shah, P. (2016). Macrophage polarization in nerve injury: do Schwann cells play a role?. *Neural regeneration research*, 11(1), 53-57. <https://doi.org/n6td>
- 238) Sunderland, S. (1945). Blood supply of peripheral nerves: Practical considerations. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 54(4), 280-282. <https://doi.org/nsvc>
- 239) Sunderland, S. S. (1990). The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle & Nerve*, 13(9), 771-784. <https://doi.org/ddrz5r>
- 240) Taras, J., Nanavati, V., & Steelman, P. (2005). Nerve conduits. *Journal of hand therapy*, 18(2), 191-7. <https://doi.org/ctwnbs>
- 241) Terenghi, G. (1999). Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *The Journal of Anatomy*, 194(1), 1-14. <https://doi.org/ctjngc>
- 242) Supra, R., & Agrawal, D. (2023). Peripheral nerve regeneration: opportunities and challenges. *Journal of spine research and surgery*, 5(1), 10. <https://doi.org/n867>
- 243) Terris, D., Cheng, E., Utley, D., Tarn, D., & Ho, P. (1999). Verity AN. Functional recovery following nerve injury and repair by silicon tubulization: comparison of laminin-fibronectin, dialyzed plasma, collagen gel, and phosphate buffered solution. *Auris, nasus, larynx*, 26(2), 117-122. <https://doi.org/fhj42j>
- 244) Tezcan, A. (2017). Peripheral nerve injury and current treatment strategies. In Peripheral Nerve Regeneration-From Surgery to New Therapeutic Approaches Including Biomaterials and Cell-Based Therapies Development. IntechOpen. <https://doi.org/n868>

- 245) Tham, S., Dowsing, B., Finkelstein, D., Donato, R., Cheema, S., Bartlett, P., et al. (1997). Leukemia inhibitory factor enhances the regeneration of transected rat sciatic nerve and the function of reinnervated muscle. *Journal of neuroscience research*, 47(2), 208-215. <https://shorturl.at/20bnL>
- 246) Tomlinson, J., Žygelytė, E., Grenier, J., Edwards, M., & Cheetham, J. (2018). Temporal changes in macrophage phenotype after peripheral nerve injury. *Journal of neuroinflammation*, 15(1), 1-17. <https://doi.org/gdspx3>
- 247) Tricaud, N., & Park, H. (2017). Wallerian demyelination: chronicle of a cellular cataclysm. *Cellular and molecular life sciences*, 74, 4049-4057. <https://doi.org/gcf7wz>
- 248) Trumble, T. (1992). Peripheral nerve transplantation: the effects of predegenerated grafts and immunosuppression. *Journal of Neural Transplantation and Plasticity*, 3(1), 39-49. <https://shorturl.at/z2aVu>
- 249) Ubogu, E. E. (2013). The molecular and biophysical characterization of the human blood-nerve barrier: current concepts. *Journal of vascular research*, 50(4), 289-303. <https://doi.org/f47xb7>
- 250) Ubogu, E. E. (2020). Biology of the human blood-nerve barrier in health and disease. *Experimental neurology*, 328, 113272. <https://doi.org/gsqvrb>
- 251) Uysal, C., Mizuno, H., & Hyakusoku, H. (2009). Sciatic nerve anatomy in rat re-visited: a more proximal intervention. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*, 62(6), 847-849. <https://doi.org/dw3w2v>
- 252) Varejao, A. (2003). Toe out angle: a functional index for the evaluation of sciatic nerve recovery in the rat model. *Experimental neurology*, 183(2), 695-699. <https://doi.org/fjgt7p>
- 253) Varejao, A., Cabrita, A., Meek, M., Bulas-Cruz, J., Filipe, V., Gabriel, R., et al. (2003). Ankle kinematics to evaluate functional recovery in crushed rat sciatic nerve. *Muscle & Nerve*, 27(6), 706-714. <https://doi.org/dnq4ft>
- 254) Varejao, A., Cabrita, A., Meek, M., Bulas-Cruz, J., Gabriel, R., Filipe, V., et al. (2002). Motion of the foot and ankle during the stance phase in rats. *Muscle & Nerve*, 26(5), 630-635. <https://doi.org/bwzzv7>
- 255) Varejao, A., Cabrita, A., Meek, M., Bulas-Cruz, J., Melo-Pinto, P., Raimondo, S., et al. (2004). Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *Journal of Neurotrauma*, 21(11), 1652-1670. <https://doi.org/fhxgh3>
- 256) Varejao, A., Cabrita, A., Patricio, J., Bulas-Cruz, J., Gabriel, R., Melo-Pinto, P., et al. (2001a). Functional assessment of peripheral nerve recovery in the rat: gait kinematics. *Microsurgery*, 21(8), 383-388. <https://doi.org/bswg4p>
- 257) Varejao, A., Meek, M., Ferreira, A., Patricio, J., & Cabrita, A. (2001b). Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *Journal of neuroscience methods*, 108(1), 1-9. <https://doi.org/bhdnkb>
- 258) Varejao, A., Melo-Pinto, P., Meek, M., Filipe, V., & Bulas-Cruz, J. (2004). Methods for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. *Neurological research*, 26(2), 186-194. <https://doi.org/bt4vw3>

- 259) Varga, I., & Mravec, B. (2015). Nerve fiber types. In *Nerves and nerve injuries* (pp. 107-113). Academic Press. <https://doi.org/nwhm>
- 260) Vleggeert-Lankamp, C. (2007). The role of evaluation methods in the assessment of peripheral nerve regeneration through synthetic conduits: a systematic review. *Journal of neurosurgery*, 107(6), 1168-1189. <https://doi.org/bzf2kf>
- 261) Vleggeert-Lankamp, C., de Ruiter, G., Wolfs, J., et al. (2007). Pores in synthetic nerve conduits are beneficial to regeneration. *Journal of biomedical materials research*, 80A(4), 965-982. <https://doi.org/d2f2vd>
- 262) Voinesco, F., Glauser, L., Kraftsik, R., & Barakat-Walter, I. (1998). Local administration of thyroid hormones in silicone chamber increases regeneration of rat transected sciatic nerve. *Experimental neurology*, 150(1), 69-81. <https://doi.org/bnnxs3>
- 263) Wang, M. L., Rivlin, M., Graham, J. G., & Beredjiklian, P. K. (2019). Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. *Connective tissue research*, 60(1), 3-9. <https://doi.org/gkbkwm>
- 264) Wang, J., Chen, D., & Zheng, M. (2020). Anatomy of Peripheral Nerves. *Ultrasonography Diagnosis of Peripheral Nerves: Cases and Illustrations*, 1-8. <https://doi.org/nq62>
- 265) Wang, T., Ito, A., Tajino, J., Kuroki, H., & Aoyama, T. (2020). 3D kinematic analysis for the functional evaluation in the rat model of sciatic nerve crush injury. *Journal of visualized experiments*, 156, e60267. <https://doi.org/n869>
- 266) Wang, J., Xiong, H., Zhu, T., Liu, Y., Pan, H., Fan, C., Zhao, X., & Lu, W. W. (2020). Bioinspired Multichannel Nerve Guidance Conduit Based on Shape Memory Nanofibers for Potential Application in Peripheral Nerve Repair. *ACS nano*, 14(10), 12579–12595. <https://doi.org/gmsnpm>
- 267) Wang, S., Wan, A., Xu, X., Gao, S., Mao, H., Leong, K., et al. (2001). A new nerve guide conduit material composed of a biodegradable poly(phosphoester). *Biomaterials*, 22(10), 1157-1169. <https://doi.org/dtrbf3>
- 268) Wang, S., Wang, Y., Chen, B., Zhao, M., Song, G., Wang, J., & Xu, J. (2023). Preparation and performance study of multichannel PLA artificial nerve conduits. *Biomedical materials*, 18(6), 065001. <https://doi.org/pdjh>
- 269) Ward, S., Pearce, A., Pietrosimone, B., Bennell, K., Clark, R., & Bryant, A. (2015). Neuromuscular deficits after peripheral joint injury: a neurophysiological hypothesis. *Muscle & nerve*, 51(3), 327-332. <https://doi.org/n6tf>
- 270) Weerasuriya, A., & Mizisin, A. P. (2011). The blood-nerve barrier: structure and functional significance. *The Blood-Brain and Other Neural Barriers: Reviews and Protocols*, 149-173. <https://doi.org/cbccrj>
- 271) Weiss, T., Taschner-Mandl, S., Bileck, A., Slany, A., Kromp, F., Rifatbegovic, F., ... & Ambros, I. M. (2016). Proteomics and transcriptomics of peripheral nerve tissue and cells unravel new aspects of the human Schwann cell repair phenotype. *Glia*, 64(12), 2133-2153. <https://doi.org/t9b22p>

- 272) Weng, J., Zhang, P., Yin, X., & Jiang, B. (2018). The whole transcriptome involved in denervated muscle atrophy following peripheral nerve injury. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 69. <https://doi.org/gc66t2>
- 273) Wilcox, M., Gregory, H., Powell, R., Quick, T., & Phillips, J. (2021). Strategies for peripheral nerve repair. *Current tissue microenvironment reports*, 1, 49-59. <https://doi.org/gnbmgm>
- 274) Wilcox, M., Laranjeira, S., Eriksson, T., Jessen, K., Mirsky, R., Quick, T., & Phillips, J. (2020). Characterising cellular and molecular features of human peripheral nerve degeneration. *Acta Neuropathologica Communications*, 8, 1-17. <https://doi.org/n6th>
- 275) Wilson, E. R., Della-Flora Nunes, G., Weaver, M. R., Frick, L. R., & Feltri, M. L. (2021). Schwann cell interactions during the development of the peripheral nervous system. *Developmental neurobiology*, 81(5), 464-489. <https://doi.org/nsvd>
- 276) Wong, K., Babetto, E., & Beirowski, B. (2017). Axon degeneration: make the Schwann cell great again. *Neural regeneration research*, 12(4), 518-524. <https://doi.org/f985qb>
- 277) Wu, S., Shen, W., Ge, X., Ao, F., Zheng, Y., Wang, Y., ... & Luo, Y. (2023). Advances in large gap peripheral nerve injury repair and regeneration with bridging nerve guidance conduits. *Macromolecular Bioscience*, 23(10), 2300078. <https://doi.org/n87b>
- 278) Xu, X., Yee, W., Hwang, P., Yu, H., Wan, A., Gao, S., et al. (2003). Peripheral nerve regeneration with sustained release of poly(phosphoester) microencapsulated nerve growth factor within nerve guide conduits. *Biomaterials*, 24(13), 2405-2412. <https://doi.org/c23sb4>
- 279) Yannas, I., Tzeranis, D., & So, P. (2017). Regeneration of injured skin and peripheral nerves requires control of wound contraction, not scar formation. *Wound Repair and Regeneration*, 25(2), 177-191. <https://doi.org/f99qk8>
- 280) Yang, Y., De Laporte, L., Rives, C., et al. (2005). Neurotrophin releasing single and multiple lumen nerve conduits. *Journal of controlled release*, 104(3), 433-446. <https://doi.org/dtnxmt>
- 281) Yang, Y., Shen, C., Cheng, H., & Liu, B. (2011). Sciatic nerve repair by reinforced nerve conduits made of gelatin-tricalcium phosphate composites. *Journal of biomedical materials research*, 96A(2), 288-300. <https://doi.org/cgvxxp>
- 282) Yao, L., Billiar, K., Windebank, A., & Pandit, A. (2010). Multichanneled collagen conduits for peripheral nerve regeneration: design, fabrication, and characterization. *Tissue engineering Part C, Methods*, 16(6), 1585-1596. <https://doi.org/fmjntt>
- 283) Yao, L., de Ruiter, G., Wang, H., et al. (2010). Controlling dispersion of axonal regeneration using a multichannel collagen nerve conduit. *Biomaterials*, 31(22), 5789-5797. <https://doi.org/d485jf>
- 284) Yoshii, S., & Oka, M. (2001). Collagen filaments as a scaffold for nerve regeneration. *Journal of biomedical materials research*, 56(3), 400-405. <https://doi.org/c27rbt>

- 285) Yu, X., & Bellamkonda, R. (2004). Tissue-engineered scaffolds are effective alternatives to autografts for bridging peripheral nerve gaps. *Tissue engineering*, 9(3), 421-430. <https://doi.org/fh2wn7>
- 286) Yu, P., Matloub, H., Sanger, J., & Narini, P. (2001). Gait analysis in rats with peripheral nerve injury. *Muscle Nerve*, 24(2), 231-239. <https://doi.org/cjbmxi>
- 287) Yu, Q., Zhang, S., Wang, T., Peng, F., Han, D., & Gu, Y. (2017). End-to-side neurorrhaphy repairs peripheral nerve injury: sensory nerve induces motor nerve regeneration. *Neural regeneration research*, 12(10), 1703-1707. <https://doi.org/gck38w>
- 288) Zhang, K., Jiang, M., & Fang, Y. (2021). The drama of Wallerian degeneration: the cast, crew, and script. *Annual review of genetics*, 55(1), 93-113. <https://doi.org/n6tj>
- 289) Zhang, Y., Sheng Q., Qi, F., et al. (2013). Schwann cell-seeded scaffold with longitudinally oriented micro-channels for reconstruction of sciatic nerve in rats. *Journal of materials science Materials in medicine*, 24(7), 1767-1780. <https://doi.org/f4373q>
- 290) Zhou, Y., & Notterpek, L. (2016). Promoting peripheral myelin repair. *Experimental neurology*, 283, 573-580. <https://doi.org/f83hpp>
- 291) Zigmond, R., & Echevarria, F. (2019). Macrophage biology in the peripheral nervous system after injury. *Progress in neurobiology*, 173, 102-121. <https://doi.org/gnrnqp>
- 292) Zou, Y., Zhang, G., Yang, Y., Huang, H., Li, Z., Chen, X., ... & Niu, G. (2024). Advanced techniques and innovations in peripheral nerve repair: a comprehensive review for clinical and experimental reference. *Reviews in the Neurosciences*, (0). <https://doi.org/n87c>
- 293) Zuniga, J. R., & Radwan, A. M. (2013). Classification of nerve injuries. *Trigeminal nerve injuries*, 17-25. <https://doi.org/nwhn>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα Ι – One way Anova για τη μεταβλητή SFI

Post Hoc Tests SFI Multiple Comparisons							
Bonferroni							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
SFI_T0	end to end	autograft	1,2828	1,8322	1,000	-4,0982	6,6638
		3-channel tube	1,7682	1,7381	1,000	-3,3367	6,8730
		3-channel tube+schwann cells	0,6348	1,6677	1,000	-4,2632	5,5329
		neurotmesis	2,7925	2,5255	1,000	-4,6247	10,2097
	autograft	end to end	-1,2828	1,8322	1,000	-6,6638	4,0982
		3-channel tube	0,4854	1,9216	1,000	-5,1582	6,1290
		3-channel tube+schwann cells	-0,6479	1,8581	1,000	-6,1052	4,8094
		neurotmesis	1,5097	2,6550	1,000	-6,2881	9,3075
	3-channel tube	end to end	-1,7682	1,7381	1,000	-6,8730	3,3367
		autograft	-0,4854	1,9216	1,000	-6,1290	5,1582
		3-channel tube+schwann cells	-1,1333	1,7655	1,000	-6,3186	4,0519
		neurotmesis	1,0243	2,5911	1,000	-6,5855	8,6342
	3-channel tube+schwann cells	end to end	-0,6348	1,6677	1,000	-5,5329	4,2632

Post Hoc Tests SFI Multiple Comparisons							
Bonferroni							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
		autograft	0,6479	1,8581	1,000	-4,8094	6,1052
		3-channel tube	1,1333	1,7655	1,000	-4,0519	6,3186
		neurotmesis	2,1577	2,5444	1,000	-5,3151	9,6304
	neurotmesis	end to end	-2,7925	2,5255	1,000	-10,2097	4,6247
		autograft	-1,5097	2,6550	1,000	-9,3075	6,2881
		3-channel tube	-1,0243	2,5911	1,000	-8,6342	6,5855
		3-channel tube+schwann cells	-2,1577	2,5444	1,000	-9,6304	5,3151
SFI_T1	end to end	autograft	-0,0252	3,4705	1,000	-10,2180	10,1675
		3-channel tube	3,5712	3,2924	1,000	-6,0985	13,2409
		3-channel tube+schwann cells	5,3103	3,1591	0,990	-3,9678	14,5883
		neurotmesis	0,7337	4,7838	1,000	-13,3161	14,7834
	autograft	end to end	0,0252	3,4705	1,000	-10,1675	10,2180
		3-channel tube	3,5964	3,6399	1,000	-7,0939	14,2866
		3-channel tube+schwann cells	5,3355	3,5197	1,000	-5,0019	15,6728
		neurotmesis	0,7589	5,0292	1,000	-14,0118	15,5296
	3-channel tube	end to end	-3,5712	3,2924	1,000	-13,2409	6,0985
		autograft	-3,5964	3,6399	1,000	-14,2866	7,0939
		3-channel tube+schwann cells	1,7391	3,3443	1,000	-8,0829	11,5611

Post Hoc Tests SFI Multiple Comparisons							
Bonferroni							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
		neurotmesis	-2,8375	4,9080	1,000	-17,2522	11,5772
	3-channel tube+schwann cells	end to end	-5,3103	3,1591	0,990	-14,5883	3,9678
		autograft	-5,3355	3,5197	1,000	-15,6728	5,0019
		3-channel tube	-1,7391	3,3443	1,000	-11,5611	8,0829
		neurotmesis	-4,5766	4,8196	1,000	-18,7316	9,5784
	neurotmesis	end to end	-0,7337	4,7838	1,000	-14,7834	13,3161
		autograft	-0,7589	5,0292	1,000	-15,5296	14,0118
		3-channel tube	2,8375	4,9080	1,000	-11,5772	17,2522
		3-channel tube+schwann cells	4,5766	4,8196	1,000	-9,5784	18,7316
SFI_T2	end to end	autograft	8,5479479 [*]	2,8871	0,047	-17,0351	-0,0608
		3-channel tube	-2,0650	2,6519	1,000	-9,8609	5,7310
		3-channel tube+schwann cells	8,3378661 [*]	2,5445	0,019	-15,8181	-0,8577
		neurotmesis	8,8126	3,8532	0,265	-2,5146	20,1399
	autograft	end to end	8.5479479 [*]	2,8871	0,047	0,0608	17,0351
		3-channel tube	6,4830	3,0194	0,368	-2,3931	15,3591
		3-channel tube+schwann cells	0,2101	2,9255	1,000	-8,3900	8,8102

Post Hoc Tests SFI Multiple Comparisons							
Bonferroni							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
		neurotmesis	17,360585 ₆ *	4,1147	0,001	5,2645	29,4567
	3-channel tube	end to end	2,0650	2,6519	1,000	-5,7310	9,8609
		autograft	-6,4830	3,0194	0,368	-15,3591	2,3931
		3-channel tube+schwann cells	-6,2729	2,6937	0,240	-14,1917	1,6458
		neurotmesis	10,8776	3,9533	0,083	-0,7440	22,4991
	3-channel tube+schwann cells	end to end	8,3378661*	2,5445	0,019	0,8577	15,8181
		autograft	-0,2101	2,9255	1,000	-8,8102	8,3900
		3-channel tube	6,2729	2,6937	0,240	-1,6458	14,1917
		neurotmesis	17,150503 ₈ *	3,8820	0,001	5,7384	28,5626
	neurotmesis	end to end	-8,8126	3,8532	0,265	-20,1399	2,5146
		autograft	17,360585 ₆ *	4,1147	0,001	-29,4567	-5,2645
		3-channel tube	-10,8776	3,9533	0,083	-22,4991	0,7440
		3-channel tube+schwann cells	17,150503 ₈ *	3,8820	0,001	-28,5626	-5,7384
SFI_T3	end to end	autograft	3,3261	3,0710	1,000	-5,7199	12,3722
		3-channel tube	3,0943	2,9885	1,000	-5,7086	11,8972
		3-channel tube+schwann cells	0,2679	2,8568	1,000	-8,1472	8,6831

Post Hoc Tests SFI Multiple Comparisons							
Bonferroni							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
		neurotmesis	17,515659 ₂ *	4,2051	0,001	5,1289	29,9024
	autograft	end to end	-3,3261	3,0710	1,000	-12,3722	5,7199
		3-channel tube	-0,2318	3,2408	1,000	-9,7780	9,3143
		3-channel tube+schwann cells	-3,0582	3,1198	1,000	-12,2481	6,1316
		neurotmesis	14,189520 ₉ *	4,3880	0,022	1,2639	27,1151
	3-channel tube	end to end	-3,0943	2,9885	1,000	-11,8972	5,7086
		autograft	0,2318	3,2408	1,000	-9,3143	9,7780
		3-channel tube+schwann cells	-2,8264	3,0386	1,000	-11,7770	6,1242
		neurotmesis	14,421342 ₄ *	4,3307	0,017	1,6647	27,1779
	3-channel tube+schwann cells	end to end	-0,2679	2,8568	1,000	-8,6831	8,1472
		autograft	3,0582	3,1198	1,000	-6,1316	12,2481
		3-channel tube	2,8264	3,0386	1,000	-6,1242	11,7770
		neurotmesis	17,247754 ₆ *	4,2409	0,002	4,7556	29,7399
	neurotmesis	end to end	-17,515659 ₂ *	4,2051	0,001	-29,9024	-5,1289
		autograft	-14,189520 ₉ *	4,3880	0,022	-27,1151	-1,2639
		3-channel tube	-14,421342 ₄ *	4,3307	0,017	-27,1779	-1,6647

Post Hoc Tests SFI Multiple Comparisons							
Bonferroni							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
		3-channel tube+schwann cells	-17,2477546*	4,2409	0,002	-29,7399	-4,7556
SFI_T4	end to end	autograft	1,6780	4,2295	1,000	-10,8224	14,1785
		3-channel tube	5,1460	3,7680	1,000	-5,9903	16,2823
		3-channel tube+schwann cells	0,1356	3,7680	1,000	-11,0007	11,2719
		neurotmesis	19,8034799*	5,3817	0,006	3,8977	35,7093
	autograft	end to end	-1,6780	4,2295	1,000	-14,1785	10,8224
		3-channel tube	3,4680	4,2961	1,000	-9,2293	16,1653
		3-channel tube+schwann cells	-1,5424	4,2961	1,000	-14,2398	11,1549
		neurotmesis	18,1254555*	5,7639	0,030	1,0902	35,1607
	3-channel tube	end to end	-5,1460	3,7680	1,000	-16,2823	5,9903
		autograft	-3,4680	4,2961	1,000	-16,1653	9,2293
		3-channel tube+schwann cells	-5,0104	3,8426	1,000	-16,3673	6,3464
		neurotmesis	14,6575	5,4342	0,099	-1,4036	30,7185
	3-channel tube+schwann cells	end to end	-0,1356	3,7680	1,000	-11,2719	11,0007
		autograft	1,5424	4,2961	1,000	-11,1549	14,2398

Post Hoc Tests SFI Multiple Comparisons							
Bonferroni							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
		3-channel tube	5,0104	3,8426	1,000	-6,3464	16,3673
		neurotmesis	19,667902 0*	5,4342	0,008	3,6069	35,7289
	neurotmesis	end to end	- 19,803479 9*	5,3817	0,006	-35,7093	-3,8977
		autograft	- 18,125455 5*	5,7639	0,030	-35,1607	-1,0902
		3-channel tube	-14,6575	5,4342	0,099	-30,7185	1,4036
		3-channel tube+schwann cells	- 19,667902 0*	5,4342	0,008	-35,7289	-3,6069
SFI_T5	end to end	autograft	6,8848	4,4104	1,000	-6,1349	19,9046
		3-channel tube	6,1741	4,1667	1,000	-6,1264	18,4746
		3-channel tube+schwann cells	5,0928	3,9893	1,000	-6,6840	16,8696
		neurotmesis	26,299135 11*	5,8154	0,000	9,1316	43,4666
	autograft	end to end	-6,8848	4,4104	1,000	-19,9046	6,1349
		3-channel tube	-0,7107	4,5714	1,000	-14,2060	12,7846
		3-channel tube+schwann cells	-1,7920	4,4104	1,000	-14,8118	11,2278
		neurotmesis	19,414314 77*	6,1119	0,027	1,3715	37,4572
	3-channel tube	end to end	-6,1741	4,1667	1,000	-18,4746	6,1264
		autograft	0,7107	4,5714	1,000	-12,7846	14,2060

Post Hoc Tests SFI Multiple Comparisons							
Bonferroni							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
		3-channel tube+schwann cells	-1,0813	4,1667	1,000	-13,3818	11,2192
		neurotmesis	20,12501152*	5,9385	0,015	2,5941	37,6559
	3-channel tube+schwann cells	end to end	-5,0928	3,9893	1,000	-16,8696	6,6840
		autograft	1,7920	4,4104	1,000	-11,2278	14,8118
		3-channel tube	1,0813	4,1667	1,000	-11,2192	13,3818
		neurotmesis	21,20631846*	5,8154	0,007	4,0388	38,3738
	neurotmesis	end to end	26,29913511*	5,8154	0,000	-43,4666	-9,1316
		autograft	19,41431477*	6,1119	0,027	-37,4572	-1,3715
		3-channel tube	20,12501152*	5,9385	0,015	-37,6559	-2,5941
		3-channel tube+schwann cells	21,20631846*	5,8154	0,007	-38,3738	-4,0388
SFI_T6	end to end	autograft	11,6836	4,4787	0,124	-1,5532	24,9204
		3-channel tube	3,8411	4,6171	1,000	-9,8050	17,4872
		3-channel tube+schwann cells	5,8318	4,1764	1,000	-6,5116	18,1752
		neurotmesis	43,31157521*	6,0880	0,000	25,3181	61,3050

Post Hoc Tests SFI Multiple Comparisons							
Bonferroni							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
	autograft	end to end	-11,6836	4,4787	0,124	-24,9204	1,5532
		3-channel tube	-7,8425	4,8923	1,000	-22,3018	6,6168
		3-channel tube+schwann cells	-5,8518	4,4787	1,000	-19,0886	7,3851
		neurotmesis	31.627990 50*	6,2993	0,000	13,0103	50,2457
	3-channel tube	end to end	-3,8411	4,6171	1,000	-17,4872	9,8050
		autograft	7,8425	4,8923	1,000	-6,6168	22,3018
		3-channel tube+schwann cells	1,9908	4,6171	1,000	-11,6554	15,6369
		neurotmesis	39,470494 70*	6,3985	0,000	20,5596	58,3814
	3-channel tube+schwann cells	end to end	-5,8318	4,1764	1,000	-18,1752	6,5116
		autograft	5,8518	4,4787	1,000	-7,3851	19,0886
		3-channel tube	-1,9908	4,6171	1,000	-15,6369	11,6554
		neurotmesis	37,479744 27*	6,0880	0,000	19,4863	55,4732
	neurotmesis	end to end	- 43,311575 21*	6,0880	0,000	-61,3050	-25,3181
		autograft	- 31,627990 50*	6,2993	0,000	-50,2457	-13,0103
		3-channel tube	- 39,470494 70*	6,3985	0,000	-58,3814	-20,5596

Post Hoc Tests SFI Multiple Comparisons							
Bonferroni							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
		3-channel tube+schwann cells	- 37,479744 27*	6,0880	0,000	-55,4732	-19,4863
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.							

**Παράρτημα ΙΙΑ – Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα
παράγοντα + Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή IC**

% μεταβολή από τον χρόνο 0		Μέση τιμή	ΤΑ	Διάμεσος	IQR	p-value
Χρόνος 1	Group A	10,06	17,06	10,72	29,44	0,499
	Group B	3,22	17,49	-0,05	16,52	
	Group Γ	4,63	12,27	5,29	21,13	
	Group Δ	14,27	27,09	6,58	29,82	
	Group E	13,13	12,49	10,17	24,35	
Χρόνος 2	Group A	23,59	28,18	16,54	43,31	0,597
	Group B	22,79	28,81	14,30	39,18	
	Group Γ	12,45	18,29	13,64	32,02	
	Group Δ	12,40	31,79	16,85	36,21	
	Group E	23,33	16,40	19,05	30,33	
Χρόνος 3	Group A	34,95	35,91	23,20	46,76	0,362
	Group B	14,21	17,25	12,80	24,42	
	Group Γ	20,98	15,62	18,91	23,19	
	Group Δ	18,10	26,26	11,93	28,30	
	Group E	27,99	17,55	23,03	32,78	
Χρόνος 4	Group A	33,69	26,70	34,82	40,64	0,221
	Group B	22,57	22,70	16,33	26,69	
	Group Γ	23,24	23,98	24,69	34,07	
	Group Δ	15,97	31,34	14,42	31,94	
	Group E	7,05	10,26	5,23	19,62	
Χρόνος 5	Group A	32,19	22,75	29,77	36,12	0,814
	Group B	26,74	26,72	17,72	30,82	
	Group Γ	21,18	17,36	22,99	28,69	
	Group Δ	29,45	34,21	24,23	45,51	
	Group E	32,15	32,90	24,73	52,13	
Χρόνος 6	Group A	34,45	37,20	36,22	59,44	0,548
	Group B	18,81	16,70	14,24	27,89	
	Group Γ	21,49	17,12	20,94	21,97	
	Group Δ	18,82	22,24	13,88	35,81	
	Group E	33,14	27,12	34,51	54,17	

Παράρτημα IIB – Μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of Covariance) για τη μεταβλητή IC

απόλυτη μεταβολή από τον χρόνο 0		PMT	95% Confidence Interval		p-value
			Lower Bound	Upper Bound	
Χρόνος 1	Group A	5,827	1,970	9,685	0,564
	Group B	4,072	-0,826	8,971	
	Group Γ	4,391	0,529	8,254	
	Group Δ	7,398	4,182	10,615	
	Group E	2,226	-4,762	9,214	
Χρόνος 2	Group A	15,063	9,093	21,032	0,021
	Group B	19,881	12,300	27,461	
	Group Γ	10,420	4,443	16,398	
	Group Δ	5,618	0,640	10,595	
	Group E	7,205	-3,609	18,020	
Χρόνος 3	Group A	23,375	17,865	28,885	0,010
	Group B	13,239	6,241	20,236	
	Group Γ	17,126	11,608	22,644	
	Group Δ	10,462	5,867	15,056	
	Group E	11,426	1,443	21,408	
Χρόνος 4	Group A	23,210	16,954	29,466	0,001
	Group B	19,091	11,147	27,036	
	Group Γ	18,417	12,153	24,682	
	Group Δ	8,828	3,612	14,045	
	Group E	-1,436	-12,770	9,898	
Χρόνος 5	Group A	22,083	16,594	27,573	0,398
	Group B	22,632	15,660	29,603	
	Group Γ	17,096	11,599	22,594	
	Group Δ	18,519	13,942	23,097	
	Group E	13,340	3,394	23,286	
Χρόνος 6	Group A	22,977	16,912	29,042	0,085
	Group B	16,919	9,217	24,621	
	Group Γ	17,167	11,093	23,240	
	Group Δ	11,557	6,500	16,614	
	Group E	14,339	3,351	25,327	

Παράρτημα ΙΙΙ – Ανάλυση της μεταβλητής ΟΤΟ

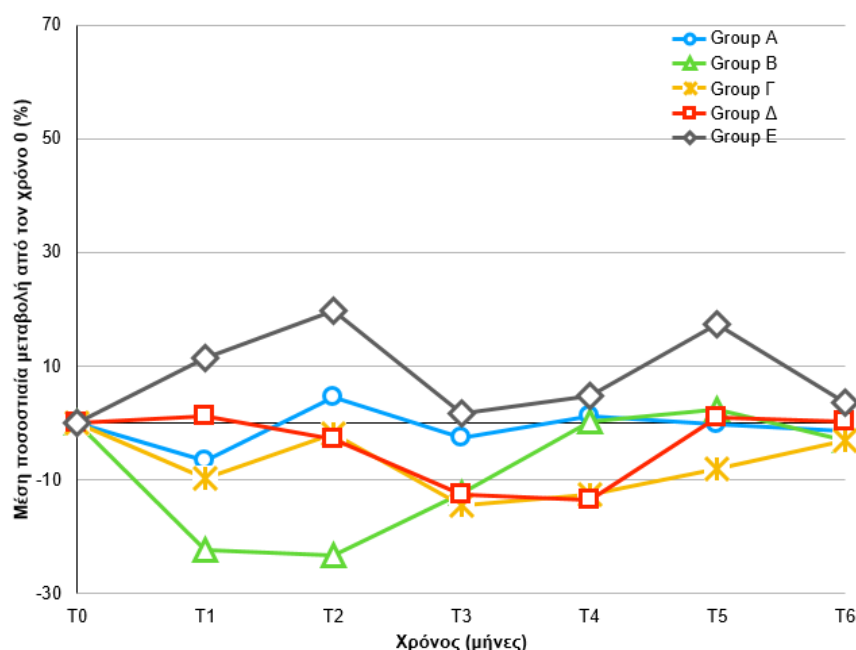
Α. Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα σε συνδυασμό με το Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή ΟΤΟ

Χρησιμοποιείται το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα και το Kruskal-Wallis test προς μελέτη των διαφορών ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση του δείκτη ΟΤΟ (Σχήμα ΙΙΙ.1, Πίνακας ΙΙΙ.1). Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 στις χρονικές εκτιμήσεις χρόνος 3 ($p=0,523$), χρόνος 4 ($p=0,275$), χρόνος 5 ($p=0,544$) και χρόνος 6 ($p=0,987$), ενώ υπάρχει για τις χρονικές εκτιμήσεις χρόνος 1 ($p=0,054$) και χρόνος 2 ($p=0,048$) ανάμεσα στις ομάδες.

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά

- για τον χρόνο 1 ανάμεσα στις ομάδες Β και Ε ($p=0,052$)
- για τον χρόνο 2 ανάμεσα στην ομάδα Β και Ε ($p=0,054$)

Σχήμα ΙΙΙ.1: Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα + Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή ΟΤΟ.



Πίνακας III.1: Ανάλυση διακύμανσης κατά έναν παράγοντα Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή ΟΤΟ.

% μεταβολή από τον χρόνο 0		Μέση τιμή	ΤΑ	Διάμεσος	IQR	p-value
Χρόνος 1	Group A	-6,68	25,83	-7,58	38,21	0,054
	Group B	-22,48	24,93	-22,64	42,96	
	Group Γ	-9,75	17,82	-9,46	25,48	
	Group Δ	1,22	22,20	-1,04	28,75	
	Group E	11,30	39,21	2,80	66,30	
Χρόνος 2	Group A	4,42	28,09	2,23	37,15	0,048
	Group B	-23,24	27,73	-34,78	42,31	
	Group Γ	-1,90	17,99	-0,45	33,31	
	Group Δ	-2,79	28,66	-7,04	40,20	
	Group E	19,69	40,51	5,52	66,24	
Χρόνος 3	Group A	-2,66	27,62	0,08	30,44	0,523
	Group B	-12,47	28,72	-21,63	53,51	
	Group Γ	-14,56	20,68	-11,83	35,54	
	Group Δ	-12,51	25,70	-14,11	33,07	
	Group E	1,70	21,44	4,30	35,98	
Χρόνος 4	Group A	1,23	34,24	-4,12	49,93	0,275
	Group B	0,31	29,30	-5,69	45,33	
	Group Γ	-12,51	23,45	-17,93	44,06	
	Group Δ	-13,59	22,21	-19,36	36,67	
	Group E	4,83	25,66	-3,75	50,09	
Χρόνος 5	Group A	-0,20	33,48	-14,36	55,94	0,544
	Group B	2,42	32,13	-11,07	68,00	
	Group Γ	-8,10	17,53	-7,45	26,15	
	Group Δ	0,95	30,39	-8,15	22,65	
	Group E	17,26	30,42	10,41	51,45	
Χρόνος 6	Group A	-1,48	33,89	-5,12	54,33	0,987
	Group B	-3,10	26,56	-14,45	45,04	
	Group Γ	-3,12	17,79	-1,38	25,13	
	Group Δ	0,27	30,46	2,59	33,61	
	Group E	3,46	9,70	5,86	15,56	

Β. Ανάλυση συνδιακύμανσης για τη μεταβλητή ΟΤΟ

Τέλος, το μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of covariance) θα χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση της απόλυτης μεταβολής της ΟΤΟ από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση, ανάμεσα στις ομάδες, προσαρμόζοντας παράλληλα και την τιμή του δείκτη στον χρόνο 0, έτσι ώστε να υπάρχει έλεγχος της επίδρασης της στην σύγκριση των ομάδων.

Πίνακας III.2: Ανάλυση συνδιακύμανσης για τη μεταβλητή ΟΤΟ.

Απόλυτη μεταβολή από τον χρόνο 0		ΗΜΤ	95% ΔΕ		p-value
			Lower Bound	Upper Bound	
Χρόνος 1	Group A	-4,977	-10,796	0,842	0,017
	Group B	-17,927	-25,252	-10,602	
	Group Γ	-5,993	-11,809	-0,177	
	Group Δ	-2,350	-7,185	2,486	
	Group E	-4,466	-15,063	6,132	
Χρόνος 2	Group A	3,078	-3,446	9,602	0,002
	Group B	-18,391	-26,603	-10,178	
	Group Γ	0,037	-6,484	6,557	
	Group Δ	-5,857	-11,278	-0,436	
	Group E	-0,283	-12,164	11,598	
Χρόνος 3	Group A	-2,136	-8,852	4,579	0,206
	Group B	-11,442	-19,896	-2,988	
	Group Γ	-8,562	-15,274	-1,850	
	Group Δ	-12,550	-18,131	-6,969	
	Group E	-9,080	-21,311	3,150	
Χρόνος 4	Group A	-0,188	-7,677	7,301	0,166
	Group B	-2,627	-12,054	6,800	
	Group Γ	-7,643	-15,128	-0,158	
	Group Δ	-12,003	-18,226	-5,779	
	Group E	-6,509	-20,148	7,130	
Χρόνος 5	Group A	-1,037	-7,406	5,331	0,957
	Group B	-1,258	-9,275	6,759	
	Group Γ	-3,749	-10,115	2,616	
	Group Δ	-3,620	-8,912	1,673	
	Group E	-1,945	-13,544	9,653	

Χρόνος 6	Group A	-1,754	-8,356	4,848	0,707
	Group B	-4,514	-12,824	3,796	
	Group Γ	-0,436	-7,034	6,162	
	Group Δ	-4,355	-9,841	1,131	
	Group E	-9,417	-21,440	2,606	

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της απόλυτης μεταβολής από τον χρόνο 0 στις χρονικές εκτιμήσεις χρόνος 1 ($p=0,017$), χρόνος 2 ($p=0,002$), ενώ δεν υπάρχει για τους χρόνος 3 ($p=0,206$), χρόνος 4 ($p=0,166$), χρόνος 5 ($p=0,957$), χρόνος 6 ($p=0,707$) ανάμεσα στις ομάδες. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά:

- για τον χρόνο 1 ανάμεσα στις ομάδες B και Δ ($p=0,007$)
- για τον χρόνο 2 ανάμεσα στην B και τις ομάδες A ($p=0,001$), C ($p=0,008$)

Παράρτημα IV – Ανάλυση της μεταβλητής MDST

A. Σύγκριση των διαφορετικών τρόπων παρέμβασης για κάθε ομάδα ξεχωριστά ως προς τον χρόνο.

Κάτωθι συγκρίνεται ο παράγοντας «παρέμβαση» ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου (Πίνακας IV.1).

Πίνακας IV.1: Σύγκριση ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου για το ΤΟ.

	Μέση τιμή	95%ΔΕ		p-value
		Lower Bound	Upper Bound	
Group A	58,002	55,192	60,812	0,004
Group B	49,864	46,310	53,418	
Group Γ	53,822	51,012	56,632	
Group Δ	53,314	50,970	55,657	
Group E	49,507	44,481	54,534	

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα «παρέμβαση» [Fvalue (4,65)=4,22; p=0,004) ανεξάρτητα του παράγοντα «χρόνου» για τη μεταβλητή MDST. Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρείται ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα A με τις B (p=0,006) και E (p=0,045).

Το επόμενο βήμα είναι η εξέταση της μεταβλητής MDST κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά (Πίνακας IV.2, IV.3)

Πίνακας IV.2: Σύγκριση της μέσης τιμής ανά ομάδα μεταξύ των χρονικών στιγμών για τη μεταβλητή MDST (Ομάδες Α-Γ).

	Group A		Group B		Group Γ	
	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA
Χρόνος 0	71,58	12,85	66,26	11,93	69,72	11,50
Χρόνος 1	54,95	8,89	40,71	5,08	50,96	10,30
Χρόνος 2	59,91	9,29	39,97	5,72	57,88	8,18
Χρόνος 3	51,73	11,05	44,84	4,58	47,54	10,66
Χρόνος 4	56,70	13,89	49,15	8,59	47,06	12,49
Χρόνος 5	53,48	8,63	54,90	4,44	51,57	7,67
Χρόνος 6	57,67	12,50	53,21	11,40	52,03	8,37
p-value	0,016		<0,001		<0,001	

Πίνακας IV.3: Σύγκριση της μέσης τιμής ανά ομάδα μεταξύ των χρονικών στιγμών για τη μεταβλητή MDST (Ομάδες Δ-Ε).

	Group Δ		Group E	
	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA
Χρόνος 0	70,51	11,88	62,64	10,65
Χρόνος 1	55,58	9,54	52,21	2,96
Χρόνος 2	51,50	11,12	52,42	6,92
Χρόνος 3	43,76	7,75	42,12	9,60
Χρόνος 4	45,90	10,85	45,26	12,78
Χρόνος 5	53,60	10,67	46,96	3,73
Χρόνος 6	52,35	11,94	44,93	9,61
p-value	<0,001		0,008	

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη MDST για την ομάδα Α ($p=0,016$), ομάδα Β ($p<0,001$), ομάδα Γ ($p<0,001$), ομάδα Δ ($p<0,001$) και ομάδα Ε ($p=0,008$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα:

- για την ομάδα Α
 - του χρόνου 0 με τις χρονικές εκτιμήσεις T1 ($p=0,010$), T3 ($p=0,017$), T5 ($p=0,007$)
- για την ομάδα Β
 - του χρόνου 0 με τις χρονικές εκτιμήσεις T1 ($p=0,002$), T2 ($p=0,002$), T3 ($p=0,008$)
 - του χρόνου 5 με τις χρονικές εκτιμήσεις T1 ($p<0,001$), T2 ($p<0,001$), T3 ($p=0,008$)
- για την ομάδα Γ
 - του χρόνου 0 με τις χρονικές εκτιμήσεις T1 ($p=0,007$), T3 ($p<0,001$), T4 ($p=0,005$), T5 ($p=0,001$), T6 ($p=0,001$)
- για την ομάδα Δ
 - του χρόνου 0 με τις χρονικές εκτιμήσεις T1 ($p=0,005$), T2 ($p<0,001$), T3 ($p<0,001$), T4 ($p<0,001$), T5 ($p=0,001$), T6 ($p<0,001$),
 - του χρόνου 1 με τις χρονικές εκτιμήσεις T3 ($p<0,001$), T4 ($p=0,019$)
 - του χρόνου 5 με τις χρονικές εκτιμήσεις T3 ($p<0,001$), T4 ($p=0,021$),
- για την ομάδα Ε του χρόνου 0 με τον χρόνο 3 ($p=0,008$).

B. Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα σε συνδυασμό με το Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή MDST

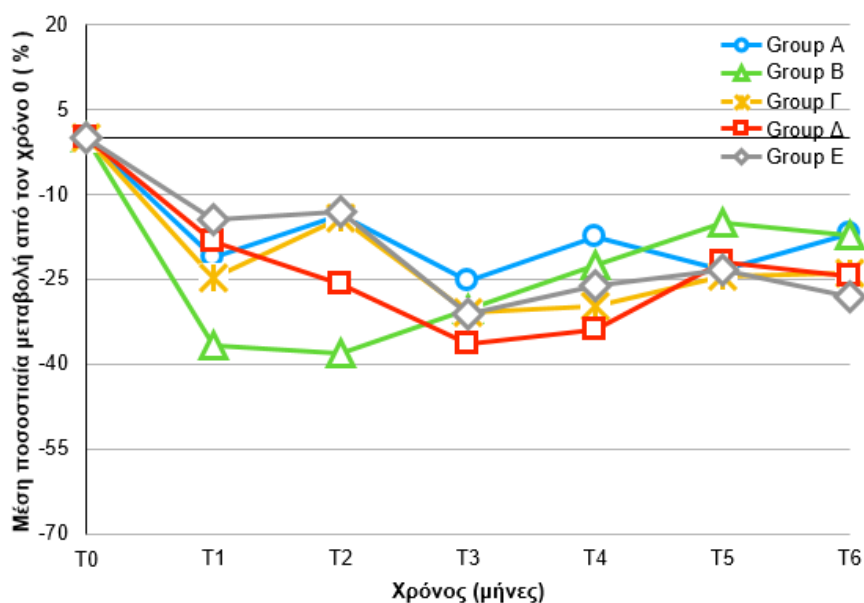
Χρησιμοποιείται το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα και το Kruskal-Wallis test για να μελετηθούν οι διαφορές ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση του δείκτη MDST (Πίνακας IV.4, Σχήμα IV.1).

Πίνακας IV.4: Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα + Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή MDST.

% μεταβολή από τον χρόνο 0		Μέση τιμή	ΤΑ	Διάμεσος	IQR	p-value
Χρόνος 1	Group A	-21,18	19,06	-23,59	29,36	0,133
	Group B	-36,82	13,52	-43,08	24,21	
	Group Γ	-24,84	19,99	-30,24	36,59	
	Group Δ	-18,46	22,48	-21,48	21,72	
	Group E	-14,44	17,00	-15,02	31,70	
Χρόνος 2	Group A	-13,63	20,42	-5,69	37,32	0,009
	Group B	-38,08	12,64	-36,20	17,95	
	Group Γ	-14,12	22,44	-20,82	26,13	
	Group Δ	-25,79	16,36	-26,77	34,85	
	Group E	-13,06	24,64	-14,59	49,09	
Χρόνος 3	Group A	-25,33	19,12	-23,77	22,41	0,327
	Group B	-30,35	14,35	-33,52	26,60	
	Group Γ	-30,97	15,21	-31,61	24,21	
	Group Δ	-36,47	14,10	-40,18	25,96	
	Group E	-31,15	17,76	-23,51	29,25	
Χρόνος 4	Group A	-17,58	26,59	-10,28	40,53	0,239
	Group B	-22,57	23,58	-23,95	51,10	
	Group Γ	-29,83	26,04	-38,22	44,89	
	Group Δ	-33,94	15,09	-37,15	24,97	
	Group E	-26,06	22,38	-24,21	42,27	
Χρόνος 5	Group A	-23,30	17,13	-17,75	30,04	0,716
	Group B	-14,98	15,06	-20,11	28,78	
	Group Γ	-24,52	14,74	-26,82	27,26	
	Group Δ	-21,96	20,11	-29,69	27,90	
	Group E	-23,28	14,01	-19,70	25,91	
Χρόνος 6	Group A	-17,10	21,88	-17,92	36,44	0,591

	Group B	-17,31	23,51	-18,01	33,25	
	Group Γ	-23,84	16,01	-25,83	23,67	
	Group Δ	-24,61	16,86	-23,65	20,69	
	Group E	-28,06	13,52	-28,53	24,31	

Σχήμα IV.1: Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα + Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή MDST.



Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 στις χρονικές εκτιμήσεις χρόνος 1 ($p=0,133$), χρόνος 3 ($p=0,327$), χρόνος 4 ($p=0,239$), χρόνος 5 ($p=0,716$) και χρόνος 6 ($p=0,591$), ενώ υπάρχει για τον χρόνο 2 ($p=0,009$) ανάμεσα στις ομάδες.

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα B και τις ομάδες A ($p=0,022$), Γ ($p=0,027$) και E ($p=0,055$) για τον χρόνο 2.

Γ. Ανάλυση συνδιακύμανσης για τη μεταβλητή MDST

Το μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of covariance) θα χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση της απόλυτης μεταβολής της MDST από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση, ανάμεσα στις ομάδες, προσαρμόζοντας παράλληλα και την τιμή του δείκτη στον χρόνο 0, έτσι ώστε να υπάρχει έλεγχος της επίδρασης της στην σύγκριση των ομάδων (Πίνακας IV.5).

Πίνακας IV.5: Μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης MDST.

απολυτη μεταβολή από τον χρόνο 0		PMT	95% ΔΕ		p-value
			Lower Bound	Upper Bound	
Χρόνος 1	Group A	-14,374	-18,823	-9,925	0,001
	Group B	-28,807	-34,442	-23,173	
	Group Γ	-18,437	-22,869	-14,006	
	Group Δ	-13,780	-17,481	-10,079	
	Group E	-17,447	-25,470	-9,425	
Χρόνος 2	Group A	-9,528	-14,179	-4,876	<0,001
	Group B	-29,390	-35,281	-23,500	
	Group Γ	-11,526	-16,159	-6,893	
	Group Δ	-17,925	-21,794	-14,055	
	Group E	-16,890	-25,277	-8,502	
Χρόνος 3	Group A	-17,786	-22,389	-13,183	0,102
	Group B	-24,413	-30,243	-18,583	
	Group Γ	-21,878	-26,463	-17,293	
	Group Δ	-25,699	-29,528	-21,869	
	Group E	-26,952	-35,254	-18,650	
Χρόνος 4	Group A	-12,488	-18,452	-6,525	0,085
	Group B	-20,570	-28,123	-13,017	
	Group Γ	-22,318	-28,259	-16,378	
	Group Δ	-23,397	-28,358	-18,435	
	Group E	-24,814	-35,569	-14,059	
Χρόνος 5	Group A	-16,076	-20,370	-11,782	0,523
	Group B	-14,290	-19,728	-8,852	
	Group Γ	-17,857	-22,134	-13,580	
	Group Δ	-15,879	-19,452	-12,307	
	Group E	-21,984	-29,728	-14,241	

Χρόνος 6	Group A	-12,054	-17,614	-6,494	0,331
	Group B	-15,731	-22,772	-8,689	
	Group Γ	-17,423	-22,961	-11,885	
	Group Δ	-17,222	-21,848	-12,597	
	Group E	-23,478	-33,505	-13,451	

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της απόλυτης μεταβολής από τον χρόνο 0 στις χρονικές εκτιμήσεις χρόνος 1 ($p=0,001$), χρόνος 2 ($p<0,001$) ενώ δεν υπάρχει για τους χρόνος 3 ($p=0,102$), χρόνος 4 ($p=0,085$), χρόνος 5 ($p=0,523$), χρόνος 6 ($p=0,331$) ανάμεσα στις ομάδες. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά:

- για τον χρόνο 1 ανάμεσα στην ομάδα B και τις ομάδες A ($p=0,002$), Γ ($p=0,053$), Δ ($p<0,001$) και E ($p=0,034$)
- για τον χρόνο 2 ανάμεσα στην ομάδα B και τις ομάδες A ($p<0,001$), Γ ($p<0,001$), Δ ($p=0,019$) και E ($p=0,061$)

Παράρτημα V – Ανάλυση της μεταβλητής Toe Off (TO)

A. Σύγκριση των διαφορετικών τρόπων παρέμβασης για κάθε ομάδα ξεχωριστά ως προς τον χρόνο

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική επίδραση των διαφόρων τεχνικών αποκατάστασης της διατομής της συνέχειας του ισχιακού νεύρου του [Fvalue (4,65)=8,03; $p<0,001$) ανεξάρτητα του παράγοντα «χρόνου» για την μεταβλητή TO. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα A με τις ομάδες B ($p=0,001$), Δ ($p=0,001$), E ($p=0,002$) και την ομάδα Γ με τις ομάδες B ($p=0,077$), Δ ($p=0,069$) όμως οριακά (Πίνακας V.1).

Πίνακας V.1: Σύγκριση ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου για το TO.

	Μέση τιμή	95%ΔΕ		P-value
		Lower Bound	Upper Bound	
Group A	65,789	62,105	69,474	<0,001
Group B	53,089	48,429	57,750	
Group Γ	61,276	57,591	64,960	
Group Δ	55,691	52,618	58,764	
Group E	50,727	44,136	57,319	

Μετάπειτα πραγματοποιήθηκε σύγκριση των επιμέρους χρονικών στιγμών για την κάθε ομάδα ξεχωριστά προκειμένου να ελεγχθεί αν η μεταβολή από την προεγχειρητική τιμή μεταβάλλεται μετά από την εκάστοτε «παρέμβαση» (Πίνακες V.2, V.3). Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη TO για την ομάδα A ($p<0,001$), ομάδα B ($p<0,001$), ομάδα Γ ($p<0,001$), ομάδα Δ ($p<0,001$) και ομάδα E ($p<0,001$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά:

- για την ομάδα A
 - του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις ($p<0,001$),
 - του χρόνου 2 με τους χρόνους T5 ($p=0,037$) και T6 ($p=0,02$),
- για την ομάδα B
 - του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις ($p<0,001$),
 - του χρόνου 2 με τους χρόνους T5 ($p=0,024$) και T6 ($p=0,014$),
- για την ομάδα Γ

- του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις ($p<0,001$),
- του χρόνου 5 με τους χρόνους T1 ($p=0,034$), T2 ($p=0,002$), T3 ($p=0,002$), T4 ($p=0,009$) και
- του χρόνου 6 με τον 2 ($p=0,007$)
- για την ομάδα Δ
 - του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις ($p<0,001$),
 - του χρόνου 5 με τους χρόνους T1 ($p=0,029$), T2 ($p<0,001$), T3 ($p=0,002$) και
 - του χρόνου 6 με τους χρόνους T1 ($p=0,029$), T2 ($p<0,001$), T3 ($p=0,005$)
- για την ομάδα Ε του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις ($p<0,05$)

Πίνακας V.2: Σύγκριση της μέσης τιμής ανά ομάδα μεταξύ των χρονικών στιγμών για τη μεταβλητή ΤΟ.

	Group A		Group B		Group Γ	
	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA
Χρόνος 0	97,18	11,14	110,77	10,79	99,19	10,53
Χρόνος 1	59,37	18,06	36,87	4,71	50,78	12,62
Χρόνος 2	53,58	16,29	39,79	10,99	44,95	10,04
Χρόνος 3	55,42	14,75	40,92	8,07	52,07	11,07
Χρόνος 4	58,05	17,39	40,23	4,97	52,15	11,16
Χρόνος 5	65,85	17,44	50,16	9,78	66,40	10,90
Χρόνος 6	71,08	21,10	52,89	8,78	63,38	12,84
p-value	<0,001		<0,001		<0,001	

Πίνακας V.3: Σύγκριση της μέσης τιμής ανά ομάδα μεταξύ των χρονικών στιγμών για τη μεταβλητή ΤΟ.

	Group Δ		Group Ε	
	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA
Χρόνος 0	99,28	15,31	101,78	10,03
Χρόνος 1	44,47	11,35	38,98	9,05
Χρόνος 2	41,47	6,20	47,94	10,03
Χρόνος 3	44,98	10,40	39,81	15,01
Χρόνος 4	48,57	13,82	39,54	13,11
Χρόνος 5	54,94	10,58	43,75	13,22
Χρόνος 6	56,13	11,18	43,31	18,11
p-value	<0,001		<0,001	

B. Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα σε συνδυασμό με το Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή Toe Off (TO)

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα και το Kruskal-Wallis test, μελετώνται οι διαφορές ανάμεσα στις 4 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση του δείκτη TO (Πίνακας V.4, Σχήμα V.1).

Πίνακας V.4: Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα + Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή TO.

% μεταβολή από τον χρόνο 0		Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
Χρόνος 1	Group A	-38,43	19,05	-41,94	35,64	0,001
	Group B	-66,39	5,87	-67,70	6,18	
	Group Γ	-47,66	17,42	-52,82	11,93	
	Group Δ	-53,14	18,40	-58,76	17,59	
	Group E	-61,88	7,32	-60,56	13,72	
Χρόνος 2	Group A	-45,05	14,93	-47,35	28,06	0,005
	Group B	-63,51	12,23	-64,46	12,51	
	Group Γ	-53,89	12,72	-57,55	24,24	
	Group Δ	-57,11	9,95	-59,10	15,71	
	Group E	-53,04	7,93	-51,31	15,06	
Χρόνος 3	Group A	-43,09	13,51	-44,54	20,25	0,003
	Group B	-62,69	8,17	-60,54	9,97	
	Group Γ	-46,70	14,17	-48,65	20,56	

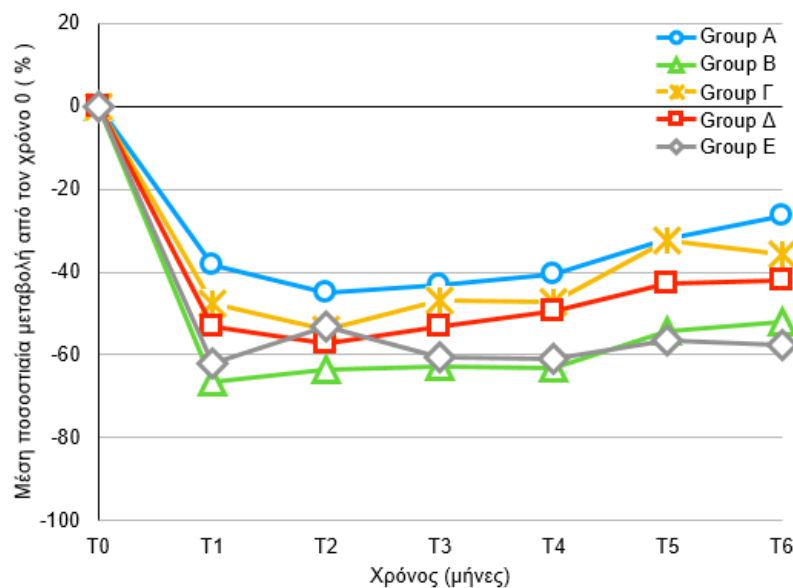
	Group Δ	-53,15	14,29	-57,87	25,35	
	Group E	-60,71	14,67	-65,09	24,37	
Χρόνος 4	Group A	-40,43	14,91	-44,66	13,77	0,001
	Group B	-63,30	6,19	-62,29	10,43	
	Group Γ	-47,17	11,56	-47,38	18,35	
	Group Δ	-49,55	17,27	-52,34	25,12	
	Group E	-60,97	12,83	-63,26	18,92	
Χρόνος 5	Group A	-32,00	17,28	-30,03	30,91	<0,001
	Group B	-54,43	9,75	-55,96	11,44	
	Group Γ	-32,50	12,57	-34,34	18,43	
	Group Δ	-42,89	15,35	-45,15	23,47	
	Group E	-56,63	13,63	-59,57	26,50	
Χρόνος 6	Group A	-26,31	21,30	-28,92	19,05	<0,001
	Group B	-52,00	8,48	-52,17	18,02	
	Group Γ	-35,58	13,80	-35,86	22,94	
	Group Δ	-42,15	14,73	-42,33	21,75	
	Group E	-57,52	17,14	-64,76	23,84	
	IQR: Ενδοτεταρτημοριακός εύρος					

Από την ανάλυση παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις χρόνος 1 ($p=0,001$), χρόνος 2 ($p=0,005$), χρόνος 3 ($p=0,003$), χρόνος 4 ($p=0,001$), χρόνος 5

($p < 0,001$), χρόνος 6 ($p < 0,001$) ανάμεσα στις ομάδες. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά:

- για τον χρόνο 1 ανάμεσα στην Β και τις ομάδες Α ($p = 0,001$), Γ ($p = 0,006$)
- για τον χρόνο 2 ανάμεσα στην Α και τις ομάδες Β ($p = 0,003$), Δ ($p = 0,032$)
- για τον χρόνο 3 ανάμεσα στην Β και τις ομάδες Α ($p = 0,006$), Γ ($p = 0,043$)
- για τον χρόνο 4 ανάμεσα στην Α και τις ομάδες Β ($p = 0,002$), Ε ($p = 0,059$)
- για τον χρόνο 5 ανάμεσα:
 - στην Α και τις ομάδες Β ($p = 0,003$), Ε ($p = 0,015$)
 - στην Γ και τις ομάδες Β ($p = 0,004$), Ε ($p = 0,018$)
- για τον χρόνο 6 ανάμεσα:
 - στην Α και τις ομάδες Β ($p = 0,001$), Δ ($p = 0,031$), Ε ($p = 0,003$) και
 - στις ομάδες Γ και Ε ($p = 0,08$).

Σχήμα V.1: Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα + Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή ΤΟ.



Γ. Ανάλυση συνδιακύμανσης για τη μεταβλητή Toe Off (TO)

Το μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of covariance) θα χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση της απόλυτης μεταβολής της TO από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση, ανάμεσα στις ομάδες, προσαρμόζοντας παράλληλα και την τιμή του δείκτη στον χρόνο 0, έτσι ώστε να υπάρχει έλεγχος της επίδρασης της στην σύγκριση των ομάδων (Πίνακας V.5).

Πίνακας V.5: Ανάλυση συνδιακύμανσης για τη μεταβλητή Toe Off (TO).

Απόλυτη μεταβολή από τον χρόνο 0		PMT	95% ΔΕ		p-value
			Lower Bound	Upper Bound	
Χρόνος 1	Group A	-41,998	-48,340	-35,655	0,001
	Group B	-61,444	-69,790	-53,098	
	Group Γ	-50,128	-56,422	-43,833	
	Group Δ	-56,429	-61,681	-51,176	
	Group E	-61,356	-72,603	-50,109	
Χρόνος 2	Group A	-46,855	-52,420	-41,289	0,010
	Group B	-61,300	-68,623	-53,977	
	Group Γ	-55,577	-61,101	-50,054	
	Group Δ	-59,063	-63,672	-54,454	
	Group E	-52,717	-62,586	-42,848	
Χρόνος 3	Group A	-45,284	-51,248	-39,320	0,011
	Group B	-59,359	-67,206	-51,511	
	Group Γ	-48,575	-54,494	-42,656	

	Group Δ	-55,656	-60,595	-50,717	
	Group E	-60,753	-71,329	-50,178	
Χρόνος 4	Group A	-42,285	-49,030	-35,540	0,009
	Group B	-61,134	-70,009	-52,260	
	Group Γ	-48,338	-55,031	-41,644	
	Group Δ	-51,924	-57,509	-46,339	
	Group E	-61,149	-73,108	-49,190	
Χρόνος 5	Group A	-34,762	-41,177	-28,347	<0,001
	Group B	-50,400	-58,840	-41,959	
	Group Γ	-34,206	-40,573	-27,840	
	Group Δ	-45,665	-50,977	-40,352	
	Group E	-56,842	-68,217	-45,467	
Χρόνος 6	Group A	-29,138	-36,534	-21,741	0,001
	Group B	-48,838	-58,571	-39,106	
	Group Γ	-37,058	-44,399	-29,717	
	Group Δ	-44,318	-50,444	-38,193	
	Group E	-57,423	-70,538	-44,307	
	PMT: Προσαρμοσμένη μέση τιμή				

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της απόλυτης μεταβολής από τον χρόνο 0 σε όλες χρονικές εκτιμήσεις χρόνος 1 ($p=0,001$), χρόνος 2 ($p=0,010$),

χρόνος 3 ($p=0,011$), χρόνος 4 ($p=0,009$), χρόνος 5 ($p<0,001$) και χρόνος 6 ($p=0,001$) ανάμεσα στις ομάδες. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά:

- για τον χρόνο 1 ανάμεσα στην Α και τις ομάδες Β ($p=0,006$), Δ ($p=0,008$), Ε ($p=0,039$)
- για τον χρόνο 2 ανάμεσα στην Α και τις ομάδες Β ($p=0,031$), Δ ($p=0,012$)
- για τον χρόνο 3 ανάμεσα στην Α και τις ομάδες Β ($p=0,068$), Δ ($p=0,092$), Ε ($p=0,085$)
- για τον χρόνο 4 ανάμεσα στην Α και τις ομάδες Β ($p=0,015$), Ε ($p=0,079$)
- για τον χρόνο 5 ανάμεσα:
 - στην Α και τις ομάδες Β ($p=0,053$), Ε ($p=0,013$)
 - στην Γ και τις ομάδες Β ($p=0,035$), Ε ($p=0,009$)
- για τον χρόνο 6 ανάμεσα:
 - στην Α και τις ομάδες Β ($p=0,024$), Δ ($p=0,023$), Ε ($p=0,004$) και
 - στην Γ και Ε ($p=0,087$).

Παράρτημα VI – Ανάλυση της μεταβλητής Mid Swing (MDSW)

A. Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα σε συνδυασμό με το Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή Mid Swing (MDSW)

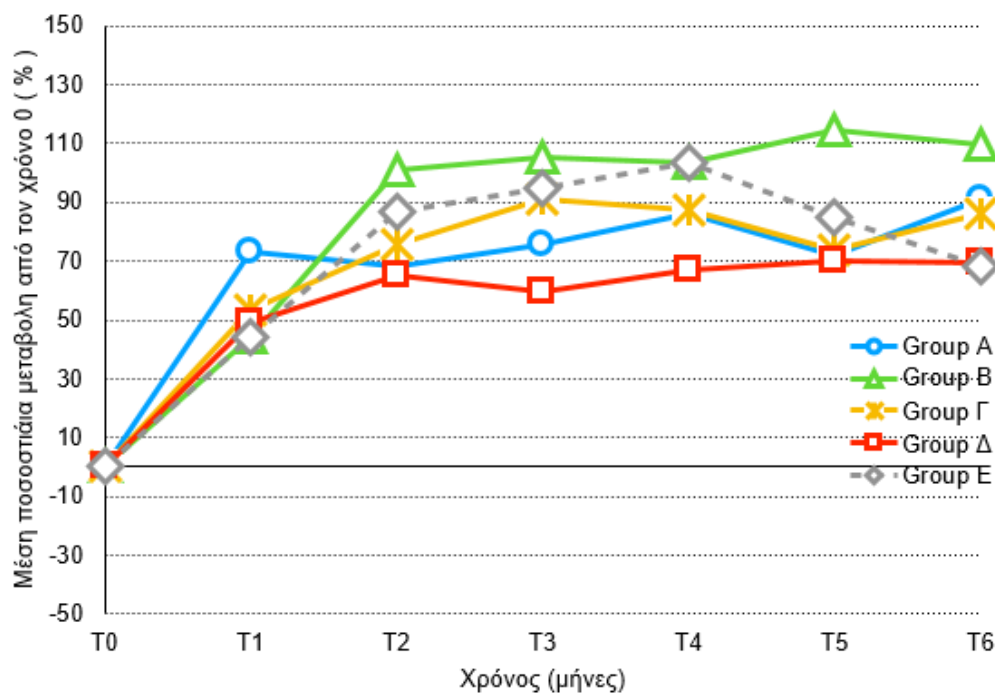
Χρησιμοποιείται το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα και το Kruskal-Wallis test προς μελέτη των διαφορών ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση του δείκτη MDSW (Πίνακας VI.1, Σχήμα VI.1).

Πίνακας VI.1: Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα + Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή MDSW.

% μεταβολή από τον χρόνο 0		Μέση τιμή	ΤΑ	Διάμεσος	IQR	p-value
Χρόνος 1	Group A	73,47	49,08	77,97	66,92	0,306
	Group B	44,26	34,55	47,20	48,07	
	Group Γ	53,49	38,41	45,64	69,11	
	Group Δ	48,80	37,87	47,22	57,71	
	Group E	44,04	40,04	43,18	79,19	
Χρόνος 2	Group A	68,08	60,22	59,17	70,27	0,413
	Group B	101,20	53,73	103,47	91,48	
	Group Γ	75,40	45,98	87,88	68,91	
	Group Δ	65,39	44,65	75,98	52,27	
	Group E	86,78	57,90	77,12	114,98	
Χρόνος 3	Group A	75,93	98,25	55,93	115,07	0,447
	Group B	105,00	71,00	101,32	119,73	
	Group Γ	91,33	69,97	97,76	126,83	
	Group Δ	59,39	54,13	54,32	39,41	
	Group E	94,52	41,76	97,55	71,15	
Χρόνος 4	Group A	86,21	85,93	52,12	91,88	0,636
	Group B	103,62	54,39	80,74	69,42	
	Group Γ	87,20	67,17	96,99	109,78	
	Group Δ	66,71	71,32	56,96	89,57	
	Group E	103,28	46,02	93,71	76,60	
Χρόνος 5	Group A	71,69	86,67	34,67	93,54	470
	Group B	114,51	48,75	106,32	69,37	
	Group Γ	73,77	56,39	83,51	88,00	
	Group Δ	70,02	66,56	53,20	77,92	
	Group E	85,06	47,69	80,77	81,72	

Χρόνος 6	Group A	90,91	87,23	68,27	113,56	587
	Group B	109,75	62,00	118,88	112,18	
	Group Γ	86,04	68,04	82,06	110,86	
	Group Δ	69,18	64,34	53,68	62,01	
	Group E	68,32	32,99	64,27	65,73	

Σχήμα VI-1: Μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα + Kruskal-Wallis test για τη μεταβλητή MDSW.



Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις χρόνος 1 ($p=0,306$), χρόνος 2 ($p=0,413$), χρόνος 3 ($p=0,447$), χρόνος 4 ($p=0,636$), χρόνος 5 ($p=0,470$), χρόνος 6 ($p=0,587$) ανάμεσα στις ομάδες.

Β. Ανάλυση συνδιακύμανσης για τη μεταβλητή Mid Swing (MDSW)

Τέλος, το μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of covariance) θα χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση της απόλυτης μεταβολής της MDSW από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική εκτίμηση, ανάμεσα στις ομάδες, προσαρμόζοντας παράλληλα και την τιμή του δείκτη στον χρόνο 0, έτσι ώστε να υπάρχει έλεγχος της επίδρασής της στη σύγκριση των ομάδων.

Πίνακας VI.1: Ανάλυση συνδιακύμανσης για τη μεταβλητή Mid Swing (MDSW).

απόλυτη μεταβολή από τον χρόνο 0		PMT	95% ΔΕ		p-value
Χρόνος 1	Group A	29,786	23,154	36,418	0,087
	Group B	16,561	8,154	24,968	
	Group Γ	20,063	13,429	26,696	
	Group Δ	21,522	15,973	27,071	
	Group E	15,054	3,168	26,941	
Χρόνος 2	Group A	26,568	17,800	35,335	0,294
	Group B	41,508	30,394	52,622	
	Group Γ	28,941	20,172	37,711	
	Group Δ	28,990	21,654	36,326	
	Group E	32,476	16,763	48,190	
Χρόνος 3	Group A	30,236	17,143	43,328	0,423
	Group B	43,753	27,156	60,349	
	Group Γ	36,225	23,130	49,320	
	Group Δ	25,638	14,683	36,592	
	Group E	36,963	13,498	60,429	
Χρόνος 4	Group A	34,534	21,969	47,099	0,706
	Group B	42,080	26,152	58,009	
	Group Γ	33,933	21,365	46,501	
	Group Δ	29,146	18,633	39,660	
	Group E	40,232	17,712	62,753	
Χρόνος 5	Group A	28,718	17,277	40,159	0,270
	Group B	47,242	32,739	61,745	
	Group Γ	28,219	16,776	39,663	
	Group Δ	30,244	20,671	39,817	
	Group E	31,830	11,325	52,335	
Χρόνος 6	Group A	36,090	24,079	48,102	0,420

	Group B	45,953	30,726	61,179	
	Group Γ	33,142	21,128	45,157	
	Group Δ	29,941	19,891	39,991	
	Group E	25,025	3,497	46,553	

Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της απόλυτης μεταβολής από τον χρόνο 0 σε όλες χρονικές εκτιμήσεις χρόνος 1 ($p=0,087$), χρόνος 2 ($p=0,294$), χρόνος 3 ($p=0,423$), χρόνος 4 ($p=0,706$), χρόνος 5 ($p=0,270$) και χρόνος 6 ($p=0,420$) ανάμεσα στις ομάδες.

