



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Π.Ν. ΣΟΥΚΑΚΟΣ

**Η ΜΕΓΙΣΤΗ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ
ΕΠΙΜΥΟΣ ΜΕ ΔΙΑΤΑΤΗΡΑ ΙΣΤΩΝ.
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ, ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

(ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ)

**ΧΡΙΣΤΙΝΑ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ - ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ιωάννινα 2002



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000199063



Αρ. εγγ.:.....440.....2004



A

183

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Π.Ν. ΣΟΥΚΑΚΟΣ

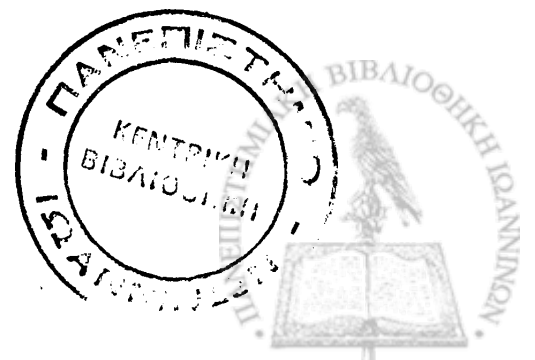
**Η ΜΕΓΙΣΤΗ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ
ΕΠΙΜΥΟΣ ΜΕ ΔΙΑΤΑΤΗΡΑ ΙΣΤΩΝ.
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ, ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

(ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ)

**ΧΡΙΣΤΙΝΑ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ - ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ιωάννινα 2002



122/2003



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

(Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2)



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Επιβλέπων: Αλέξανδρος Μπερής, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων.**

Παναγιώτης Ν. Σουκάκος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Κωνσταντίνος Μαλίζος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.



ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Παναγιώτης Ν. Σουκάκος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Αλέξανδρος Μπερής, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Κωνσταντίνος Μαλίζος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Θεόδωρος Ξενάκης, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μαλάμου-Μήτση Βασιλική, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Αναστάσιος Γεωργούλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Γρηγόρης Μητσιώνης, Λέκτορας Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	ΣΕΛΙΔΑ
1.0 Εισαγωγή.....	12
1.1 Ανατομία και Φυσιολογία του περιφερικού νεύρου.....	15
1.1.1 Ανατομία του περιφερικού νεύρου.....	16
-Νευρικές ίνες.....	16
-Ενδονεύριο.....	19
-Περινεύριο.....	21
-Επινεύριο.....	22
-Μεσονεύριο.....	23
-Αιματική παροχή περιφερικού νεύρου.....	24
-Εσωτερική τοπογραφία περιφερικού νεύρου.....	24
1.1.2 Φυσιολογία του περιφερικού νεύρου.....	26
-Αιματονευρικός φραγμός.....	26
-Αξονοπλαστική μεταφορά.....	26
-Νευροτροπισμός-Καθοδήγηση επαφής.....	29
1.1.3 Νευρική βλάβη και αναγέννηση.....	32
-Νευρικό κύτταρο.....	32
-Κεντρικό νευρικό τμήμα.....	32
-Περιοχή νευρικής βλάβης.....	33
-Περιφερικό νευρικό τμήμα.....	33
-Περιφερικοί υποδοχείς.....	34
1.2 Νευρική αποκατάσταση.....	38
-Νευροτροφικοί παράγοντες.....	38
-Άλλοι παράγοντες νευρικής αναγέννησης.....	40
-Η χρήση του αγωγού στη νευρική αναγέννηση.....	41
-Τεχνική της νευρικής αποκατάστασης.....	44
-Τελικο-πλάγια συρραφή.....	47
-Ο ρόλος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.....	48
1.3 Γεφύρωση νευρικών ελλειμμάτων.....	51
-Νευρικά μοσχεύματα.....	51
-Ικρίωμα βασικής μεμβράνης από μυ.....	54
-Άλλα είδη αγωγών.....	55
1.4 Επιμήκυνση.....	57
1.5 Σκοπός της μελέτης.....	59



2.	ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ.....	61
2.1	Προεγχειρητικός σχεδιασμός.....	61
2.2	Χειρουργική τεχνική.....	62
2.3	Sciatic Function Index.....	64
2.4	Νευροφυσιολογική εκτίμηση.....	65
2.5	Ιστολογική μελέτη.....	66
2.6	Στατιστική ανάλυση.....	67
3.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	69
3.1	Επιμήκυνση.....	69
3.2	Sciatic Function Index.....	70
3.3	Νευροφυσιολογική αξιολόγηση.....	78
3.4	Ιστολογική μελέτη.....	87
4.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	117
5.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	121
6.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	122
7.	SUMMARY.....	123
8.	BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	124



Στην λατρεμένη μου μητέρα,

Μαρία

Στον αγαπημένο μου πατέρα,

Μάρκο



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση μιας διδακτορικής διατριβής είναι μια επίπονη και μακροχρόνια προσπάθεια, όπου η συμμετοχή και η συμβολή μιας ομάδας ανθρώπων είναι απαραίτητη για την επιτυχία της έκβαση. Για αυτό το λόγο στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω,

Τον Καθηγητή και Διευθυντή της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Παναγιώτη Ν. Σουκάκο γιατί μου δίδαξε και μου έμαθε να αγαπώ την Ορθοπαιδική.

Τον Καθηγητή της Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Αλέξανδρο Μπερή γιατί χωρίς τη βοήθεια και την αμέριστη συμπαράστασή του δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής.

Τον Καθηγητή της Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Θεόδωρο Ξενάκη που ως δάσκαλος με βοηθά και με στηρίζει σε κάθε μου προσπάθεια.

Τον Καθηγητή της Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Κωνσταντίνο Μαλίζο για την βοήθεια στην εκπαίδευσή μου τα πρώτα χρόνια της ειδικότητάς μου στην Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Αναστάσιο Γεωργούλη για τη βοήθειά του όλα τα χρόνια της ειδικότητάς μου.

Τον Λέκτορα της Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Γρηγόρη Μητσιώνη γιατί είναι ο άνθρωπος που με παρότρυνε να ειδικευτώ στην Ορθοπαιδική και με στηρίζει όλα αυτά τα χρόνια.

Τον Λέκτορα της Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Αναστάσιο Κορομπίλια για τη συνεχή του βοήθεια.

Τον Λέκτορα της Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Μάριο Βεκρή για την καλή μας συνεργασία όλα αυτά τα χρόνια.

Τους Επιμελητές της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων γιατί ο καθένας με διαφορετικό τρόπο με έχει βοηθήσει και έχει συμβάλει στην εκπαίδευσή μου.

Τον Καθηγητή της Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Γεώργιο Παπαδόπουλο που με ώθησε ώστε να ολοκληρωθεί η διδακτορική μου διατριβή.



Την Αναπληρώτρια Διευθύντρια του Εργαστηρίου της Παθολογικής Ανατομίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κα. Έλλη Ιωακείμ για την ανεκτίμητη συμβολή και συμπαράστασή της στην αποπεράτωση αυτής της διατριβής.

Τον Λέκτορα της Νευρολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Σπύρο Κονιτσιώτη για τη συνεργασία και τη βοήθεια του σε τμήμα της διατριβής μου.

Τον Ορθοπαιδικό κ. Ιωάννη Κώστα για την πολύτιμη φιλία του και συνεργασία μας όλα αυτά τα χρόνια.

Την Παθολογοανατόμο κα. Αντωνία Χαρχαντή για τη βοήθειά της τις ατέλειωτες ώρες μελέτης μας κάτω από το μικροσκόπιο.

Τους ειδικευόμενους της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τις εμπειρίες και τις αγωνίες που μοιραστήκαμε τα χρόνια που εργαστήκαμε μαζί.

Τις Προϊστάμενες και το Νοσηλευτικό Προσωπικό της Ορθοπαιδικής Κλινικής και του Χειρουργείου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την άριστη συνεργασία μας.

Την ιατρό κα. Αικατερίνη Σακελλαρίου για τη βοήθειά της και την αφοσίωσή της στην αποπεράτωση του πειράματος.

Την Προϊσταμένη του Εργαστηρίου της Μικροχειρουργικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κα. Πόπη Καλογερά που με βοήθησε να ξεπεράσω ανυπέρβλητα εμπόδια κατά τη διάρκεια της εργασίας μου στο εργαστήριο της Μικροχειρουργικής.

Την αδερφή μου Έλενα Αρναούτογλου γιατί βρίσκεται συνεχώς κοντά μου και με στηρίζει πάντα σε κάθε μου προσπάθεια.

Και τέλος θέλω να ευχαριστήσω το σύντροφό μου για την υπομονή του και την συμπαράστασή του τις ατέλειωτες ώρες εργασίας μου...

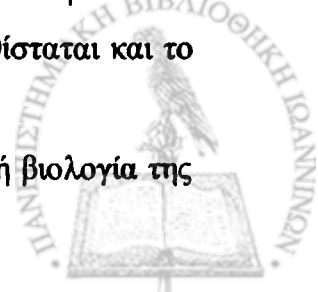


1.0 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περισσότερο από το μισό του περασμένου αιώνα χρησιμοποιήθηκαν καινούρια τεχνικά επιτεύγματα από χειρουργούς περιφερικών νεύρων ούτως ώστε να παρέχουν τα θεμέλια για την τρέχουσα αντιμετώπιση των βλαβών σ' αυτές τις ζωτικές δομές. Κατά τη διάρκεια του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου προέκυψε ένας μεγάλος αριθμός νευρικών βλαβών, η αντιμετώπιση των οποίων έδωσε σημαντικές πληροφορίες στους χειρουργούς που αντιμετώπιζαν ασθενείς με νευρικές βλάβες¹. Αν και τα λειτουργικά αποτελέσματα αυτών των πρώιμων νευρικών αποκαταστάσεων ήταν σχετικά φτωχά², το κλινικό υλικό και οι χειρουργικές τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν εκείνη την περίοδο αποτέλεσαν σημαντικό σημείο αναφοράς, από το οποίο αναπτύχθηκε η τρέχουσα χειρουργική αντιμετώπιση. Οι ανατομικές μελέτες από τον Sunderland³, η σύλληψη της χωρίς τάσης νευρικής αποκατάστασης απ' τον Millesi⁴ και οι προσπάθειες των Moberg⁵, Mackinnon και Dellon^{6,7} να εκτιμήσουν ποιοτικά την αισθητική λειτουργία έχουν συνεισφέρει σημαντικά στην κατανόηση της νευρικής βλάβης και αποκατάστασης. Σημαντικά βήματα στον τομέα της μικροχειρουργικής έδωσαν τις τεχνικές επιδεξιότητες που απαιτούνται για την αντιμετώπιση αυτών των βλαβών. Αν και η σπουδαιότητα όλων των μορφών προσεκτικής χειρουργικής τεχνικής δεν μπορεί να υπερεκτιμηθεί, είναι απίθανο ότι η περαιτέρω βελτίωση των μικροχειρουργικών τεχνικών μπορεί να βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα. Περιοριζόμαστε τώρα από εργασιακή γνώση και κατανόηση των λεπτομερειών της νευροβιολογίας και της νευροχημείας όσον αφορά τη νευρική αναγέννηση.

Είναι ευθύνη του χειρουργού να τοποθετήσει σωστά τις δεσμίδες του περιφερικού νεύρου με τέτοιο τρόπο ούτως ώστε να επιτρέψει κατάλληλη κινητική και αισθητική αναγέννηση. Τόσο η πειραματική όσο και η κλινική εμπειρία έχει αποδείξει ότι η νευρική συρραφή χωρίς τάση⁸⁻¹⁰ και με τον κατάλληλο προσανατολισμό των δεσμίδων θα μειώσει τον σχηματισμό ουλής στην περιοχή αποκατάστασης και θα αυξήσει την κατάλληλη διεύθυνση των αξόνων. Αν και η επιμονή σ' αυτές τις αρχές έχει βελτιώσει τα λειτουργικά αποτελέσματα μετά από νευρική συρραφή, η φυσιολογική λειτουργία σχεδόν ποτέ δεν αποκαθίσταται και το μέσο αποτέλεσμα είναι ακόμα μακριά από το να είναι εξαιρετικό.

Οι νευροφυσιολόγοι έχουν μελετήσει πρόσφατα την κυτταρική βιολογία της



νευρικής αναγέννησης¹¹, την αλληλεπίδραση των κυττάρων Schwann και του άξονα¹², τις δυναμικές της αξονοπλασμικής μεταφοράς¹³ και τη νευροφυσιολογία των αισθητικών υποδοχέων¹⁴ καθώς και τη λειτουργία της τελικής κινητικής πλάκας¹⁵. Οι προσπάθειες αυτών των ερευνητών δεν είχε μέχρι πρόσφατα πραγματική επίδραση στην κλινική αντιμετώπιση της νευρικής βλάβης. Καθώς οι χειρουργοί των περιφερικών νεύρων απέκτησαν περισσότερη γνώση στις βασικές επιστήμες και αναμείχθηκαν με τη δική τους βασική επιστημονική έρευνα έγινε φανερό ότι βελτίωσαν τα κλινικά τους αποτελέσματα από τη μεγαλύτερη αντίληψη και κατανόηση της νευροβιολογίας της νευρικής αποκατάστασης. Μεγαλύτερη σημασία για τον χειρουργό έχει η αντίληψη του νευροτροπ(φ)ισμού και της καθοδήγησης επαφής κατά τη διάρκεια της αναγέννησης κατά μήκος ενός νευρικού χάσματος¹⁶, φαινόμενο που πρώτος ο Cajal¹⁷ καθόρισε. Ο νευροτροφισμός παρεμβαίνει στην ωρίμανση του νεύρου, ο νευροτροπισμός επηρεάζει τη διεύθυνση της νευρικής αναγέννησης¹⁸.

Με τη χρήση καινούριων και περισσότερο προηγμένων μεθόδων, που περιλαμβάνουν τεχνικές ανοσοϊστοχημείας και μοριακής βιολογίας, πολλά φαινόμενα που είχαν παλαιότερα περιγραφεί από διάφορους ερευνητές, έχουν μελετηθεί με λεπτομέρειες και έχουν αποκαλυφθεί οι υποκείμενοι βιολογικοί μηχανισμοί. Η συχνότητα εμφάνισης και η σπουδαιότητα των νευροτροφικών παραγόντων έχει κερδίσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον την τελευταία δεκαετία και τα στοιχεία αυτών των ερευνών που έχουν παρουσιαστεί, δείχνουν ότι μια τοπικά μετατραυματική αυξημένη συχνότητα τέτοιων παραγόντων σε ένα κατεστραμμένο νεύρο είναι φυσιολογική. Η εξωτερική παροχή τέτοιων νευροτροφικών παραγόντων σε κάποια πειραματικά συστήματα μπορεί να στηρίζει την επιβίωση των νευρικών κυττάρων και να επηρεάσει την αξονική αναγέννηση¹⁹.

Στην περίπτωση της ύπαρξης νευρικής βλάβης με τη μορφή μεγάλων νευρικών ελλειμμάτων, η τοποθέτηση νευρικών αυτομοσχευμάτων θεωρείται η θεραπεία εκλογής^{8, 20-21}. Η συρραφή των άκρων του νεύρου υπό τάση είναι μια γνωστό ότι έχει επιβλαβείς επιδράσεις στην νευρική αναγέννηση εξαιτίας της ανάπτυξης συνδετικού ιστού, της παρεκτόπισης του ράμματος, της τοπικής ισχαιμίας και της παρεμπόδισης της νευρικής αναγέννησης^{20, 22-23}. Ατενίζοντας το μέλλον, οι καινούριες μελέτες συμπεριλαμβάνουν αρχές για την κλινική χρησιμοποίηση των παραγόντων ανάπτυξης, την τοποθέτηση microchips στο περιφερικό και κεντρικό

νευρικό σύστημα, τη συνένωση σοβαρά τραυματισμένων αξονικών τμημάτων και την εφαρμογή της τεχνολογίας των γονιδίων για την επίδραση στη διαδικασία της νευρικής εκφύλισης και αναγέννησης¹⁹.

Η αντιμετώπιση όμως μικρών νευρικών ελλειμμάτων αποτελεί ακόμη αντικείμενο αντιπαράθεσης. Διάφοροι μέθοδοι έχουν προταθεί για τη γεφύρωση των μικρών νευρικών ελλειμμάτων, όπως είναι τα νευρικά μοσχεύματα, οι βιοαπορροφήσιμοι ή μυϊκοί αγωγοί, τα ξηρο-κατεψυγμένα νεύρα, οι νευροτροφικοί παράγοντες^{19,205,206} αλλά η αξία τους για τα μικτά νεύρα παραμένει αμφισβητήσιμη.

Στο Εργαστήριο Μικροχειρουργικής της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων χρησιμοποιήθηκε διατατήρας ιστών για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος. Τα προηγούμενα χρόνια είχε πραγματοποιηθεί επιμήκυνση με τη χρήση διατατήρα και την εφαρμογή σταθερής πίεσης στο ισχιακό νεύρο των επιμύων²⁰³. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να διαπιστωθεί η μέγιστη δυνατή διεγχειρητική επιμήκυνση του ισχιακού νεύρου στους επίμυες με τη χρήση διατατήρα ιστών με την ταυτόχρονη πλήρη ή σχεδόν πλήρη λειτουργική αναγέννηση του νεύρου.



1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ

Προϋπόθεση για την κατανόηση τόσο της στιγμής όσο και της τεχνικής της χειρουργικής αποκατάστασης ενός τραυματισμένου περιφερικού νεύρου είναι η ξεκάθαρη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νευρικής βλάβης. Προκειμένου να συζητηθεί η νευρική βλάβη και η αναγέννηση, είναι εξίσου σημαντικό να εκτιμηθεί η φυσιολογική ανατομία του περιφερικού νεύρου. Ο χειρουργός πρέπει να είναι σε θέση κάθε φορά να ανασύρει στο μυαλό του συνολικά την ανατομία του περιφερικού νεύρου και την πολυπλοκότητα της εσωτερικής ανατομίας του με τις εναλλασσόμενες εσωτερικές δεσμιδικές του μονάδες. Εξίσου σημαντική είναι η εκτίμηση των τρεχόντων δεδομένων για τα συστατικά του περιφερικού νεύρου και τις διάφορες ενδονευρικές ρυθμίσεις.

Οι μορφολογικές συνέπειες της νευρικής βλάβης μπορεί να περιγραφούν με βάση τη δομή του φυσιολογικού νεύρου. Η αντίδραση των αισθητικών υποδοχέων και των μυών στην απονεύρωση και ανανεύρωση θα είναι κριτική στον καθορισμό του τελικού αποτελέσματος μετά από τη νευρική αποκατάσταση. Τελικά οι πρόσφατες απόψεις για τη νευρική αναγέννηση, την αξονική επιμήκυνση και την επίδραση του νευροτροπισμού στη νευρική αναγέννηση μπορεί να αποτελέσουν σημαντικούς εναλλακτικούς δρόμους στη νευρική αποκατάσταση και αναγέννηση.



1.1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ

Νευρικές ίνες

Το περιφερικό νεύρο αποτελείται από κινητικές, αισθητικές και συμπαθητικές νευρικές ίνες.

Το κυτταρικό σώμα των κινητικών νευρικών ιών βρίσκεται στο πρόσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού και η κινητική νευρική ίνα καταλήγει στις νευρομυϊκές συνάψεις στους μύες. Το κυτταρικό σώμα των αισθητικών νευρικών ιών βρίσκεται στο γάγγλιο της ραχιαίας ρίζας και οι αισθητικές νευρικές ίνες καταλήγουν στο δέρμα είτε σαν ελεύθερες απολήξεις είτε σ' ένα αριθμό από ειδικούς υποδοχείς. Το κυτταρικό σώμα των προσυναπτικών συμπαθητικών ιών βρίσκεται στο πρόσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού εφόσον έχουν εκτελεστική δράση.

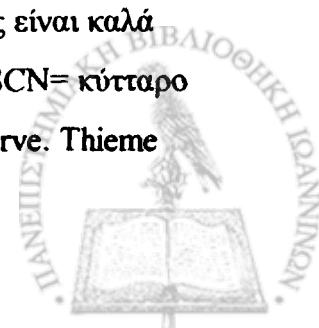
Οι μεταβολικές δραστηριότητες του κυττάρου λαμβάνουν χώρα στο κυτταρικό σώμα και τα προϊόντα στη συνέχεια μεταφέρονται κατά μήκος του νευρικού άξονα.

Οι νευρικές ίνες μπορεί να είναι είτε αμύελες είτε εμμύελες αλλά δεν έχουν όλα τα νεύρα την ίδια περιεκτικότητα ιών (εικόνα 1). Τα κινητικά και αισθητικά νεύρα περιέχουν αμύελες και εμμύελες νευρικές ίνες σε αναλογία 4:1.



Εικόνα 1. Ένας πληθυσμός από εμμύελες και αμύελες νευρικές ίνες είναι καλά ορατός (A=άξονας, M= έλυτρο μυελίνης, ua=αμύελες νευρικές ίνες, SCN= κύτταρο Schwann). (Mackinnon SE, Dellon AL: Surgery of the Peripheral Nerve. Thieme

Medical Publishers, New York, 1988)



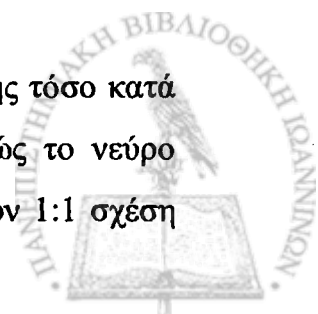
Οι αμύελες νευρικές ίνες αποτελούνται από πολλούς άξονες, οι οποίοι περιβάλλονται από ένα κύτταρο Schwann ενώ στις εμύελες νευρικές ίνες κάθε άξονας περιβάλλεται από ένα κύτταρο Schwann, του οποίου η μεμβράνη τυλίγει γύρω-γύρω τον άξονα και έτσι σχηματίζει το πολυστοιβαδωτό έλυτρο μυελίνης. Η διπλή βασική μεμβράνη του κυττάρου Schwann μπορεί εύκολα να διακριθεί στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (εικόνα 2). Μεμονωμένες νευρικές ίνες και ομάδες αμύελων ινών μπορεί να περιβάλλονται απ' τη διπλή μεμβράνη της βασικής στοιβάδας. Το ενδονευρικό έλυτρο αναφέρεται σαν βασική στοιβάδα έξω απ' το κύτταρο Schwann.



Εικόνα 2. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φαίνεται πολύ καλά η βασική μεμβράνη του κυττάρου Schwann (βέλος). (Η εικόνα προέρχεται από υλικό της παρούσας μελέτης, X2800)

Κατά μήκος της εμύελης νευρικής ίνας ο άξονας καλύπτεται με πολλά κύτταρα Schwann. Το τμήμα του άξονα που καλύπτεται από ένα κύτταρο Schwann ονομάζεται internode. Για μικρό διάστημα ανάμεσα σ' αυτά τα internodes, ο άξονας είναι αμύελος. Η περιοχή αυτή ονομάζεται περίσφιξη του Ranvier (εικόνα 3). Όσο μεγαλύτερη είναι η διάμετρος της νευρικής ίνας τόσο μεγαλύτερο το μήκος του internode²⁴.

Τα κύτταρα Schwann παράγουν νευρικούς παράγοντες ανάπτυξης τόσο κατά τη φάση της ανάπτυξης όσο και την περίοδο αναγέννησης και καθώς το νεύρο αναπτύσσεται, χωρίζουν τους άξονες σε ομάδες και τελικά δημιουργούν 1:1 σχέση



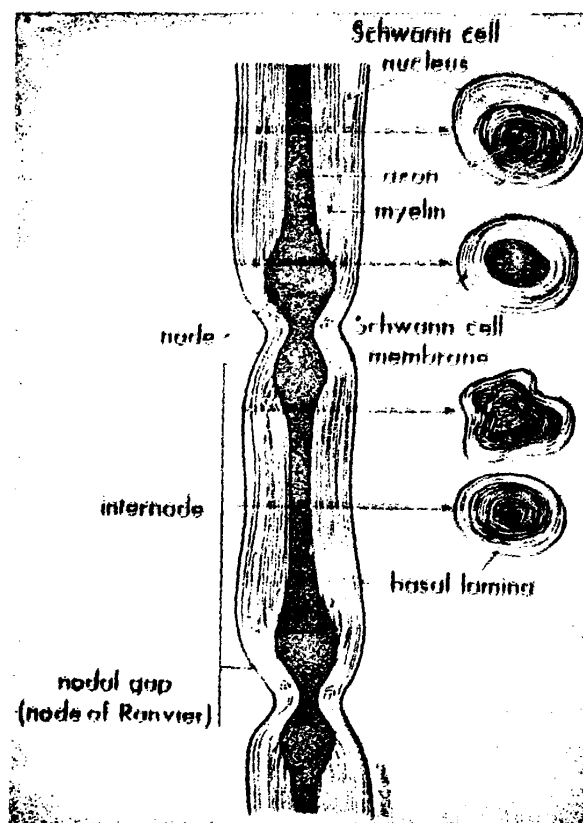
με τις μεγάλες ίνες, τις οποίες και τελικά θα τις μετατρέψουν σε εμμύελες^{25, 26}. Τα κύτταρα Schwann σε ένα φυσιολογικό ώριμο περιφερικό νεύρο συνδέονται τόσο με εμμύελες όσο και με αμύελες νευρικές ίνες. Στις εμμύελες ίνες το κυτταρόπλασμα τους χωρίζεται σε δύο διαμερίσματα, σ' αυτό που περιβάλλει τον πυρήνα και είναι έξω απ' το έλυτρο μυελίνης και σ' αυτό το λεπτό σαν στεφάνη κυτταρόπλασμα μέσα απ' το έλυτρο μυελίνης και γύρω απ' τον εσωτερικό μεσάξονα.

Η μυελίνη αποτελείται από 75% λιπίδια και 25% πρωτεΐνη. Τα πιο σημαντικά λιπίδια είναι η χοληστερόλη και η σφιγγομυελίνη, τα οποία παρουσιάζονται μάλλον σε μεγαλύτερη αναλογία απ' ότι σε άλλες κυτταρικές μεμβράνες. Ο τρόπος που είναι τοποθετημένα τα λιπίδια είναι υπεύθυνος για την παραγωγή της μυελίνης και η εστεροποιημένη χοληστερόλη ανιχνεύεται στις εκφυλισμένες μορφές της μυελίνης. Το έλυτρο της μυελίνης είναι σημαντικό για τη φυσιολογική λειτουργία του περιφερικού νευρικού συστήματος και στις περιπτώσεις κληρονομικής νευροπάθειας, στις οποίες η παραγωγή μυελίνης είναι ελαττωματική, η έλλειψή της έχει σαν αποτέλεσμα να καταλείπει σοβαρή ανικανότητα και αναστολή της ανάπτυξης²⁷. Δρώντας σαν ένα βιολογικό ηλεκτρικό μονωτικό, η μυελίνη επιτρέπει διακοπτόμενη (κατά άλματα) και πολύ γρήγορη αγωγή ενός διπολικού κύματος κατά μήκος της ίνας. Φαίνεται λοιπόν ότι η μυελινοποίηση είναι ένας επαναστατικός προσαρμοστής που επιτρέπει αυξανόμενες ταχύτητες αγωγής χωρίς υπερβολική αύξηση στη διάμετρο του άξονα²⁸. Η μυελινοποίηση ξεκινά απ' την επαφή ανάμεσα στα κύτταρα Schwann και στους μελλοντικούς εμμύελους άξονες. Το κύτταρο Schwann περιστρέφεται γύρω απ' τον άξονα και μπορεί να σχηματίσει 50 ή περισσότερες σπείρες, που έχουν σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό του ελύτρου μυελίνης²⁹.

Οι περισφιξεις του Ranvier περιγράφηκαν για πρώτη φορά απ' τον ίδιο το 1876³⁰. Η λειτουργία τους εκείνο τον καιρό δεν ήταν ακόμα γνωστή, αλλά ο ίδιος ο Ranvier θεώρησε ότι οι περισφιξεις αυτές μπορεί να εμποδίζουν την παρεκτόπιση ή τη ροή της ημίρρευστης μυελίνης κατά μήκος των νευρικών ινών. Επίσης θεώρησε ότι το χάσμα μυελίνης στο σημείο της περισφιξης μπορεί να επιτρέπει διάχυση των θρεπτικών ουσιών μέσα στον άξονα³¹. Συνήθως ο πυρήνας του κυττάρου Schwann είναι τοποθετημένος στη μεσότητα του internode, ενώ η βασική μεμβράνη δύο παρακείμενων κυττάρων Schwann παραμένει σε συνέχεια στο σημείο της περισφιξης. Το έλυτρο μυελίνης δρα σα μονωτικό υλικό του άξονα ανάμεσα στο



διάστημα δύο περισφιξεων του Ranvier (εικόνα 3). Η αγωγή των ερεθισμάτων κατά μήκος των εμμέλων ιών γίνεται με ένα διακοπτόμενο τρόπο από περίσφιξη σε περίσφιξη (κατά άλματα).



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση μιας νευρικής ίνας με τις διαφοροποιήσεις που υπάρχουν κατά μήκος αυτής. (Mackinnon SE, Dellon AL: Surgery of the Peripheral Nerve. Thieme Medical Publishers, New York, 1988)

Οι αμύελοι άξονες είναι περισσότεροι απ' τις εμμέλες ίνες στα μικτά περιφερικά νεύρα σε αναλογία 3:1 ή 4:1 και αναγνωρίστηκαν αρχικά το 1838 απ' τον Robert Remark³⁰. Είναι τώρα καλά ξεκαθαρισμένο ότι τα κύτταρα Schwann που συνδέονται με αμύελους άξονες έχουν τη δυνατότητα να σχηματίσουν μυελίνη. Τα κύτταρα Schwann γύρω από εμμέλους και αμύελους άξονες μπορεί να θεωρηθεί ότι εξορμώνται απ' τον ίδιο κυτταρικό τύπο αλλά αναπτύσσουν μορφολογικές, βιοχημικές και φυσιολογικές διαφορές.

Ενδονεύριο

Γύρω από κάθε εμμέλη νευρική ίνα ή απ' τις ομάδες των αμύελων νευρικών ιών βρίσκονται λεπτές ίνες κολλαγόνου του ενδονευρίου (εικόνα 6). Πρόκειται για το διαμέρισμα εκείνο που περιέχει άξονες μαζί με τα περιβάλλοντα κύτταρα



Schwann, ίνες κολλαγόνου, ινοβλάστες, τριχοειδή και λίγα μαστοκύτταρα. Στις επιμήκεις τομές των περιφερικών νεύρων το 90% των πυρήνων ανήκουν στα κύτταρα Schwann, 5% στους ινοβλάστες και το υπόλοιπο 5% σ' άλλα κύτταρα όπως τα μαστοκύτταρα και τα τριχοειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα³².

Οι ινοβλάστες μακροσκοπικά είναι ανάλογοι με τους ινοβλάστες σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος.

Τα μαστοκύτταρα αποτελούν φυσιολογικό συστατικό του ενδονευρίου και τα βρίσκει επίσης κανένας στα αισθητικά γάγγλια και στο επινευρικό έλυτρο των περιφερικών νεύρων. Αύξηση του αριθμού των μαστοκυττάρων παρατηρείται σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις όπως η αξονική (βαλλεριανή) εκφύλιση και σε μερικές νεοπλασματικές νόσους όπως η νευροϊνωμάτωση του von Recklinghausen (εικόνα 4). Ένας χαρακτηριστικά υψηλός αριθμός μαστοκυττάρων βρίσκεται στα νευροϊνώματα αλλά και σε συγκεκριμένες περιοχές στα σβαννώματα^{33, 34}.

Το κολλαγόνο μέσα στο ενδονευρικό διαμέρισμα είναι πολύ καλά οργανωμένο και σχηματίζει δύο διαφορετικά στρώματα γύρω απ' τις εμμύελες και αμύελες νευρικές ίνες και τα κύτταρα Schwann. Το έξω ενδονευρικό στρώμα (των Key και Retzius) αποτελείται από επιμήκεις μεγάλης διαμέτρου ίνες κολλαγόνου. Το εσωτερικό ενδονευρικό στρώμα (των Plent και Laidlaw) αποτελείται από ίνες που είναι τοποθετημένες λοξά ή κυκλικά στις νευρικές ίνες. Ο όρος "νευρείλημα" περιγράφει αυτό το συνδυασμένο στρώμα που σχηματίζεται απ' τη βασική μεμβράνη των κυττάρων Schwann και το παρακείμενο εσωτερικά ενδονευρικό στρώμα³³. Ο επιμήκης προσανατολισμός των ινών κολλαγόνου στο εξωτερικό ενδονευρικό στρώμα μαζί με τους σωλήνες της βασικής μεμβράνης των κυττάρων Schwann μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην καθοδήγηση των αξόνων καθώς αναγεννώνται μετά από καταστροφή του περιφερικού νεύρου^{30, 33}.





Εικόνα 4. Διακρίνεται καλά με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ένα μαστοκύτταρο (βέλος) μαζί με τον εκφυλισμένο νευράξονα. (Η εικόνα προέρχεται από υλικό της παρούσας μελέτης, X5300)

Περινεύριο

Πολλές νευρικές ίνες μαζί σχηματίζουν τις νευρικές δεσμίδες. Οι δεσμίδες καλύπτονται από το περινεύριο (εικόνα 6), το οποίο περιγράφηκε αρχικά από τον Henle τον 19ο αιώνα^{35, 36}. Αποτελείται από συγκεντρικά στρώματα επιπεδωμένων κυττάρων που χωρίζονται μεταξύ τους από στοιβάδες κολλαγόνου. Ο αριθμός των κυτταρικών στοιβάδων διαφέρει από νεύρο σε νεύρο και εξαρτάται από το μέγεθος της νευρικής δεσμίδας.

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τα περινευρικά κύτταρα φαίνονται σαν λεπτά στρώματα κυτταροπλάσματος που αποτελούνται από μικρές ποσότητες ενδοπλασματικού δικτύου, ινίδια και ένα μεγάλο αριθμό πινοκυττωτικών κυστιδίων, τα οποία είναι ανοικτά στις εσωτερικές και εξωτερικές επιφάνειες των κυττάρων. Η βασική μεμβράνη συνήθως φαίνεται και απ' τις δυο πλευρές του περινευρίου^{37, 38}. Υπάρχουν στενές συνδέσεις των παρακείμενων κυττάρων στο ίδιο στρώμα του περινευρίου. Μεταξύ των τριχοειδών του ενδονευρίου και των εσωτερικών στρωμάτων του περινευρίου υπάρχουν στενές συνδέσεις έτσι ώστε να σχηματίζεται ένας αιματονευρικός φραγμός ανάλογος με τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, για τον οποίο θα γίνει αναφορά παρακάτω^{39, 40}.

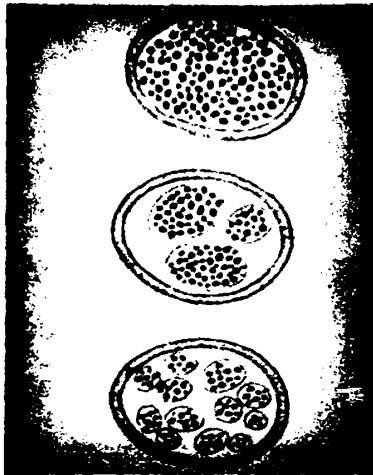
Η ανατομική μορφή του νεύρου απαντάται σε τρεις τύπους (εικόνα 5):

α. μονοδεσμικός, με μία μόνο μεγάλη νευρική δεσμίδα



β. ολιγοδεσμικός, ο οποίος αποτελείται από λίγες δεσμίδες

γ. πολυδεσμικός με πολλές δεσμίδες διαφόρων μεγεθών⁴¹, στον οποίο οι δεσμίδες μπορεί να είναι οργανωμένες σε ομάδες είτε όχι.



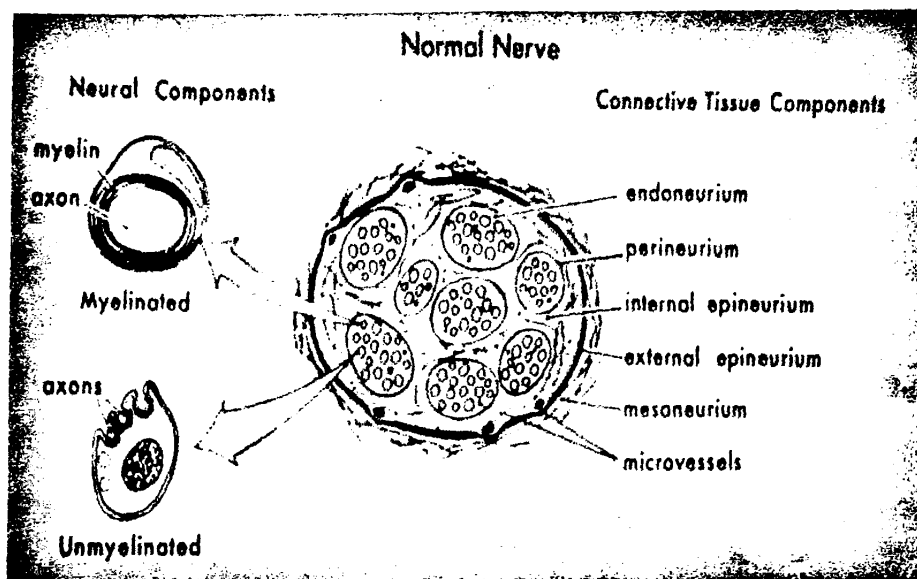
Εικόνα 5. Οι τρεις ανατομικοί τύποι του νεύρου: μονοδεσμικός, ολιγοδεσμικός και πολυδεσμικός.

Επινεύριο

Ολόκληρο το νεύρο καλύπτεται από συνδετικό ιστό, που ονομάζεται επινεύριο. Το επινεύριο αποτελείται από μέσης πυκνότητας συνδετικό ιστό, ο οποίος ενώνει τις νευρικές δεσμίδες. Ενώνεται επίσης με το λιπώδη ιστό που περιβάλλει τα περιφερικά νεύρα, ιδιαίτερα στον υποδόριο ιστό. Ο συνδετικός ιστός που περιβάλλει τις μεμονωμένες δεσμίδες ή το ενδοδεσμικό τμήμα του νεύρου, ονομάζεται έσω επινεύριο. Ο συνδετικός ιστός, ο οποίος περιβάλλει ολόκληρο το νεύρο, ονομάζεται έξω επινεύριο (εικόνα 6). Το επινεύριο γενικά αποτελεί το 50% της διαμέτρου του νεύρου. Το επινεύριο εκτός από ινοβλάστες περιέχει και μαστοκύτταρα. Αν και το μεγαλύτερο μέρος του αποτελείται από κολλαγόνο επιπρόσθετα περιέχει και ελαστικές ίνες έτσι ώστε όταν ένα τμήμα του νεύρου μετακινείται αυτές προσδίδουν την απαραίτητη ελαστικότητα⁴². Το ποσό του συνδετικού ιστού ποικίλλει και είναι περισσότερο άφθονο στις περιοχές που παρακείμενα των νεύρων βρίσκονται οι αρθρώσεις. Το ποσοστό του νευρικού ιστού του βραχιονίου πλέγματος σε μια εγκάρσια τομή είναι το ένα τρίτο, ενώ στα κάτω άκρα είναι ακόμα λιγότερο (ισχιακό νεύρο, 25%). Καθώς οι νευρικοί κλάδοι μικραίνουν έτσι ώστε να αποτελούνται από μια και μόνο δέσμη, το επινεύριο παύει να υπάρχει. Στα μεγάλα νεύρα που αποτελούνται από πολλές δεσμίδες, μία ή περισσότερες αρτηρίες, φλέβες και



λεμφοκύτταρα διατρέχουν επιμήκως το επινεύριο παράλληλα με τις νευρικές δεσμίδες³⁰. Φλεγμονή και απόφραξη αυτών των αρτηριών είναι μια σημαντική αιτία νευρικής καταστροφής σε αγγειακή νόσο.



Εικόνα 6. Η δομή του φυσιολογικού νεύρου. (Mackinnon SE, Dellon AL: Surgery of the Peripheral Nerve. Thieme Medical Publishers, New York, 1988)

Μεσόνεύριο

Το μεσονεύριο αποτελεί χαλαρό συνδετικό ιστό γύρω απ' την εξωτερική επιφάνεια του νεύρου και εκτείνεται απ' το επινεύριο στους γύρω ιστούς (εικόνα 6). Είναι αντίστοιχο του μεσεντερίου. Τμηματική αιματική παροχή εισέρχεται στο νεύρο δια του μεσονευρίου. Μετά από χειρουργική επέμβαση, νευρική αποκατάσταση ή συμπίεση του νεύρου, το επινεύριο παχύνετε και προσκολλάται στο μεσονεύριο. Με αυτό τον τρόπο εμποδίζεται η ολίσθηση του νεύρου και εξαιτίας της μερικής τάσης που ασκείται στο σημείο αυτό, μπορεί να συμβεί δευτεροπαθής βλάβη από έλξη. Παρ' όλα αυτά η ύπαρξη του μεσονευρίου έχει αποτελέσει αντικείμενο διχογνωμίας. Ο Milessi⁴³ έχει υποδείξει τη σημασία του μεσονευρίου που επιτρέπει στο νεύρο να ολισθαίνει πάνω στο ιστικό του υπόστρωμα καθώς το άκρο κινείται μέσω του άξονα κίνησής του.

Αιματική παροχή του περιφερικού νεύρου

Αιματική ροή στο περιφερικό νεύρο παρέχεται εξωτερικά και τμηματικά αλλά και απ' την εσωτερική αυτόχθονη αιμάτωση του ίδιου του νεύρου^{44, 45}.

Εκτεταμένη επιμήκης αιματική παροχή υπάρχει στο επινεύριο, περινεύριο και ενδονεύριο. Τα μεγάλα αγγεία βρίσκονται ανάμεσα στο επινεύριο και στο περινεύριο ενώ τριχοειδή βρίσκονται μέσα στο ενδονευρικό περιβάλλον των νευρικών δεσμίδων. Κλάδοι από αυτές τις αρτηρίες εισέρχονται στο επινεύριο και σχηματίζουν ένα εσωτερικό αναστομωτικό πλέγμα. Από το πλέγμα αυτό τα αγγεία διαπερνούν λοξά το περινεύριο και εισέρχονται στο ενδονεύριο με τη μορφή τριχοειδών, τα οποία περιβάλλονται συχνά από περικύτταρα. Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει την εκτεταμένη ύπαρξη της ενδογενούς αιματικής παροχής⁴⁶. Στηριζόμαστε στην ενδογενή αιμάτωση του νεύρου όταν κινητοποιούμε περιφερικά νεύρα σε μεγάλη απόσταση, όπως για παράδειγμα κατά την μετάθεση του ωλένιου νεύρου. Πρόσφατα έχει προταθεί μια ταξινόμηση της εξωτερικής αιματικής παροχής του περιφερικού νεύρου που είναι σημαντική για τη χρήση αγγειούμενων νευρικών μοσχευμάτων⁴⁶. Η εξωγενής αιμάτωση μπορεί να παρέχεται απευθείας από τα vasa nervorum, όταν δεν υπάρχει επίσημος αγγειακός μίσχος, μπορεί να παρέχεται από ένα μόνο αγγειακό μίσχο ή από πολλούς αγγειακούς μίσχους. Τα εξωγενή αγγεία προέρχονται από περιτοναϊκά, μυοδερματικά και περιοστικά αγγεία.

Εσωτερική τοπογραφία του περιφερικού νεύρου

Η σχέση των δεσμίδων του περιφερικού νεύρου συνεχώς αλλάζει κατά την διάρκεια της επιμήκους του πορείας στο άκρο. Στις διάφορες μελέτες φαίνεται ότι οι δεσμίδες του νεύρου διαπλέκονται μεταξύ τους. Το φαινόμενο είναι πολύ έντονο κεντρικά αλλά μειώνεται περιφερικά⁴⁷⁻⁵¹ (εικόνα 7). Με αυτή την γνώση εξηγείται η χρησιμότητα της εσωτερικής νευρόλυσης και τα βελτιωμένα αποτελέσματα της νευρικής αποκατάστασης στο περιφερικό τμήμα των άκρων^{52, 53}, καθώς οι νευρικές δεσμίδες έχουν καλά διαχωριστεί.

Τα περισσότερα περιφερικά νεύρα περιέχουν ένα μείγμα από αμύελες και εμμύελες νευρικές ίνες. Καθώς οι άξονες βρίσκονται επιμήκως κατά μήκος του νεύρου, ποσοτικός προσδιορισμός του αριθμού των ιών στο νεύρο και των διαμέτρων τους μπορεί κατάλληλα να υπολογισθεί μόνο σε ακριβείς επιμήκεις τομές, αλλά καλύτερη εκτίμηση των περιφερικών νεύρων γίνεται με τις εγκάρσιες τομές.





Εικόνα 7. Κλασσική απεικόνιση της εσωτερικής τοπογραφίας του μυοδερματικού νεύρου όπως προτάθηκε από τον Sunderland. (Mackinnon SE, Dellon AL: Surgery of the Peripheral Nerve. Thieme Medical Publishers, New York, 1988)

1.1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ

Αιματονευρικός φραγμός

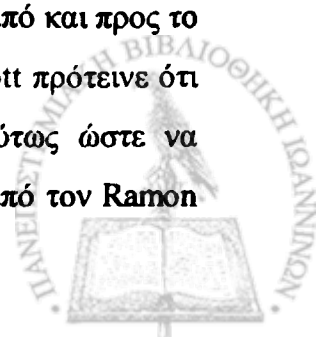
Στο περιφερικό νεύρο υπάρχει ένας φραγμός αντίστοιχος του αιματο-εγκεφαλικού. Ο αιματο-νευρικός φραγμός εμφανίζεται αμέσως μετά τη γέννηση. Υπάρχουν δύο ανατομικές πλευρές του φραγμού αυτού, οι εσωτερικές στοιβάδες του περινευρίου και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των ενδονευρικών τριχοειδών⁵⁴. Ισχυρές συνδέσεις υπάρχουν ανάμεσα σ' αυτά τα ενδοθηλιακά κύτταρα δημιουργώντας ένα κλειστό διαμέρισμα και αντίθετα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών στο επινεύριο και περινεύριο, είναι αδιαπέραστα σε πολλές ουσίες. Ο φραγμός αυτός είναι διαπερατός στα απλά σάκχαρα (σχέση με τη διαβητική νευροπάθεια) και εμποδίζει την είσοδο φαρμάκων και άλλων ουσιών στα νεύρα που μπορεί να προκαλέσουν αποκλεισμό των νευρικών συνάψεων^{39, 40}. Ο φραγμός αυτός καθορίζει το εσωτερικό περιβάλλον των περιφερικών νευρικών ινών.

Καταστροφή του φραγμού σε κάθε μία από τις ανατομικές περιοχές θα έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια των φυσιολογικών ομοιοστατικών μηχανισμών. Μετά από νευρική βλάβη καταργείται ο αιματο-νευρικός φραγμός και τα ενδονευρικά αγγεία γίνονται διαπερατά σε υγρά και πρωτεΐνες. Αυτή η αύξηση στη διαπερατότητα μπορεί να σχετίζεται και με την απελευθέρωση βιογενών αμινών από τα μαστοκύτταρα ανάμεσα στο ενδονεύριο. Οι πρωτεάσες που απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα έχουν υψηλή μυελινολυτική δραστηριότητα και μπορεί να παίζουν ρόλο στον κατακερματισμό της μυελίνης σε συγκεκριμένες απομυελινωτικές νόσους⁵⁵.

Δεν υπάρχει τέτοιος φραγμός στο γάγγλιο της ραχιαίας ρίζας ή στα αυτόνομα γάγγλια. Αυτές οι περιοχές του νευρικού συστήματος είναι ευάλωτες σε συγκεκριμένες τοξίνες, όπως είναι ο υδράργυρος⁵⁶.

Αξονοπλασμική μεταφορά

Αν και η αντίληψη της αξονοπλασμικής μεταφοράς είναι σχετικά πρόσφατη, η παρατήρηση ότι οι ουσίες μεταφέρονται κατά μήκος του άξονα και από και προς το κυτταρικό σώμα έχουν γίνει από τις αρχές του 1900⁵⁷. Το 1906 ο Scott πρότεινε ότι τα νευρικά κυτταρικά σώματα εκκρίνουν «ουσίες ανάπτυξης» ούτως ώστε να διατηρείται η λειτουργία του άξονα. Αυτή η θεωρία επιδοκμάστηκε από τον Ramon



υ Cajal όταν παρατήρησε πώς όταν γίνεται η αναγέννηση απ' το κεντρικό κολόβωμα ενός κατεστραμμένου άξονα η συνέχεια με το κυτταρικό σώμα παρέμενε³¹. Περισσότερες συγκεκριμένες αποδείξεις αξονικής μεταφοράς προέκυψαν αργότερα από πειραματικές μελέτες με διάφορες τεχνικές (π.χ. αυτοακτινογραφία)⁵⁸. Ο όρος αξονοπλαστική μεταφορά (ροή) εισήχθη απ' τον Weiss για να περιγράψει τη μετακίνηση διαφόρων ουσιών κατά μήκος του αξονοπλάσματος. Είναι τώρα πια καλά ξεκαθαρισμένο ότι υπάρχουν αργά και γρήγορα συστήματα μεταφοράς τα οποία συμμετέχουν σ' έναν άξονα κατεύθυνσης από το κέντρο προς την περιφέρεια (φυγόκεντρη οδός) και ένα γρήγορο σύστημα μεταφοράς με άξονα απ' την περιφέρεια προς το κέντρο (κεντρομόλος οδός)^{59, 60}.

Το φυγόκεντρο σύστημα μεταφοράς κινείται με δύο ταχύτητες, αργά και γρήγορα. Ένα αργό αξονικό σύστημα μεταφοράς πρωτεϊνών παρέχει τα κύρια δομικά στοιχεία του άξονα (τουμπουλίνη, μικροσωληνίσκοι, νευροϊνίδια, μικροϊνίδια και ακτίνη)⁶¹. Οι ουσίες που συντίθενται στο κυτταρικό σώμα και έχουν δομική λειτουργία, κινούνται με αργό ρυθμό 1-6 mm την ημέρα. Είναι μια μονόδρομη διαδικασία και τα νευροϊνίδια διαλύονται από ενεργές πρωτεάσες ασβεστίου στο περιφερικό άκρο των αξόνων. Παρόμοια οι μικροσωληνίσκοι αποπολυμερίζονται περιφερικά. Πολλές τοξίνες μπορεί να εμποδίσουν τη δράση του φυγόκεντρου αργού συστήματος μεταφοράς.

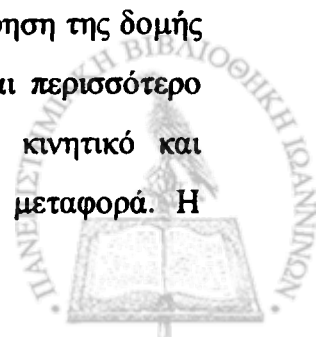
Οι ουσίες που διαδραματίζουν λειτουργικό ρόλο στις απολήξεις των νευρικών ινών (νευροδιαγέρτες) ή είναι απαραίτητες για την ανασύνθεση της πλασματικής μεμβράνης (λιπίδια, γλυκοπρωτεΐνες) κινούνται σ' ένα γρήγορο ρυθμό των 410 mm ανά ημέρα⁶². Αν μία απολίνωση τοποθετηθεί γύρω από το νεύρο, τα μεταφερόμενα υλικά συσσωρεύονται κεντρικά της απολίνωσης (προστενωτική διάταση) και σε κάποιο βαθμό περιφερικά αυτής εξαιτίας της ανάμειξης της φυγόκεντρου και κεντρομόλου μεταφοράς, οι οποίες γίνονται με την ίδια αναλογία και τους ίδιους μηχανισμούς. Το ινιδικό δικτυωτό στοιχείο των νευροσωληνίσκων -νευροϊνίδια και ινίδια ακτίνης- είναι υπεύθυνα για γρήγορη αξονοπλαστική ροή και αυτά τα τρία στοιχεία δρουν μάλλον σαν ράγες κατά μήκος των οποίων ρέουν οι διάφοροι μικροσωληνίσκοι και ουσίες. Η γρήγορη αξονοπλαστική μεταφορά εξαρτάται απ' τους μηχανισμούς οξειδωτικής ενέργειας και την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP). Επίσης εξαρτάται από τα ιόντα ασβεστίου και μαγνησίου και αναστέλλεται από παράγοντες που μπλοκάρουν τα κανάλια ασβεστίου. Κάποιες ουσίες, όπως είναι η

τριωφλουπεραζίνη, οι οποίες μπλοκάρουν την καλμοδουλίνη (πρωτεΐνη ενεργοποίησης του ασβεστίου), μπορούν επίσης να εμποδίσουν την αξονοπλασμική μεταφορά. Οι νευροσωληνίσκοι, σαν ένα αναπόσπαστο τμήμα του μηχανισμού της αξονοπλασμικής μεταφοράς, διπολυμερίζονται από το κρύο και την κολχικίνη. Η βινκριστίνη και η βινπλαστίνη είναι γνωστό ότι συνδέονται με την τομπουλίνη και εμποδίζουν τη φυσιολογική συγκέντρωση των νευροσωληνίσκων. Τέτοιες ουσίες εμποδίζουν τη γρήγορη αξονοπλασμική ροή⁶³.

Ο ρυθμός της κεντρομόλου μεταφοράς είναι συνεχής και γενικά μικρότερος απ' αυτόν που περιγράφηκε για τη φυγόκεντρο μεταφορά (έως 240 nm ανά ημέρα)^{62, 64, 65}. Με την οδό αυτή μεταφέρονται κυρίως προϊόντα αποδόμησης και μεταβολισμού από την περιφέρεια στο κέντρο. Ο Ochs υποστηρίζει ότι ο κεντρομόλος τρόπος μεταφοράς εξυπηρετεί ένα μηχανισμό αναστροφής δράσης ελέγχου του επιπέδου δραστηριότητας του κυτταρικού σώματος⁶⁶. Έχει αναφερθεί επίσης ότι και «τροπ(φ)ικοί» παράγοντες μεταφέρονται κατά μήκος του άξονα. Στα ανώριμα νεύρα, αυξητικοί νευρικοί παράγοντες λαμβάνονται απ' τα άκρα των νεύρων και ανάστροφα μεταφέρονται προς τα κυτταρικά σώματα όπου μπορεί να παίζουν ρόλο στην ωρίμανση των νευρώνων. Έχει επίσης προταθεί ότι η μεταφορά τέτοιων παραγόντων μπορεί να επηρεάζει τον μεταβολισμό των ώριμων νευρώνων και η απουσία τέτοιων σημάτων απ' το περιφερικό τμήμα του νευρώνα, όταν ο άξονας πάσχει σοβαρά, μπορεί να πυροδοτεί την χρωματόλυση. Η νευροτοξίνη του τετάνου και οι νευροτροπικοί ιοί όπως του έρπητα, της λύσσας, της πολυομυελίτιδας μπορούν να μεταφέρονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα με την κεντρομόλο μεταφορά⁶⁷.

Κατά τη διάρκεια της νευρικής αναγέννησης δεν είναι ξεκάθαρο εάν ο πραγματικός ρυθμός της αξονικής μεταφοράς αυξάνεται. Οι διάφορες μελέτες έχουν δείξει αύξηση, μείωση ή καθόλου αλλαγή στο ρυθμό της αξονικής μεταφοράς κατά τη διάρκεια της νευρικής αναγέννησης. Είναι περισσότερο πιθανό ότι οι ουσίες μεταφοράς αυξάνονται ή η σύνθεση της μεταφερόμενης πρωτεΐνης αλλάζει κατά τη διάρκεια της αναγέννησης, παρά ότι ο πραγματικός ρυθμός μεταφοράς αλλάζει⁶⁸.

Η αξονική μεταφορά διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της δομής της νευρικής ίνας και στη λειτουργία της νευρομεταβίβασης. Είναι περισσότερο πιθανό ότι ο μηχανισμός τροφικής επίδρασης του νεύρου στον κινητικό και αισθητικό τελικό στόχο στα όργανα εξαρτάται από την αξονική μεταφορά. Η



απελευθέρωση ουσιών κατά μήκος του άξονα και στις απολήξεις υποδηλώνει ένα ρόλο στην επικοινωνία της μιας νευρικής ίνας με την άλλη⁶⁹. Η αξονοπλασμική μεταφορά μειώνεται με την ηλικία⁷⁰.

Νευροτροπισμός – Καθοδήγηση επαφής

Το 1880 ο Gluck⁷¹ χρησιμοποίησε το κεντρικό κανάλι ενός απασβεστοποιημένου οστού για να δημιουργήσει ένα μονοπάτι ανάμεσα στα χωρισμένα τμήματα δύο νευρών. Το 1898 ένας Ελβετός βακτηριολόγος, ο Forssman⁷² παρατήρησε ότι η αναγέννηση κατά μήκος μικρών χασμάτων μπορούσε να συμβεί μετά από εγκάρσια διατομή του περιφερικού νεύρου. Τοποθέτησε νεύρα μέσα σε καλαμωτούς σωλήνες και παρατήρησε αναγέννηση κατά μήκος του νευρικού ιστού. Απέδωσε αυτή την επίδραση στον νευροτροπισμό. Αυτή η αντίληψη έγινε δημοφιλής από ένα Ισπανό βιολόγο, τον Ramon y Cajal⁷³, ο οποίος υποστήριξε ότι χημικοί παράγοντες (κύτταρα Schwann ή μυελίνη) απ' το περιφερικό νευρικό κολόβωμα θα μπορούσαν να προσελκύσουν αναγεννημένες ίνες από το κεντρικό κολόβωμα.

- Πολλά χρόνια αργότερα η αντίληψη του νευροτροπισμού αμφισβητήθηκε από τους Αμερικανούς Weiss και Taylor⁷⁴. Παραδέχθηκαν ότι «η συνέχεια αποκαθίσταται ανάμεσα σε αποχωριζόμενα νευρικά κολοβώματα ακόμα και αν τα τελευταία χωρίζονται τελείως και βρίσκονται εκτός γραμμής» αλλά πρότειναν ότι «αυτή η σύνδεση δεν επηρεάζεται μόνο από έλξη αλλά και από την επίδραση του κολοβώματος και των περιβαλλόμενων στοιχείων»^{74, 75}. Σε μια σειρά από πολλαπλές πειραματικές μελέτες με τη χρήση Υ-σχήματος αρτηριών οι Weiss και Taylor⁷⁴ έδειξαν ότι «σε καμιά από τις περιπτώσεις, οι αναγεννημένες νευρικές ίνες δεν έλκονταν προς το τμήμα του περιφερικού νεύρου αλλά ο όγκος των ινών χωριζόταν μόνος του λιγότερο ή περισσότερο ομαλά ανεξάρτητα απ' το είδος του προορισμού που τους περίμενε». Αυτή η εργασία χρησιμοποιήθηκε για να υποστηρίξει την ιδέα της καθοδήγησης επαφής παρά το νευροτροπισμό. Είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι η ασημένια χρώση χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει την νευρική αναγέννηση και όχι για ποσοτική ή μικροδομική εκτίμηση. Η παρουσία του νευροτροπισμού στο μοντέλο των Weiss και Taylor μπορεί κάλλιστα να είναι σκοτεινή εξαιτίας της ανοσολογικής αντίδρασης απευθείας στο αορτικό ομοιομόσχευμα, που χρησιμοποιήθηκε σαν τύπου-Υ αγωγός στο πειραματικό τους

μοντέλο.

Ο Weiss τόνισε ότι η καθοδήγηση επαφής ήταν σημαντική στον καθορισμό της νευρικής αναγέννησης καθώς οι άξονες επιμηκύνονταν και κατευθύνονταν σε νημάτια θρόμβων ινικής.

Απ' το 1940 μέχρι τα μέσα του 1980 αυτή η αντιπαράθεση ανάμεσα στο νευροτροπισμό και στην καθοδήγηση επαφής υπήρχε. Στη δεκαετία του '80 μια σειρά από πειράματα προσπάθησαν να αντικρούσουν τη θεωρία του Weiss σε σχέση με τη θεωρία του Forssman για το νευροτροπισμό.

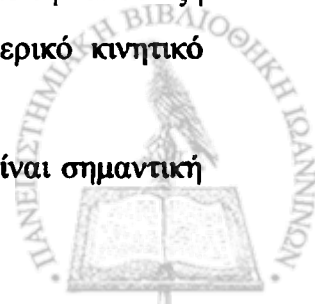
Οι μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν ότι τόσο ο νευροτροπισμός όσο και η καθοδήγηση επαφής παίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό της νευρικής αναγέννησης και οι δύο αυτές απόψεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν προς όφελός μας προκειμένου να βελτιώσουμε τα αποτελέσματα της νευρικής αποκατάστασης.

Μελέτες *in vivo* και *in vitro* έχουν θεμελιώσει μια βάση για την αντίληψη του νευροτροπισμού, έχοντας αποδείξει ότι όχι μόνο υπάρχει ο νευροτροπισμός αλλά υπάρχει επίσης υψηλός βαθμός ειδικότητας που συνδέεται με αυτόν. Στόχοι ειδικοί νευρικής αναγέννησης έχουν καθοριστεί για διάφορα επίπεδα ειδικότητας. Η ειδικότητα των ιστών⁷⁶, των δεσμίδων⁷⁷, και των τελικών οργάνων⁷⁸ έχουν αποδειχθεί.

Ο νευροτροπισμός αποτελεί μιας υψηλής μορφής ειδικότητα που συνδέεται με αυτόν. Ειδικοί στόχοι νευρικής αναγέννησης έχουν αποδειχθεί πολύ καλά σε διάφορα επίπεδα ιστών, δεσμίδων και ειδικότητας τελικών οργάνων. Το κεντρικό κολόβωμα των περιφερικών νεύρων θα διαχωριστεί ανάμεσα στο νεύρο και σε άλλους ιστούς (ειδικότητα ιστών, όπως νεύρο έναντι σε τένοντα). Αυτή η θεωρία έχει αποδειχθεί τόσο στο πειραματικό μοντέλο (επίμυς) όσο και στον άνθρωπο⁷⁶.

Έχει επίσης ξεκαθαριστεί ότι πρέπει να υπάρχει μια κριτική απόσταση μεταξύ του κεντρικού και του περιφερικού τμήματος του νεύρου για να εκτιμηθεί η επίδραση του νευροτροπισμού. Σε μικρή απόσταση (2 mm) ο κινητικός τροπισμός δεν μπορεί να αποδειχθεί. Η αξονική συμπεριφορά είναι ανεξάρτητη της φύσης του περιφερικού κολοβώματος. Σε απόσταση 5 mm μεταξύ του κεντρικού και περιφερικού τμήματος του νεύρου, ο νευροτροπισμός αποδεικνύεται με την απόδειξη μιας προτιμητέας ανάπτυξης του κινητικού νεύρου προς το περιφερικό κινητικό νεύρο⁷⁸.

Μερικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η καθοδήγηση επαφής είναι σημαντική



στον καθορισμό της ποιότητας της αξονικής επιμήκυνσης, όπως είναι η χρήση μήτρας ινικής σε νευρικό αγωγό, που δίνει κατεύθυνση στο νευρικό άξονα.

Η ιδανική νευρική αποκατάσταση θα μεγαλώσει τις νευροτροπικές και νευροτροφικές επιδράσεις (ο νευροτροφισμός υποδηλώνει μια ικανότητα στην επίδραση ωρίμανσης του νεύρου ενώ ο νευροτροπισμός επηρεάζει την κατεύθυνση της νευρικής αναγέννησης). Συμπερασματικά με τον όρο «νευροτροπ(φ)ισμός» επισημαίνεται επίδραση τόσο στην πραγματοποίηση ωρίμανσης της νευρικής ίνας όσο και της κατάλληλης κατεύθυνσης της αναγέννησης¹⁶.



1.1.3 ΝΕΥΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ

Μετά από μια απλή τομή σ' ένα περιφερικό νεύρο σύνθετες αλλαγές συμβαίνουν στο κυτταρικό σώμα του νεύρου, στο κεντρικό τμήμα του νεύρου, στην περιοχή της βλάβης, στο περιφερικό τμήμα του νεύρου και περιφερικότερα στις κινητικές πλάκες των μυών και στους αισθητικούς υποδοχείς. Βασική κατανόηση αυτών των αλλαγών είναι σημαντική τόσο για το χρόνο όσο και την τεχνική της νευρικής αποκατάστασης.

Οι παθολογικές αντιδράσεις των περιφερικών νεύρων για πιο πρακτικούς σκοπούς περιορίζονται στην αξονική εκφύλιση και αναγέννηση και την τμηματική απομυελινοποίηση και αποκατάσταση (εικόνα 8-11).

Νευρικό κύτταρο

Μετά από διακοπή του άξονά του το νευρικό κύτταρο απαντά με τρόπο προβλέψιμο. Οι αλλαγές στο κυτταρικό σώμα είναι πρώιμες, μερικές ώρες μετά τη βλάβη. Το κυτταρικό σώμα αυξάνει σε μέγεθος και γίνεται πιο στρογγυλό ενώ ο πυρήνας μεταναστεύει από το κέντρο προς την περιφέρεια. Αυξάνει το RNA και ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών οδηγείται στο σχηματισμό πρωτεϊνικών στοιχείων που προάγουν την αναγέννηση (παράδειγμα η τουμπουλίνη). Σε αντίθεση, η παραγωγή ουσιών που απαιτούνται για νευροδιαβιβαστική λειτουργία μειώνεται επειδή οι προσπάθειες του κυτταρικού σώματος κατευθύνονται προς την αποκατάσταση του κυτταρικού σκελετού του άξονα²⁴.

Κεντρικό νευρικό τμήμα

Συγκεκριμένες αλλαγές συμβαίνουν στο κεντρικό τμήμα του νεύρου μετά από βλάβη και σε διάφορη απόσταση κατά μήκος του κεντρικού τμήματος του νεύρου. Η απόσταση εξαρτάται άμεσα από τη σοβαρότητα της βλάβης και μπορεί να επεκτείνεται πολύ πιο κεντρικά από μια περίσφιξη του Ranvier^{79, 80}. Μερικές βλάβες μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα το θάνατο του κυτταρικού σώματος. Αυτό το τμήμα της εκφύλισης έχει την ίδια ιστολογική εικόνα με αυτή της βαλλεριανής εκφύλισης αλλά καλείται τραυματική εκφύλιση.



Περιοχή νευρικής βλάβης

Στην περιοχή της νευρικής βλάβης οι άξονες αναπτύσσονται σαν αναγεννημένες μονάδες μέσα στις πρώτες 24 ώρες μετά την βλάβη. Ένας και μόνο άξονας παράγει πολλούς άξονες, οι οποίοι περιορίζονται από το περινεύριο⁸¹. Αυτή η αναγεννητική μονάδα φαίνεται ότι είναι η μικρότερη λειτουργική μονάδα αναγέννησης. Στην αρχή οι αναγεννημένες μονάδες περιέχουν μόνο αμύελες ίνες αν και ο μητρικός άξονας είναι εμμύελη ίνα. Με τον καιρό γίνονται εμμύελες και εν συνεχεία ο αριθμός των νευρικών ινών σε μια μονάδα αναγέννησης μειώνεται. Η μείωση του αριθμού των ινών στην μονάδα αναγέννησης πιθανά σχετίζεται με το κατά πόσο ο άξονας έχει κάνει μια επιτυχημένη επαφή μ' ένα περιφερικό οργανικό στόχο⁸².

Όταν οι αναγεννημένες μονάδες φτάσουν στο περιφερικό τμήμα του νεύρου και στους κατάλληλους περιφερικούς υποδοχείς, η λειτουργική αναγέννηση μπορεί να γίνει αντιληπτή. Εάν οι αναγεννητικές μονάδες χαθούν στο εξω-επινευρικό περιβάλλον, τότε θα σχηματιστεί νεύρωμα. Το νεύρωμα αντιπροσωπεύει δυναμική απώλεια λειτουργικότητας και μπορεί να αποτελέσει πηγή νευρικού τύπου πόνου.

Περιφερικό νευρικό τμήμα

Μετά τη διατομή, το νεύρο περιφερικά της διατομής υπόκειται βαλλεριανή εκφύλιση. Τα κύτταρα Schwann πολλαπλασιάζονται, η μυελίνη σπάει και τα υπολείμματά της φαγοκυτταρώνονται απ' τα κύτταρα Schwann. Απαιτείται περίπου χρονικό διάστημα 1 έως 3 μήνες για να ολοκληρωθεί η φαγοκυττάρωση. Η βασική μεμβράνη των κυττάρων Schwann καταρρέει λόγω της φαγοκυττάρωσης της μυελίνης και των αξονικών στοιχείων εντός αυτής (δεσμίδες του Büngner). Τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα Schwann οργανώνονται σε στίχους. Καθώς ο άξονας αναπτύσσεται απ' το κεντρικό κολόβωμα, αναγεννάτε στο περιβάλλον του περιφερικού νεύρου, συνδέεται με τα κύτταρα Schwann και η αναγέννηση λαμβάνει χώρα ανάμεσα στα στρώματα της βασικής μεμβράνης των αποφύσεων των κυττάρων Schwann. Αυτοί οι ενδονευρικοί σωλήνες πρέπει να θεωρηθούν περισσότερο σα δυναμικοί σωλήνες παρά σαν άδειοι σωλήνες μέσα στους οποίους οι νεοσχηματιζόμενες ίνες θα αναπτυχθούν. Εάν οι ανασχηματιζόμενες ίνες μπαίνουν ή ταξιδεύουν σε ακατάλληλους σωλήνες (για παράδειγμα αισθητικές σε κινητικές), η ανάπτυξη δε γίνεται σωστά και το λειτουργικό αποτέλεσμα θα είναι αμφίβολο. Το

τελικό αποτέλεσμα θα εξαρτηθεί απ' τον αριθμό των αξονικών νεοσχηματιζόμενων δομών που θα συνδεθούν με τις κατάλληλες στοιβάδες των κυττάρων Schwann και θα νευρώσουν κατάλληλα τα τελικά όργανα. Οι δέσμες του Büngner στο περιφερικό νευρικό τμήμα αντιπροσωπεύουν τους εν δυνάμει ενδονευρικούς σωλήνες που δεν έχουν ανανευρωθεί.

Μετά την πρόωμη νευρική συρραφή, βαλλεριανή εκφύλιση θα συμβεί στο περιφερικό νεύρο. Η διαδικασία αυτή διαρκεί μερικές εβδομάδες. Η αναγέννηση των ινών απ' το κεντρικό κολόβωμα κατά μήκος της συρραφής θα συμβεί ανάμεσα σε μερικές ώρες έως μέρες απ' τη στιγμή της βλάβης. Στο περιφερικό τμήμα του νεύρου αυτές οι δυο διαδικασίες (αναγέννηση και εκφύλιση) γίνονται ταυτόχρονα. Οι αξονικές νεοσχηματιζόμενες δομές θα αναγεννηθούν στο περιφερικό τμήμα σε αναλογίες που ποικίλλουν ανάμεσα σε 1 έως 4 mm ανά ημέρα²⁴.

Περιφερικοί υποδοχείς

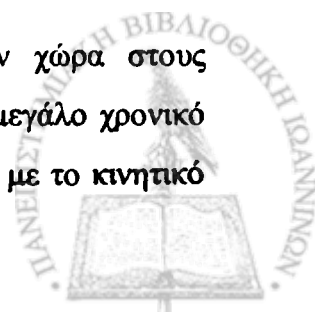
α. Μύες και κινητικές τελικές πλάκες

Μετά την απονεύρωση, οι μυϊκές ίνες θα ατροφήσουν. Αυτό συνήθως γίνεται ορατό αρκετές εβδομάδες μετά τη βλάβη. Μετά την απονεύρωση, ενώ οι μυϊκές ίνες ατροφούν⁸³, το μετασυναπτικό τμήμα των μυών στην τελική κινητική πλάκα δεν μεταβάλλεται. Οι συναπτικές πτυχές παραμένουν για περισσότερο από ένα χρόνο μετά τη βλάβη. Η κατανομή των υποδοχέων ακετυλοχολίνης αλλάζει αξιοσημείωτα μετά τη βλάβη⁸⁴.

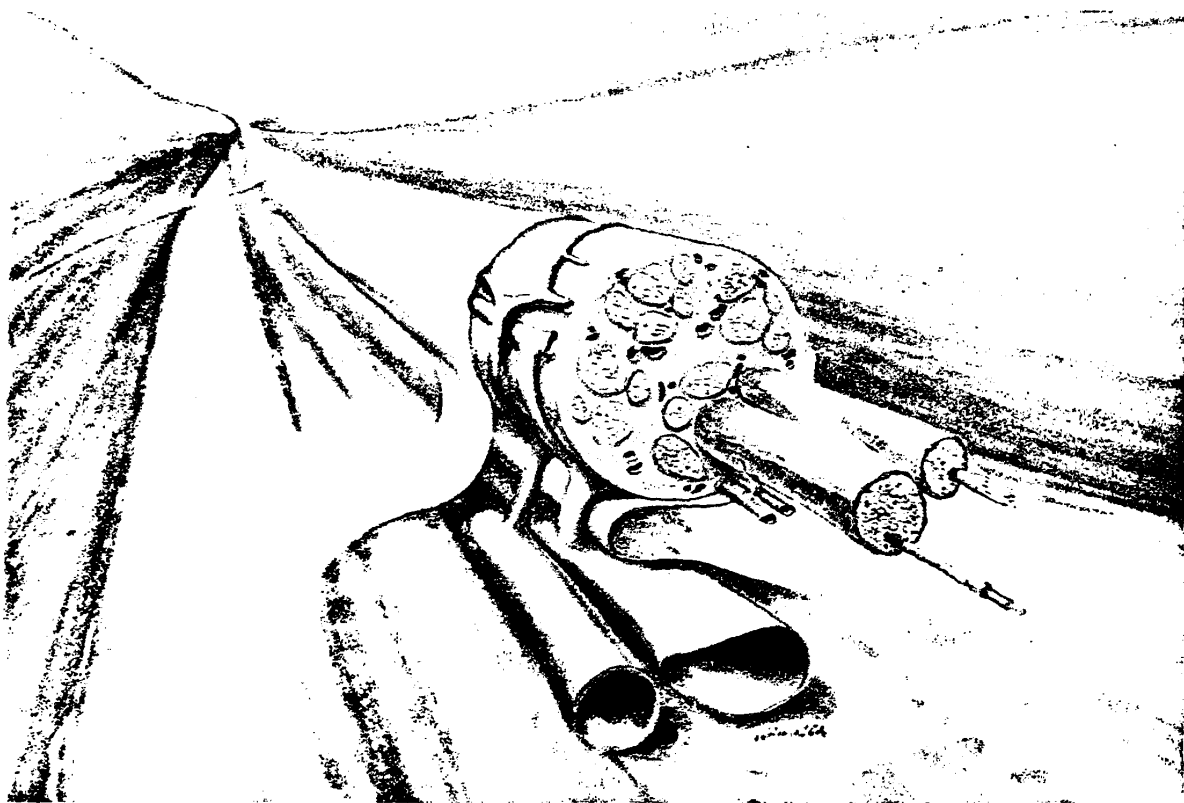
Σκεπτικισμός παραμένει στην πιθανότητα ανανεύρωσης ενός απονευρωμένου μυός με την απλή εμφύτευση τμήματος ενός κινητικού νεύρου μέσα στο μυ (neurotization). Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η αποκατάσταση της κινητικής λειτουργίας μπορεί να συμβεί με αυτό τον τρόπο, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο ικανοποιητικά όταν συγκρίνονται με την άμεση αποκατάσταση με ή χωρίς μόσχευμα του κινητικού νεύρου⁸⁵.

β. Αισθητικοί υποδοχείς

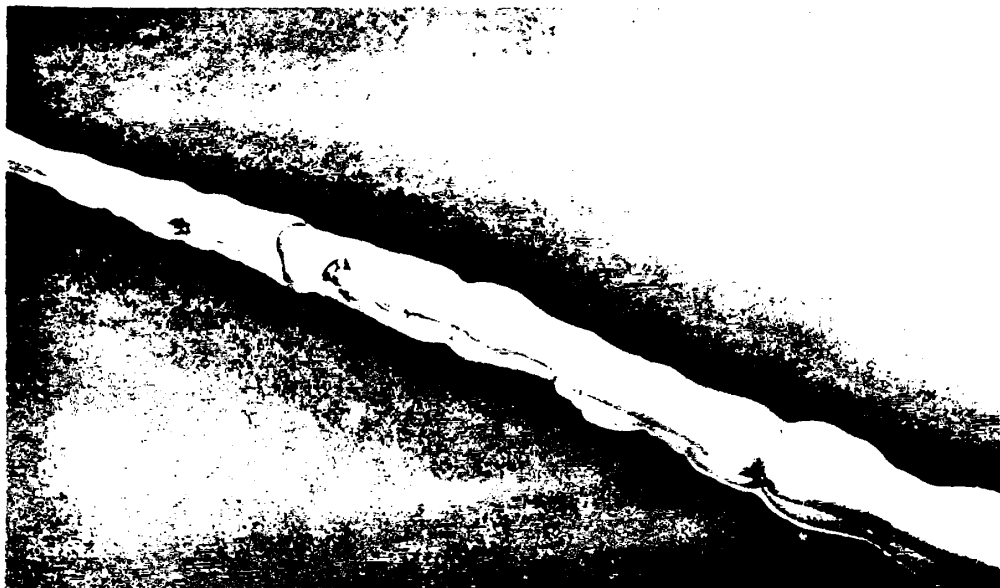
Μετά την απονεύρωση, προοδευτικές αλλαγές λαμβάνουν χώρα στους αισθητικούς υποδοχείς. Τα μη νευρικά στοιχεία θα επιβιώσουν για μεγάλο χρονικό διάστημα και μπορεί να ανανευρωθούν πολλά χρόνια μετά. Αντίθετα με το κινητικό



σύστημα στο οποίο ίνωση ανάμεσα στις κινητικές ίνες θα αναπτυχθεί σε διάστημα από 12 έως 24 μήνες και περιορίζει τη λειτουργική αναγέννηση, η αποκατάσταση της προστατευτικής αισθητικότητας είναι πιθανή ακόμα και χρόνια μετά τη νευρική βλάβη. Η κριτική περίοδος κατά την οποία η αποκατάσταση των απτικών υποδοχέων δεν είναι δυνατή δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί αλλά έχει προταθεί ότι η λειτουργική αισθητικότητα (διαφορά δύο σημείων) μειώνεται όταν καθυστερεί η αποκατάσταση περισσότερο από 6 μήνες^{86, 87}.



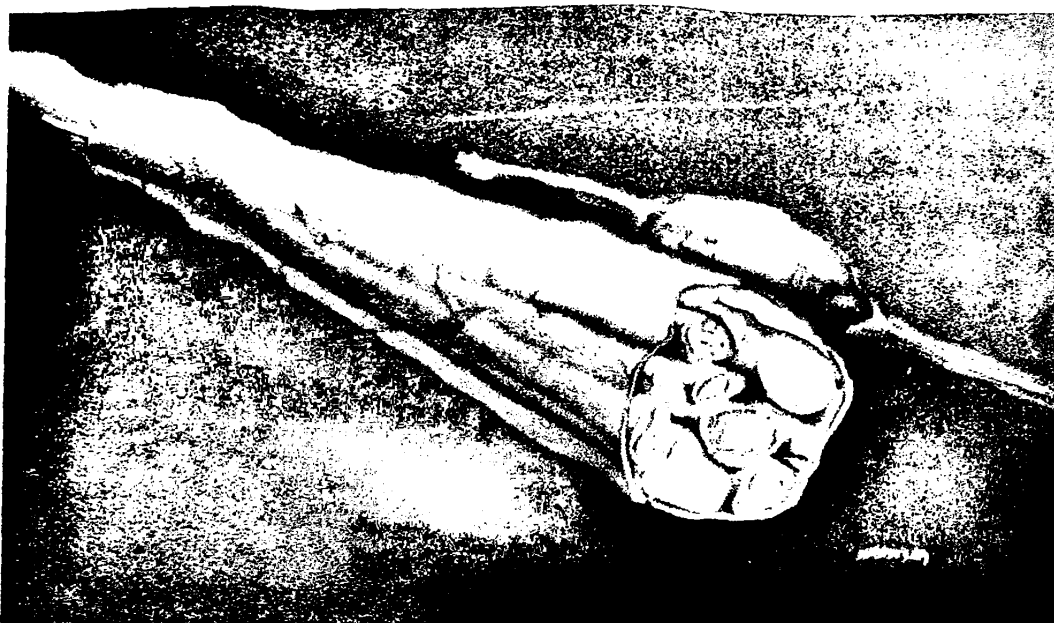
Εικόνα 8. Βλάβες που συμβαίνουν στο περιφερικό νεύρο μετά από διατομή. Η πρωταρχική μονάδα του περιφερικού νεύρου είναι η νευρική ίνα. Έμφαση δίνεται στην τμηματική εξωγενή αιματική παροχή και στο μεσονεύριο. Από το δεξιότερο άκρο εξορμάτε μια νευρική ίνα από τη δέσμη. Φαίνεται η δημιουργία πλέγματος ανάμεσα στις δύο δεσμίδες. (Mackinnon SE, Dellon AL: Surgery of the Peripheral Nerve. Thieme Medical Publishers, New York, 1988)



Εικόνα 9. Άποψη της νευρικής ίνας. Είναι εμφανές το οίδημα του άξονα σε πλευρά της περίσφιξης του Ranvier. (Άξονας=κίτρινο, μυελίνη=μπλε, βιμεμβράνη=κόκκινο). (Mackinnon SE, Dellon AL: Surgery of the Peripheral Nerve. Thieme Medical Publishers, New York, 1988)



Εικόνα 10. Μετά τη βαλλεριανή εκφύλιση ξεκινά η αναγέννηση. Καθώς αναγεννημένες μονάδες ωριμάζουν, οι ίνες γίνονται εμμύελες. Η αναγέννηση συμβαίνει κατά μήκος της βασικής μεμβράνης του κυττάρου Schwann. (Mackinnon SE, Dellon AL: Surgery of the Peripheral Nerve. Thieme Medical Publishers, New York, 1988)



Εικόνα 11. Η αναγεννημένη μονάδα περιέχει εμμύελες ίνες. Η βασική μεμβράνη που βρίσκεται παρακείμενα της αναγεννημένης μονάδας αντιπροσωπεύει μια περιοχή εκφύλισης χωρίς αναγέννηση. (Mackinnon SE, Dellon AL: Surgery of the Peripheral Nerve. Thieme Medical Publishers, New York, 1988)

1.2 ΝΕΥΡΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Περισσότερο από τα τελευταία 25 χρόνια η προσέγγιση της νευρικής αποκατάστασης έχει επικεντρωθεί πρωταρχικά στα τεχνικά στοιχεία μιας τέτοιας αποκατάστασης. Ένας αριθμός από καινούριες βιολογικές απόψεις έχουν εισαχθεί αποτελώντας σημαντικά εργαλεία στο χειρισμό της διαδικασίας της αναγέννησης.

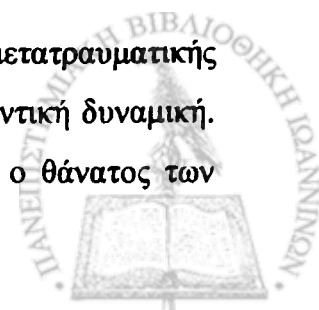
Νευροτροφικοί παράγοντες

Πάνω από 35 χρόνια τώρα⁸⁸ έχει γίνει μια ουσιαστική ανάπτυξη στον τομέα των νευροτροφικών παραγόντων. Οι νευροτροφικοί παράγοντες μπορεί να καθοριστούν στη βάση των υποδοχέων τους και ταξινομούνται κυρίως σε τρεις ομάδες, τις νευροτροφίνες που περιλαμβάνουν τον NGF, τον επαγωγικό του εγκεφάλου παράγοντα ανάπτυξης (BDNF), τη νευροτροφίνη-3 (NT-3), τη νευροτροφίνη-4/5 και τη νευροτροφίνη-6, τις νευροποιητικές κυτοκίνες που περιλαμβάνουν τους κροσσωτούς νευροτροφικούς παράγοντες (CNTF) και την ιντερλευκίνη-6 και τέλος τους ινοβλαστικούς παράγοντες ανάπτυξης (π.χ. οξειδωτικός ινοβλαστικός παράγοντας ανάπτυξης και βασικός ινοβλαστικός παράγοντας ανάπτυξης).

Υπάρχουν όμως και άλλες ομάδες νευροτροφικών παραγόντων όπως ο τύπου ινσουλίνης παράγοντας ανάπτυξης, ο επιδερμικός παράγοντας ανάπτυξης, ο ανασταλτικός της λευχαιμίας παράγοντας και ο γλοιοπαραγωγικός παράγοντας ανάπτυξης.

Έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι ο θάνατος της ραχιαίας ρίζας των γαγγλίων, μετά από νευρική διατομή, μπορεί ουσιαστικά να αποφευχθεί από την τοπική εφαρμογή του παράγοντα νευρικής ανάπτυξης NGF στην προς αποκατάσταση περιοχή.⁸⁹⁻⁹¹ Σ' αυτές τις μελέτες νευροτροφικός παράγοντας NGF εμποτισμένος με γέφυρες ινικής τοποθετήθηκε για να γεφυρώσει το χάσμα ανάμεσα στο κεντρικό και στο περιφερικό νευρικό τμήμα. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και μετά την ενδοραχιαία χορήγηση των νευροτροφικών παραγόντων NGF και νευροτροφίνη-3⁹² σε συνδυασμό με την τοπική χορήγηση ιντερλευκίνης-1.

Από την πλευρά της κλινικής μελέτης η υποστήριξη της μετατραυματικής νευρικής επιβίωσης με τη χορήγηση τέτοιων παραγόντων έχει σημαντική δυναμική. Τέτοιες δυνατότητες είναι μεγάλης σημασίας για το μέλλον, αφού ο θάνατος των



νευρικών κυττάρων που ακολουθεί τη νευρική βλάβη είναι ένας από τους πολλαπλούς παράγοντες που εξηγεί το κακό αποτέλεσμα μετά από μια νευρική αποκατάσταση. Στην κλινική πράξη η χρήση τέτοιων παραγόντων (NGF, CNTF) μπορεί να παίξει σπουδαίο ρόλο στην υποστήριξη της βιωσιμότητας των νευρικών κυττάρων όπως για παράδειγμα στη νόσο Parkinson, Alzheimer⁹³. Σχετικά με τις βλάβες του περιφερικού νευρικού συστήματος μέχρι σήμερα δεν έχουν τοποθετηθεί τέτοιοι παράγοντες για να υποστηρίξουν τη νευρωνική επιβίωση μετά από βλάβη.

Η εξωτερική χορήγηση του νευροτροφικού παράγοντα NGF μπορεί να βελτιώσει την αναγέννηση σε πειραματικά συστήματα, μεταφερόμενος είτε με σωληνωτές προθέσεις^{90,94,95} συστηματικά ή τοπικά μέσω ωσμωτικής αντλίας⁹⁶ ή μέσω εμφυτεύματος σιλικόνης⁹⁷ ή μέσω αγγείου ινικής⁹⁸.

Έχει ακόμα αποδειχθεί ότι η τοπική παροχή άλλων παραγόντων μπορεί να έχει καλά αποτελέσματα στην αξονική αναγέννηση^{99,100}. Το 1997 οι Lewin et al¹⁰¹ απέδειξαν ότι οι νευροτροφικοί παράγοντες BDNF και CNTF που χορηγήθηκαν τοπικά με τη χρήση συστημάτων ωσμωτικών αντλιών, βελτίωσαν την αναλογία και το βαθμό της λειτουργικής ανάνηψης του ισχιακού νεύρου ενήλικου επίμουσ μετά από διατομή και συρραφή. Τόσο η τοπική όσο και η συστηματική χορήγηση του νευροτροφικού παράγοντα CNTF έχει βρεθεί ότι αυξάνει τον αριθμό των εμυέλων αξόνων περιφερικά της συρραφής μετά από 4 έως 6 εβδομάδες¹⁰⁰.

Εξωγενής τύπου ινσουλίνης παράγοντας ανάπτυξης τύπου-1, τοποθετούμενος τοπικά σε περιοχή βλάβης του ισχιακού νεύρου, αυξάνει την ταχύτητα της αξονικής αναγέννησης μ' ένα τρόπο που εξαρτάται από τη συγκέντρωση^{102,103}, αποτέλεσμα το οποίο μπορεί να ενισχυθεί με την ταυτόχρονη εφαρμογή αιμοπεταλίων που παράγουν παράγοντες ανάπτυξης. Τα αντισώματα των τύπου ινσουλίνης παραγόντων ανάπτυξης προάγουν την αναγέννηση των αισθητικών αξόνων *in vivo*. Επιπρόσθετα, οι ινοβλαστικοί παράγοντες ανάπτυξης έχει φανεί ότι έχουν μια θετική επίδραση στην αξονική αναγέννηση σε επιλεκτικές πειραματικές δοκιμασίες¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Από την κλινική όμως πλευρά η τοπική ή συστηματική χορήγηση νευροτροφικών παραγόντων για τη βελτίωση της αξονικής ανάπτυξης μετά από περιφερική νευρική βλάβη δεν έχει εφαρμοστεί. Παραμένει ακόμα άγνωστο με ποιον τρόπο αυτοί οι παράγοντες πρέπει να χορηγηθούν, ποιες δόσεις πρέπει να χρησιμοποιηθούν και ποιες είναι οι τυχόν τοξικές επιδράσεις ή η πρόκληση καρκινογένεσης. Στο άμεσο μέλλον όμως φαίνεται ότι οι νευροτροφικοί παράγοντες

θα παίξουν σημαντικό ρόλο. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να χορηγηθούν τοπικά ή συστηματικά ή μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε διάφορους τύπους τεχνικών ιστικών διαδικασιών όπως σε συνδυασμό με αγωγούς ή ινίδια ή βιοτεχνητά νευρικά μοσχεύματα, που θα επιτρέπουν την αργή απελευθέρωση τέτοιων παραγόντων στο μικροπεριβάλλον κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της αναγέννησης.

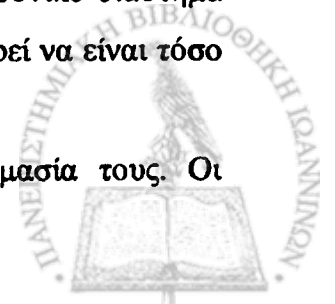
Άλλοι παράγοντες νευρικής αναγέννησης

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες για την προαγωγή της νευρικής αναγέννησης με τη χρήση παραγόντων τέτοιων όπως οι γαγγλιοσίδες ή οι ορμόνες (θυρεοειδική ορμόνη, κορτικοτροπίνη, αυξητική ορμόνη) καθώς επίσης και η εφαρμογή διαφόρων τύπων ηλεκτρομαγνητικών πεδίων²². Μια ενδιαφέρουσα ουσία με πιθανή κλινική σημασία είναι η ανοσοκατασταλτική FK506, η οποία έδειξε ότι βελτιώνει την αξονική ανάπτυξη στα πειραματικά μοντέλα¹⁰⁷.

Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που έχουν προταθεί για την προαγωγή της νευρικής αναγέννησης. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα έδωσε η εφαρμογή ηλεκτρομαγνητικών πεδίων, τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύτηκαν τις τελευταίες δεκαετίες¹⁰⁸. Πρόσφατα έχει φανεί ότι τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία επιδρούν στη δραστηριότητα και στα επίπεδα του νευροτροφικού παράγοντα NGF μετά από διατομή του ισχιακού νεύρου στους επίμυες¹⁰⁹. Κλινικά όμως δεν υπάρχουν αναφορές εφαρμογής της τεχνικής αυτής. Επιπρόσθετα, η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στα πειραματόζωα¹¹⁰. Κλινικά ούτε το υπερβαρικό οξυγόνο έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των βλαβών των περιφερικών νεύρων.

Φαίνεται ότι μετά από μια νευρική βλάβη τα μηνύματα στέλνονται μέσω της κεντρομόλου οδού μεταφοράς στα νευρικά κυτταρικά σώματα ώστε να ενεργοποιηθεί η διαδικασία αποκατάστασης. Το κυτταρικό σώμα αντιδρά με επαναρρύθμιση του προγράμματος ανάπτυξης ιδιαίτερα σε σχέση με τα κυτταροσκελετικά στοιχεία, τα οποία αποτελούν το πλαίσιο των νευρικών αξόνων. Η σύνθεση του mRNA και των πρωτεϊνών για την αναγέννηση ευοδώνεται ενώ η σύνθεση των mRNA που δεν είναι σημαντικά καταστέλλεται. Το χρονικό διάστημα που είναι απαραίτητο για τη βελτίωση της αξονικής ανάπτυξης μπορεί να είναι τόσο μικρό, της τάξης των 2 με 3 ημερών¹¹¹.

Από κλινικής απόψεως αυτά τα ευρήματα έχουν τη σημασία τους. Οι



συζητήσεις για την πρωτοπαθή σε αντίθεση με τη δευτεροπαθή νευρική συρραφή συχνά βασίζονται στη στιγμή που συμβαίνουν οι μεταβολικές αλλαγές στο κυτταρικό σώμα μετά από νευρική βλάβη: μετά από μια νευρική διατομή πιστεύεται ότι το νευρικό κυτταρικό σώμα παρουσιάζει μια σημαντική μεταβολική δραστηριότητα για 2 έως 3 εβδομάδες μετά τη βλάβη¹¹². Κατά τη διάρκεια του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου πολλές νευρικές βλάβες εξαιτίας της φλεγμονής αντιμετωπίζονταν μετά από 2 ή 3 εβδομάδες και για μεγάλο χρονικό διάστημα κυριαρχούσε η αντίληψη ότι η καθυστέρηση των 3 εβδομάδων οδηγούσε σε αυξημένη δυνατότητα αναγέννησης. Άλλες θεωρίες όμως υποστηρίζουν την άποψη, ότι μικρότερα διαστήματα των 2 έως 3 ημερών έχουν ευνοϊκή επίδραση στην αξονική ανάπτυξη καθώς μειώνεται η αρχική καθυστέρηση. Παρ' όλα αυτά δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν την άποψη ότι τέτοια καθυστερημένη πρωτοπαθής συρραφή πλεονεκτεί σε σχέση με την άμεση πρωτοπαθή συρραφή. Είναι πια ξεκάθαρο ότι όταν είναι δυνατό, η πρωτοπαθής συρραφή είναι η ιδανικότερη για τη νευρική αποκατάσταση.

Η χρήση του αγωγού στη νευρική αναγέννηση

Η χρήση των αγωγών στη νευρική αποκατάσταση χρονολογείται από δεκαετίες περίπου σαν ένα ενδιαφέρον πειραματικό μοντέλο στη μελέτη της νευρικής αναγέννησης. Η χρήση μεσοθηλιακών αγωγών για τη γεφύρωση πειραματικών ελλειμμάτων αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1979^{113,114}. Το 1982 το μοντέλο του αγωγού σιλκόνης άρχισε να χρησιμοποιείται σαν ένα σημαντικό εργαλείο για τη μελέτη των βασικών βιολογικών μηχανισμών στη νευρική αναγέννηση¹¹⁵. Η ιδέα του αγωγού στηρίχθηκε στην άποψη ότι η νευρική αναγέννηση ευνοείται όταν μειώνεται το χειρουργικό τραύμα, έτσι ώστε ένα μικρό χάσμα ανάμεσα στα νευρικά άκρα μέσα στον αγωγό μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες δράσης των νευροτροπικών και νευροτροφικών μηχανισμών και ότι το κλειστό κύκλωμα του αγωγού μπορεί να επιτρέψει τη συγκέντρωση των νευροτροφικών παραγόντων που φυσιολογικά συντίθεται στο νευρικό κορμό μετά από τραύμα. Η τοποθέτηση αγωγών σιλκόνης για τη γεφύρωση νευρικού χάσματος 10 mm του ισχιακού νεύρου στους επίμυες είχε σαν αποτέλεσμα τον αυθόρμητο σχηματισμό μιας νέας νευρικής δομής περισσότερο ή λιγότερο φυσιολογικής εμφάνισης, η οποία γεφύρωσε το χάσμα μέσα στον αγωγό σε χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων. Η ποιότητα και η φύση αυτής της νευρικής δομής ήταν άμεσα

σχετιζόμενη με το μήκος του χάσματος. Όταν υπήρχαν χάσματα μεταξύ 10 mm και 15 mm καμιάς μορφής ή υποδιέστερη αναγέννηση συνέβαινε στο ισχιακό νεύρο του ποντικίου²². Εντούτοις η χρήση του μοντέλου του αγωγού φάνηκε να αποτελεί ένα χρήσιμο του όλα ή τίποτα μοντέλο για την αξονική ανάπτυξη, στην οποία επιδράσεις στη νευρική αναγέννηση από διάφορες εξωγενείς ουσίες και άλλους παράγοντες μπορούν εύκολα να ελεγχθούν.

Ανάμεσα στα νευρικά άκρα σχηματίζεται ένας θρόμβος ινικής ταχέως μέσα στο σωλήνα, στον οποίο εισέρχονται τριχοειδή και κυτταρικά στοιχεία από το κεντρικό και περιφερικό τμήμα του νεύρου¹¹⁶. Αυτή η μήτρα αποτελεί ένα τόπο ανάπτυξης για τους άξονες που μεταναστεύουν από το περιφερικό τμήμα του νεύρου. Η ινονεκτίνη και η λαμινίνη μπορούν να ανιχνευτούν στη μήτρα αυτή στα πρώιμα στάδια¹¹⁷.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι νευροτροφικοί παράγοντες, κινητικοί, αισθητικοί και συμπαθητικοί νευρώνες συσσωρεύονται ταχέως μέσα στον αγωγό. Τουλάχιστον δύο τύπων νευροτροφική δραστηριότητα έχει καταγραφεί μέσα στο θάλαμο: η ύπαρξη νευροτροφικού παράγοντα NGF και CNTF. Το μέγιστο σημείο εμφάνισης των παραγόντων αυτών παρατηρήθηκε την 3^η έως 6^η ώρα μετά τη βλάβη¹¹⁸.

Η ιδέα των αγωγών έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη μελέτη της φυσιολογίας της νευρικής αναγέννησης. Με διάφορες τροποποιήσεις η δυναμική της αναγέννησης του συστήματος μπορεί να αυξηθεί, για παράδειγμα η πλήρωση του αγωγού με κολλαγόνα¹¹⁹⁻¹²¹, τεστοστερόνη, γαγγλιοσίδες¹²², υαλουρονικό οξύ¹²³. Αγωγοί στους οποίους τοποθετήθηκαν καλλιέργειες ώριμων κυττάρων Schwann, έχουν επίσης αποδειχθεί χρήσιμοι¹²⁴. Βιοαπορροφήσιμοι αγωγοί από διάφορα υλικά (π.χ. πολυγαλακτικό οξύ) έχουν ιδιαίτερη χρησιμότητα σε συγκεκριμένες περιπτώσεις^{125,126}. Αγωγοί κολλαγόνου είναι χρήσιμοι στη γεφύρωση νευρικών ελλειμμάτων στα πειραματόζωα¹²⁷ και στον άνθρωπο¹²⁸.

Στην κλινική πράξη οι αγωγοί έχουν χρησιμοποιηθεί για δύο σκοπούς:

1. σαν εναλλακτική μέθοδο στη νευρική συρραφή όταν η πρωτοπαθής αποκατάσταση είναι δυνατή (μικρό χάσμα που αφήνεται σκόπιμα ανάμεσα στα άκρα του νεύρου) και,
2. σαν εναλλακτική μέθοδο στα νευρικά μοσχεύματα όταν υπάρχει πολύ μικρό νευρικό χάσμα που πρέπει να γεφυρωθεί.



Η χρήση των αγωγών στη νευρική αποκατάσταση έχει αρκετά πλεονεκτήματα όπως, τη συγκέντρωση των νευροτροφικών παραγόντων στην περιοχή της βλάβης, το θρόμβο της ινικής που σχηματίζεται μέσα στο σωλήνα και επιτρέπει την επιμήκη προσαγωγή των αξόνων από το τμήμα του κεντρικού κολοβώματος προς το ανταποκρινόμενο τμήμα του περιφερικού κολοβώματος. Η τεχνική είναι απλή και καταλείπει ελάχιστο χειρουργικό τραύμα στο νεύρο.

Η χρήση του αγωγού έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά σαν εναλλακτική μέθοδο στην πρωτοπαθή συρραφή σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη διατομής του μέσου ή ωλένιου νεύρου στο αντιβράχιο από τον Lundborg et al¹²⁹. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν διαφορά ανάμεσα στις δύο τεχνικές με μία μόνο εξαίρεση: σε σχέση με την επαναφορά της αίσθησης της αφής υπήρξε σημαντική διαφορά ($p \leq 0.05$) σε επανεξέταση σε διάστημα 3 μηνών με πλεονέκτημα της τεχνικής του αγωγού. Η χειρουργική επανεξέταση σε μερικές από τις περιπτώσεις σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα έδωσε αποτελέσματα παρόμοια με άλλες δημοσιευμένες μεμονωμένες περιπτώσεις^{130,131}: στο προϋπάρχον χάσμα υπήρχε αναγεννημένος νευρικός ιστός σε άμεση συνέχεια του κεντρικού και περιφερικού τμήματος του τραυματισμένου νεύρου, κατά τέτοιο τρόπο ώστε το ακριβές επίπεδο της βλάβης ήταν αδύνατο να καθοριστεί.

Στην κλινική πράξη οι αγωγοί σιλικόνης έχουν χρησιμοποιηθεί για να γεφυρώσουν πολύ μικρά νευρικά χάσματα σαν μια εναλλακτική λύση στην πρωτοπαθή συρραφή. Τέτοιοι όμως αγωγοί έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης αντί νευρικών μοσχευμάτων σε πολύ μικρά νευρικά χάσματα που δεν επεκτείνονται πάνω από 5 mm. Στη δευτεροπαθή νευρική αποκατάσταση, η άμεση συρραφή των νευρικών άκρων μπορεί να είναι αδύνατο να πραγματοποιηθεί χωρίς τάση. Σε τέτοιες περιπτώσεις η παραμένουσα μικρή απόσταση μπορεί να αποκατασταθεί με γεφύρωση με αγωγό σιλικόνης αντί για νευρικό μόσχευμα¹³⁰.

Τεχνική της νευρικής αποκατάστασης

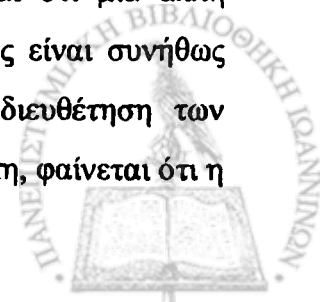
Η αποτελεσματικότητα της νευρικής αποκατάστασης εξαρτάται από τους αισθητικούς, κινητικούς και αυτόνομους άξονες που θα κάνουν τις κατάλληλες συνδέσεις με τα περιφερικά τελικά όργανα. Τα αποτελέσματα της νευρικής αποκατάστασης επηρεάζονται από το ύψος της βλάβης, τη στιγμή της αποκατάστασης, τη φύση και την έκταση της βλάβης, την ανατομία των δεσμίδων,

την αποκατάσταση του νεύρου, τη χειρουργική τεχνική και παράγοντες που αφορούν τον ίδιο τον ασθενή. Η εξέλιξη των χειρουργικών τεχνικών έχει περάσει από πολλά στάδια. Ένα σημαντικό βήμα αποτέλεσε η εισαγωγή του χειρουργικού μικροσκοπίου¹³², με τη χρήση του οποίου έγινε δυνατός ο καθορισμός και ο χειρισμός των νευρικών δομών με σαφώς βελτιωμένη ακρίβεια. Το 1964 ο Edshage¹³³ απέδειξε ότι η τέλεια ευθυγράμμιση των νευρικών ελύτρων δεν διασφαλίζει μια σωστή εσωτερική τοποθέτηση των δεσμιδικών δομών. Επίσης μελέτησε διαφόρους τύπους ραμμάτων¹³³ και έδωσε έμφαση στη χρήση υλικών που δεν δημιουργούν πρόσθετο ερεθισμό. Η γέλη ινικής χρησιμοποιήθηκε από πολλούς χειρουργούς με την πεποίθηση ότι μείωνε την ιστική βλάβη¹³⁴.

Υπάρχει μια αυξανόμενη γνώση στην αρνητική επίδραση της τάσης στη νευρική συρραφή^{8,41,135}. Είναι προτιμότερο αντί συρραφής με τάση να γίνεται χρήση νευρικού αυτομοσχεύματος. Οι μικροχειρουργικές ατραυματικές χειρουργικές τεχνικές έκαναν δυνατό τον καλύτερα δυνατό δεσμιδικό προσανατολισμό βελτιώνοντας το τεχνικό μέρος του προβλήματος σε τέτοιο βαθμό έτσι ώστε από τεχνικής άποψης λίγα ακόμα μπορούν να συμβούν. Είναι αντιληπτό ότι η νευρική βλάβη δεν είναι ένα μηχανικό πρόβλημα και οι μικροχειρουργικές τεχνικές δεν είναι το μόνο κλειδί για την επιτυχή λύση του προβλήματος.

Μετά τη διατομή ενός νευρικού κορμού το ιδιαίτερο ενδονευρικό περιβάλλον μεταβάλλεται ταχέως. Έχουν γίνει προσπάθειες βελτίωσης της νευρικής αποκατάστασης με ταχεία επαναφορά του ενδονευρικού περιβάλλοντος σε φυσιολογικό επίπεδο. Για αυτό το σκοπό ένα ειδικό ερεθιστικό υγρό έχει χρησιμοποιηθεί, το οποίο είναι ηλεκτρολυτικά παρόμοιο με το αξονόπλασμα και το οποίο περιέχει είτε ETGA ή χλωροπρομαζίνη για την αλληλεπίδραση με το ενδοκυττάριο ασβέστιο^{136,137}. Η διαδικασία επίσης περιλαμβάνει ψύξη των νευρικών άκρων για να μειώσει τον κυτταρικό μεταβολισμό και τη σωματική δραστηριότητα και να παρασκευαστούν κατάλληλα τα νευρικά άκρα.

Από κλινικής απόψεως δεν έχει υπάρξει προοπτική, κλινική, τυχαιοποιημένη μελέτη που να δείχνει ότι κάποια από τις τεχνικές που περιγράφηκαν παραπάνω είναι ανώτερη από κάποια άλλη. Κατά γενική ομολογία φαίνεται ότι μια απλή διευθέτηση του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού τμήματος είναι συνήθως επαρκής, ειδικότερα όταν δεν υπάρχει ιδιαίτερη τοπογραφική διευθέτηση των αισθητικών και κινητικών δεσμίδων. Εάν όμως υπάρχει τέτοια ανάγκη, φαίνεται ότι η



δεσμιδική συρραφή ή η αποκατάσταση ομάδων δεσμίδων μπορεί να πλεονεκτεί σε σχέση με την επινευρική συρραφή²².

Σε καταστάσεις στις οποίες ενδείκνυται η ταυτοποίηση των δεσμίδων, αισθητική και κινητική διαφοροποίηση μπορεί να γίνει διεγχειρητικά με διάφορους τρόπους. Ένα αρκετά ικανοποιητικό συνταίριασμα των διατμημένων τμημάτων στο κεντρικό και περιφερικό άκρο του νεύρου συνήθως μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση του μικροσκοπίου σύμφωνα με την τοπογραφία των δεσμιδικών ομάδων. Για την ταυτοποίηση των κινητικών και αισθητικών δεσμίδων έχουν αναπτυχθεί και άλλες τεχνικές. Η διεγχειρητική ηλεκτρική διέγερση για το διαχωρισμό των κινητικών από τις αισθητικές δέσμες έχει ήδη προταθεί από τον Hakstian το 1968¹³⁸. Το 1976, οι Williams and Terzis¹³⁹ χρησιμοποίησαν τις μεμονωμένες δεσμιδικές καταγραφές ως ένα διεγχειρητικό διαγνωστικό εργαλείο για την αντιμετώπιση των βλαβών των περιφερικών νεύρων που βρισκόταν σε συνέχεια. Αν και αυτή η αρχή αντιπροσωπεύει μια εξεζητημένη διεγχειρητική διαφοροποίηση των κινητικών από τα αισθητικά στοιχεία, έχει βρει περιορισμένη πρακτική εφαρμογή ακόμα και στα χέρια πολύ έμπειρων χειρουργών που ασχολούνται αποκλειστικά με τη νευρική αποκατάσταση.

Μια άλλη μέθοδος διαχωρισμού των κινητικών από τις αισθητικές δεσμίδες χρησιμοποιεί διάφορες τεχνικές χρώσης, καθιστώντας δυνατή την ταυτοποίηση 2 μόνο τύπων νευρικών ινών. Η ιστοχημική μελέτη με τη χρήση της ακετυλοχολινεστεράσης, η οποία είναι παρούσα μόνο στις κινητικές ίνες, έχει περιγραφεί από τους Gruber and Zenker το 1973¹⁴⁰. Πρόκειται για μία τεχνική, η οποία έχει προταθεί σαν ένα καινούριο εργαλείο στο διαχωρισμό των κινητικών και αισθητικών δεσμών στα κομμένα νεύρα¹⁴¹. Μειονέκτημα αποτελεί ο μακρύς χρόνος μονιμοποίησης, ο οποίος κάνει απαραίτητη τη διαδικασία σε 2 στάδια. Με τις καλύτερες προϋποθέσεις τα αποτελέσματα λαμβάνονται μέσα σε 2 ώρες¹⁴².

Το 1976 ο Hansson¹⁴³ περιέγραψε την τεχνική για ιστοχημική απόδειξη της δραστηριότητας της καρβονικής ανυδράσης, η οποία εμφανίζει ειδικότητα στα αισθητικά νεύρα. Κλινική εφαρμογή της μεθόδου αυτής αναφέρθηκε από τους Riley and Lang¹⁴⁴ το 1984 και από τους Carson and Terzis¹⁴⁵ το 1985, με χρόνο περίπου 2 ώρες.

Πολλές φορές ένα νεύρο είναι δυνατό να εξελκυσθεί από το μυ που νευρώνει με αποτέλεσμα η νευρική αποκατάσταση να είναι αδύνατη. Οι Brunelli and Monini¹⁴⁶

έχουν προτείνει την άμεση νευρική εμφύτευση στο μυ σε τέτοιες περιπτώσεις. Έχει αποδειχτεί στα πειραματόζωα ότι με τη διαδικασία αυτή υπάρχει ανάπτυξη των τελικών κινητικών πλακών σαν απάντηση στην είσοδο των κινητικών αξόνων. Η τεχνική αυτή έχει περιορισμένη κλινική εφαρμογή και αξία μόνο σε ειδικές περιπτώσεις.

Τις τελευταίες δεκαετίες γίνεται μια πολλά υποσχόμενη προσπάθεια εμφύτευσης των εξελκυσμένων νευρικών ριζών με επακόλουθη λειτουργική ανάνηψη. Ο Carlstedt¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ και οι συνεργάτες του επέτυχαν λειτουργική ανάνηψη μετά από επανεμφύτευση κοιλιακών ριζών σε γάτες και πιθήκους, αποδεικνύοντας ότι είναι δυνατή η λειτουργική ανάνηψη μετά από επανεμφύτευση των A5, A6 και A7¹⁴⁷ κοιλιακών ριζών. Η μέθοδος εφαρμόστηκε και στον άνθρωπο με κάποια επιτυχία¹⁴⁹ και αποτελεί μια ισχυρή δυνατότητα για μελλοντική θεραπεία βλαβών του βραχιονίου πλέγματος σε επιλεκτικές περιπτώσεις.

Αν και το τελικό αποτέλεσμα επηρεάζεται από πολλές παραμέτρους, υπάρχουν μερικές βασικές αρχές της νευρικής αποκατάστασης, οι οποίες είναι κοινές για όλες τις νευρικές βλάβες. Οκτώ είναι οι βασικές αρχές ή αξιώματα της αντιμετώπισης ασθενών με νευρική βλάβη.

1. Προεγχειρητική και μετεγχειρητική κλινική ποσοτική εκτίμηση απαιτείται τόσο για την κινητική όσο και για την αισθητική λειτουργία.
2. Μικροχειρουργική τεχνική που περιλαμβάνει μεγέθυνση, μικροεργαλεία και μικροράμματα είναι θεμελιώδους σημασίας.
3. Η νευρική αποκατάσταση δεν πρέπει να γίνεται με τάση.
4. Όταν η συρραφή χωρίς τάση είναι αδύνατη τότε η μετάθεση του νεύρου ή χρήση ενδοδεσμικού νευρικού μοσχεύματος είναι χρήσιμη.
5. Ακίνητοποίηση του άκρου για την επίτευξη τελικο-τελικής συρραφής δεν ενθαρρύνεται. Τόσο η νευρική συρραφή όσο και η χρήση μοσχεύματος πρέπει να γίνονται χωρίς τάση και σε ουδέτερη θέση του άκρου.
6. Όταν οι κλινικές και χειρουργικές συνθήκες επιτρέπουν, πρωτοπαθής νευρική συρραφή θα πρέπει να επιχειρείται.
7. Όταν η εσωτερική τοπογραφία του νεύρου επιτρέπει, μια ομάδα νευρικών δεσμίδων θα πρέπει να αποκατασταθεί. Όταν η λειτουργία των δεσμίδων περιλαμβάνει αρχικά ένα μείγμα κινητικών και αισθητικών μη διαφοροποιημένων δεσμίδων, τότε πρέπει να προτιμηθεί η επινευρική



συρραφή.

8. Μετεγχειρητικά ασκήσεις κινητικής και αισθητικής εκμάθησης θα αυξήσουν τις δυνατότητες του χειρουργικού αποτελέσματος.

Τελικο-πλάγια συρραφή

Η τελικο-πλάγια συρραφή των περιφερικών νεύρων έχει προταθεί σε καταστάσεις στις οποίες το κεντρικό τμήμα του τραυματισμένου νευρικού κορμού δεν είναι διαθέσιμο. Το περιφερικό τμήμα του τραυματισμένου νεύρου συρράπτεται με ένα τελικοπλάγιο τρόπο στην πλάγια πλευρά ενός παρακείμενου νευρικού κορμού. Από τότε που δημοσίευσε τις μελέτες του ο Cajal¹⁷, είναι γνωστό ότι το περιφερικό εκφυλισμένο νευρικό τμήμα ασκεί μια δυνατή έλξη στις αναγεννημένες νευρικές ίνες. Η αντίληψη αυτή βασίζεται στην πεποίθηση ότι ο νευροτροπισμός είναι αρκετά ισχυρός ώστε να επάγει συμπληρωματική ανάπτυξη από τους ανέπαφους άξονες στο υγιές νεύρο. Με αυτό τον τρόπο η παράλληλη ανάπτυξη από το νευρικό δότη πιστεύεται ότι ανανεώνει το περιφερικό τμήμα του τραυματισμένου νευρικού κορμού.

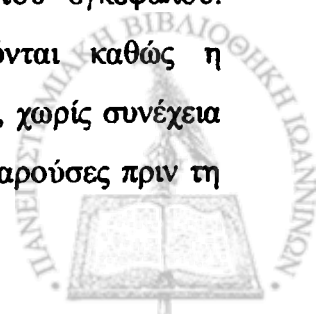
Η τελικο-πλάγια συρραφή των νεύρων εισήχθη το 1992 από τον Viterbo et al¹⁵⁰ και από τότε η τεχνική έχει γίνει αντικείμενο μελέτης ενός μεγάλου αριθμού πειραματικών μοντέλων στα ζώα¹⁵¹⁻¹⁵⁹. Δομικές και λειτουργικές τεχνικές εκτίμησης έχουν αποδείξει την ανάπτυξη των αξόνων στο περιφερικό τμήμα του δέκτη νεύρου. Στις περισσότερες μελέτες η ανάπτυξη των αισθητικών ινών με ελάχιστη μόνο κινητική ανάπτυξη έχει παρατηρηθεί, ενώ σε άλλες μελέτες έχει αποδειχθεί καλή κινητική ανανεύρωση^{158,159}. Έχει υποστηριχθεί ότι αυτές οι ίνες αντιπροσωπεύουν την παράλληλη ανάπτυξη από ανέπαφους άξονες στο δέκτη νεύρο.

Παράλληλη ανάπτυξη από ανέπαφους άξονες μπορεί να παρατηρηθεί σε καλά οργανωμένες πειραματικές συνθήκες. Η φυσιολογική βάση του φαινομένου όμως δεν έχει επαρκώς αναλυθεί. Για παράδειγμα, μετά την εκτομή του επινεύριου και πιθανά την καταστροφή του περινεύριου, οι αναγεννημένες ίνες στην πραγματικότητα προέρχονται από τις κατεστραμμένες ίνες του νευρικού δότη. Επιπρόσθετα, η παράλληλη αναγέννηση από τους ανέπαφους άξονες μπορεί να οδηγήσει στη ρύθμιση και συνολική ενός από τους δύο κλάδους στο βάθος του χρόνου. Δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί αν η αναγέννηση μπορεί να συμβεί στην ίδια έκταση από τις αισθητικές και από τις κινητικές ίνες. Αυτή η τεχνική μπορεί να

αποκτήσει δυναμική όπως φαίνεται από τις πρόσφατες κλινικές αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων¹⁶⁰.

Ο ρόλος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Για μεγάλο χρονικό διάστημα υπήρχε η πεποίθηση ότι η φλοιώδης χαρτογράφηση ενός τμήματος του σώματος στον σωματοαισθητικό εγκεφαλικό φλοιό είναι σταθερά εδραιωμένη στον εγκέφαλο του ενήλικα και ότι η αισθητική αντιπροσώπευση στον ώριμο εγκέφαλο είναι καθορισμένη και είναι αδύνατη η λειτουργική αναδιοργάνωση. Καινούριες αντλήψεις βασισμένες στην κλινική εμπειρία έχουν αναπτυχθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Οι κλινικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι ο εγκέφαλος έχει μια σημαντική ικανότητα για λειτουργική αναδιοργάνωση παρέχοντας χρήσιμους αντιροπιστικούς μηχανισμούς σε περιπτώσεις όπως η τύφλωση, το εγκεφαλικό επεισόδιο, οι νευρικές βλάβες¹⁶¹⁻¹⁶³. Ο Merzenich και οι συνεργάτες του, χρησιμοποιώντας εκλεπτυσμένες τεχνικές για άμεσα καταγραφή από τον εγκεφαλικό φλοιό των πρωτευόντων θηλαστικών (πίθηκος, άνθρωπος) παρουσίασε νευροφυσιολογική απόδειξη της λειτουργικής αναδιοργάνωσης στο σωματοαισθητικό φλοιό σε ενήλικες. Τέτοιες αναδιοργανώσεις μπορεί να παρακινούνται από αλλαγές στην αισθητική εμπειρία, όπως παρατηρείται σε περιπτώσεις ακρωτηριασμών και νευρικών βλαβών¹⁶⁴. Στον σωματοαισθητικό φλοιό, τα δάκτυλα φυσιολογικά προβάλλονται σε καλά καθορισμένες περιοχές. Μετά τη νευρική βλάβη και επούλωση αυτές οι φλοιώδεις περιοχές υπόκεινται σε μια πλήρη λειτουργική αναδιοργάνωση εξαιτίας της μη ακριβούς ανανεύρωσης των περιφερικών στόχων^{165,166}. Για παράδειγμα, μετά από πειραματική διατομή του μέσου νεύρου σε πρωτεύοντα θηλαστικά, η αισθητική λειτουργία δε λαμβάνεται πλέον από τις προκαθορισμένες περιοχές των αντίστοιχων δακτύλων. Σαν αποτέλεσμα της πλαστικότητας του εγκεφάλου, αυτές οι περιοχές ταχέως καταλαμβάνονται από υποκατάστατα απτικών μηνυμάτων από τις παρακείμενες περιοχές του χεριού που νευρώνονται από άλλα νεύρα. Τελικά, όταν οι αναγεννημένοι άξονες ανανευρώσουν μη ακριβείς θέσεις περιφερικών υποδοχέων, το αποτέλεσμα είναι η λειτουργική αναδιοργάνωση των σωματοαισθητικών περιοχών του φλοιού του εγκεφάλου. Μεγαλύτερες τοπογραφικές λειτουργικές αλλαγές παρακινούνται καθώς η αντιπροσώπευση των δακτύλων στον εγκέφαλο αφορά πολύ μικρές, χωρίς συνέχεια περιοχές αντί για τις καλά καθορισμένες περιοχές, οι οποίες ήταν παρούσες πριν τη



βλάβη του περιφερικού νεύρου. Η επικάλυψη των περιοχών των υποδοχέων είναι συχνή με τη φλοιώδη νευρωνική απάντηση σε πολλαπλές δερματικές περιοχές.

Από κλινικής απόψεως η λειτουργική αναδιοργάνωση του σωματοαισθητικού φλοιού είναι πιθανά ο πρωταρχικός λόγος για ατελή αποκατάσταση της στερεογνωσίας που ακολουθεί τη νευρική αποκατάσταση στους ενήλικες. Η αποκατάσταση της λειτουργικής αισθητικότητας απαιτεί επαναπρογραμματισμό του εγκεφάλου, δηλαδή διαδικασία εκμάθησης, η οποία μπορεί να είναι εύκολη για τα παιδιά αλλά είναι πολύ δύσκολη για τους ενήλικες. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι στους ενήλικες οι ατομικές διαφοροποιήσεις σε ειδικές περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάνηψη και στη λειτουργική αισθητικότητα μετά από νευρική αποκατάσταση. Οι Rosen et al¹⁶⁷ ανακάλυψαν τη σχέση ανάμεσα στην ειδική χωρητικότητα και στην ανάνηψη της λειτουργικής αισθητικότητας που ακολουθεί τη νευρική αποκατάσταση με ειδική αναφορά σε παράγοντες του κεντρικού νευρικού συστήματος, που μπορεί να έχουν μεγάλη επίδραση στο τελικό αποτέλεσμα της αποκατάστασης της λειτουργικής αισθητικότητας. Η λεκτική εκμάθηση και η οπτική αντίληψη του χώρου είναι οι πιο σημαντικοί παράγοντες που καταδεικνύουν σημαντική σχέση με τη λειτουργική αισθητικότητα. Συμπερασματικά, οι παράγοντες χωρητικότητας μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στο λειτουργικό αποτέλεσμα της νευρικής αποκατάστασης και οι διαφοροποιήσεις σε τέτοιους παράγοντες μπορεί να βοηθήσουν στην εξήγηση της ποικιλίας των αποτελεσμάτων στη νευρική αποκατάσταση¹⁶⁷. Έχει επίσης βρεθεί ότι η ηλικία του ασθενούς είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες επίδρασης στην ποιότητα της αισθητικής αποκατάστασης.

Στα ειδικά προγράμματα εκμάθησης της αισθητικότητας^{163,168} έχει αποδειχθεί ότι είναι δυνατός ο επαναπρογραμματισμός του εγκεφάλου μ' ένα συνδυασμό ερεθισμάτων οπτικών και αισθητικών (όπως όταν κάποιος μαθαίνει μια καινούρια γλώσσα), έτσι ώστε οι ασθενείς να αποκτήσουν εκ νέου μια χρήσιμη στερεογνωστική λειτουργικότητα. Μ' ένα ταυτόχρονο άγγιγμα και κοίταγμα σε συγκεκριμένες δομές, το μυαλό μπορεί να ξαναμάθει να δημιουργεί εικόνες των δομών που το χέρι αγγίζει. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει σύνθετους κεντρικούς μηχανισμούς όπως τη μακρόχρονη δυναμική των υπάρχοντων συνάψεων και το σχηματισμό νέων συναπτικών συνδέσεων. Μια ενδιαφέρουσα γνώση που αποκτήθηκε μετά από πειραματικές μελέτες είναι η φλοιώδης ανακατασκευή σαν αποτέλεσμα ερεθισμού,

που είναι πιο αποτελεσματικός όταν τα ζώα εκπαιδεύτηκαν με τη χρήση ενός θετικού ενισχυτικού ερεθίσματος και με πολύ προσοχή. Από κλινικής άποψης, ένα θετικό περιβάλλον κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αισθητικής εκμάθησης ασκεί πιθανά μια ισχυρή επίδραση στην αναδιοργάνωση του εγκεφάλου των ανθρώπων σε αντίθεση με τις απρόσεκτες και παθητικές ασκήσεις που έχουν πολύ μικρή αξία και δε μπορούν να οδηγήσουν το κεντρικό νευρικό σύστημα σε θετικές αναπροσαρμογές στον ανθρώπινο εγκέφαλο.



1.3 ΓΕΦΥΡΩΣΗ ΝΕΥΡΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ

Τα τμηματικά ελλείμματα στα περιφερικά νεύρα δημιουργούν πρόβλημα στη χειρουργική αποκατάσταση σ' ένα άλλο επίπεδο δυσκολίας. Στις περιπτώσεις που η άμεση συρραφή στα νευρικά άκρα είναι αδύνατη χωρίς την εφαρμογή μη φυσιολογικής τάσης, ένας αγωγός πρέπει να τοποθετηθεί για να γεφυρώσει το νευρικό χάσμα και να συνδέσει το κεντρικό με το περιφερικό άκρο¹⁶⁹. Με αυτό τον τρόπο οι αναγεννημένοι άξονες πρέπει να περάσουν δύο περιοχές ραμμάτων. Τις τελευταίες δεκαετίες έγιναν πολλές πειραματικές εργασίες για να καθορίσουν την καλύτερη μέθοδο γεφύρωσης ενός τέτοιου χάσματος^{22,24}. Χρυσός κανόνας παραμένει η χρήση αυτόλογου νευρικού μοσχεύματος, μέθοδος που απαιτεί να θυσιαστεί ένα υγιές νεύρο. Εναλλακτικές μέθοδοι έχουν αποδειχτεί αρκετά χρήσιμες ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που απαιτείται μεγάλη ποσότητα νευρικών μοσχευμάτων. Τέτοιες εναλλακτικές μέθοδοι βρίσκονται υπό έρευνα.

Νευρικά μοσχεύματα

Όταν η τελικο-τελική συρραφή δε μπορεί να επιτευχθεί με την εξασφάλιση ότι δε θα υπάρχει τάση, τότε η χρήση νευρικού μοσχεύματος είναι απαραίτητη. Ακόμα και ελάχιστη τάση εάν υπάρχει κατά τη συρραφή, θέτει σε κίνδυνο το μετεγχειρητικό αποτέλεσμα. Η επίδραση της τάσης στην επινευρική αιματική παροχή γίνεται εύκολα αντιληπτή κάτω από το χειρουργικό μικροσκόπιο.

Εξακολουθεί να υπάρχει διαφωνία για το πιο είναι το κριτικό μήκος του νευρικού ελλείμματος που θα απαιτήσει τη χρήση νευρικού μοσχεύματος. Εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό απ' την περιοχή της βλάβης (δηλαδή σε ποιο σημείο και ποιο νεύρο έχει τραυματιστεί). Πολλοί συγγραφείς πιστεύουν ότι προκειμένου να αποφευχθεί η τάση όταν υπάρχει νευρικό έλλειμμα πρέπει να γίνεται πάντα χρήση νευρικού μοσχεύματος.

Ο σκοπός της χρήσης του αυτόλογου νευρικού μοσχεύματος είναι η δημιουργία ενός αγωγού, ο οποίος αποτελείται από ικρίωμα βασικής μεμβράνης και κύτταρα Schwann. Τα νευρικά μοσχεύματα περιέχουν βιώσιμα κύτταρα Schwann (φρέσκα νευρικά μοσχεύματα), τα οποία προάγουν τη διαδικασία της αναγέννησης περισσότερο επαρκώς σε σχέση με νευρικά μοσχεύματα που αποτελούνται μόνο από

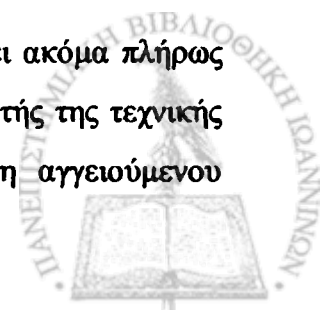
ικριώματα βασικής μεμβράνης. Αυτή η διαπίστωση δεν προκαλεί καμία εντύπωση γιατί αυτά τα μοσχεύματα με έλλειψη κυττάρων Schwann χάνουν την ικανότητα παραγωγής νευροτροφικών παραγόντων. Η σπουδαιότητα της λαμινίνης και της ινονεκτίνης έχει τονιστεί από πολλούς ερευνητές¹⁷⁰.

Σε πειραματικό επίπεδο, η δυναμική των αυτόλογων νευρικών μοσχεύματων για χρήση σαν αγωγοί αξονικής ανάπτυξης έχει βελτιωθεί από διαφόρων ειδών χειρισμούς¹¹⁷. Η χρήση νευρικών μοσχευμάτων πριν την περίοδο εκφύλισης έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την αξονική ανάπτυξη. Η χρήση, πριν την εκφύλιση, ενός νευρικού μοσχεύματος έχει αποδειχτεί πειραματικά ότι βελτιώνει ουσιαστικά την αρχική περίοδο καθυστέρησης που μεσολαβεί πριν την αναγέννηση¹¹¹. Η αξονική αναγέννηση μέσω μοσχεύματος μπορεί να αποδειχθεί με τη χρήση μη τραυματικών τεχνικών όπως με την έκθεση σε κραδασμούς του άκρου και θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο^{110,171}.

Μέχρι σήμερα όμως δεν υπάρχει καμία αναφορά των εφαρμογών αυτών στην κλινική πράξη. Η επαναστατική εργασία του Millesi et al^{20,172} πριν από 20 χρόνια, αποτελεί ακόμα τη θεμελιώδη βάση για την αποκατάσταση του περιφερικού νευρικού συστήματος και η τεχνική των αυτόλογων νευρικών μοσχευμάτων είναι πια καλά τεκμηριωμένη σαν μέθοδος ρουτίνας στην αποκατάσταση των βλαβών του βραχιονίου πλέγματος και των μεγάλων νευρικών ελλειμμάτων^{4,22,24,173}. Ένα σημαντικό κλειδί της μεθόδου αυτής είναι το πάχος του μοσχεύματος. Με επαρκή λεπτά μοσχεύματα, τα κύτταρα Schwann θα επιβιώσουν με διάχυση μέχρι η νεοαγγείωση να λάβει χώρα.

Τα αγγειούμενα νευρικά μοσχεύματα έχουν περιγραφεί σαν μια εναλλακτική λύση σε ειδικές περιπτώσεις όπως είναι το φτωχό αγγειακό υπόστρωμα καθώς και σε περιπτώσεις που πρέπει να γεφυρωθεί μεγάλη απόσταση. Η πρώτη χρήση των αγγειούμενων νευρικών μοσχευμάτων έγινε το 1976. Αν και αυτοί που χρησιμοποιούν τη μέθοδο αναφέρουν ότι με τη χρήση των αγγειούμενων νευρικών μοσχευμάτων τα αποτελέσματα είναι πολύ ανώτερα σε σχέση με τη χρήση συμβατών νευρικών μοσχευμάτων, συγκριτική μελέτη των μεθόδων δεν έχει γίνει ακόμα. Συγκριτικές μελέτες έχουν γίνει μόνο στα πειραματόζωα.

Ο ρόλος των αγγειούμενων νευρικών μοσχευμάτων δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινιστεί στην κλινική πράξη. Τα θεωρητικά πλεονεκτήματα αυτής της τεχνικής παραμένουν υποθετικά. Έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα η χρήση αγγειούμενου



ωλένιου νεύρου και αγγειούμενου γαστροκνημίου νεύρου¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Τα αγγειούμενα αυτά μοσχεύματα συνήθως χρησιμοποιούνται είτε σαν μία μόνο δέσμη ή σαν δύο ή τρεις παράλληλες δέσμες που τροφοδοτούνται από το ίδιο αγγείο. Δεν υπάρχουν όμως αναφορές που να αποδεικνύουν ότι η χρήση των αγγειούμενων νευρικών μοσχευμάτων υπερτερεί της χρήσης των αυτόλογων νευρικών μοσχευμάτων στην καθημερινή πράξη, αλλά έχει προταθεί η χρήση τους σε περιπτώσεις με εκτεταμένα νευρικά ελλείμματα, μαζική απώλεια δέρματος και φτωχό αγγειακό υπόστρωμα

Εκτός από τα αυτόλογα νευρικά μοσχεύματα, νευρικά αλλομοσχεύματα έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στις πειραματικές μελέτες¹⁷⁷ αλλά είναι απαραίτητη υψηλού βαθμού ανοσοκαταστολή για την αποφυγή της απόρριψης και της αποτυχίας της νευρικής αναγέννησης. Με την εισαγωγή νέων βελτιωμένων μεθόδων ανοσοκαταστολής, τα αλλομοσχεύματα κερδίζουν έδαφος για εφαρμογή στην κλινική πράξη. Οι Nakao και Mackinnon έχουν χρησιμοποιήσει μονοκλωνικά αντισώματα στην κυτταρική επιφάνεια των συρραπτόμενων ιστών για να προκαλέσουν ειδική αντιγονική ανοχή. Με τέτοια θεραπεία τα αλλομοσχεύματα μπορούν να δείξουν τμήματα νευρικής αναγέννησης παρόμοια με τα νευρικά ομόλογα μοσχεύματα (ισομοσχεύματα).

Η ανοσογένεση μπορεί να μειωθεί δημιουργώντας αλλομοσχεύματα χωρίς κύτταρα^{178,179}. Τα νευρικά αλλομοσχεύματα που υπόκεινται σε χημική εκχύλιση έχουν χρησιμοποιηθεί πρόσφατα με επιτυχία σε πειραματικό επίπεδο για τη γεφύρωση νευρικών ελλειμμάτων¹⁸⁰. Σε τέτοια αλλομοσχεύματα, τα κύτταρα Schwann του δέκτη μεταναστεύουν στο μόσχευμα κατά μήκος της βασικής μεμβράνης και η αξονική ανάπτυξη εμφανίζει εκτεταμένα σημάδια φλεγμονώδους αντίδρασης. Η ανάπτυξη των κυττάρων Schwann από τα κεντρικά και περιφερικά νευρικά τμήματα μπορεί να διεγερθεί με την εφαρμογή αγγειούμενου ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης¹⁸¹. Αφαίρεση νευρικών δομών μπορεί επίσης επιτυχώς να επιτευχθεί μετά από καλλιέργεια κυττάρων Schwann. Η ανάπτυξη των αξόνων σε τέτοια μοσχεύματα μπορεί να διεγερθεί από εξωγενή βασικό ινοβλαστικό παράγοντα ανάπτυξης.

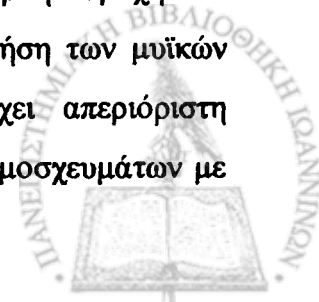
Από κλινικής απόψεως η εμπειρία είναι περιορισμένη. Παρ' όλα αυτά ο Mackinnon¹⁸² περιέγραψε μια περίπτωση εκτεταμένης απώλειας του κνημιαίου νεύρου σ' ένα αγόρι 12 ετών, στο οποίο το νευρικό έλλειμμα των 20 cm καλύφθηκε από 8 αλλομοσχεύματα, 4 μήνες μετά την κάκωση. Η ανοσοκαταστολή επιτεύχθηκε

με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης και πρεδνιζολόνης, οι οποίες χορηγήθηκαν τουλάχιστον για 4 μήνες. Βελτίωση της αισθητικότητας υπήρξε αλλά η κινητικότητα ποτέ δεν αποκαταστάθηκε.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση αλλομοσχευμάτων σε εξελισσόμενα κλινικά προγράμματα που περιλαμβάνουν μεταμόσχευση χεριών¹⁸³. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον σ' αυτές τις προσπάθειες εμφανίζει η ουσία FK506 (tacrolimus), ένα φάρμακο με ισχυρές ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις. Η ανοσοκατασταλτική FK506 έχει αποδειχτεί ότι βελτιώνει την αξονική ανάπτυξη σε πειραματικές μελέτες και είναι χρήσιμη στην πειραματική χρήση των αυτομοσχευμάτων^{107,184}.

Ικρίωμα βασικής μεμβράνης από μυ

Περισσότερο από 15 χρόνια τώρα, ο Ide et al¹⁸⁵ απέδειξαν ότι οι αγωγοί από βασική μεμβράνη είναι κατάλληλοι για την ανάπτυξη των αξόνων. Κάθε βιολογικός ιστός που περιέχει βασική μεμβράνη μπορεί να είναι υποψήφιος να χρησιμοποιηθεί σαν γέφυρα της νευρικής αναγέννησης. Η αρχή αυτή βρήκε αρχικά εφαρμογή με τη χρήση κατεψυγμένων και αποψυγμένων μυϊκών μοσχευμάτων για τη γεφύρωση νευρικών χασμάτων¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Οι περισσότεροι ερευνητές δίνουν έμφαση στη σημασία της επεξεργασίας του μυϊκού ιστού με τη διαδικασία της ψύξης-απόψυξης ή άλλων μεθόδων για να απαλλαγούν από τα κυτταρικά στοιχεία^{186,188}. Οι αναγεννημένοι νευρικοί άξονες αναπτύσσονται άμεσα μέσα στους άδειους κυλίνδρους βασικής μεμβράνης τέτοιων μοσχευμάτων που περιέχουν τις βασικές πρωτεΐνες λαμινίνη και ινονεκτίνη. Η μετανάστευση των κυττάρων Schwann στα μοσχεύματα είναι ουσιώδης. Όμως υπάρχει ένα κριτικό μήκος για τη χρησιμοποίηση τέτοιων μοσχευμάτων. Παρ' όλα αυτά με την εισαγωγή των μικρών νευρικών τμημάτων στο μέσο του μυϊκού μοσχεύματος, η αγωγή μπορεί να παρέχεται με ένα ενδιάμεσο σταθμό παροχής κυττάρων Schwann (sandwich graft) για να βελτιωθεί η δυναμική της αναγέννησης¹⁸⁹. Αν και τα κατεψυγμένα-αποψυγμένα μυϊκά μοσχεύματα έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές προσπάθειες, φαίνεται ότι υπάρχει ένα καθοριστικό όριο στο μήκος του μοσχεύματος¹⁹⁰⁻¹⁹², πιθανά οφειλόμενο στην ανεπαρκή παροχή των μεταναστευτικών κυττάρων και την ανάπτυξη των αγγείων. Η χρήση των μυϊκών μοσχευμάτων παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς υπάρχει απεριόριστη πρόσβαση σε ένα τέτοιο ιστό. Θεωρητικά, η ενίσχυση αυτών των μοσχευμάτων με



επαρκείς νευροτροφικούς παράγοντες ή με αυτόλογα κύτταρα Schwann μπορεί να αποτελέσει το μέσο χρησιμοποίησης των μυϊκών μοσχευμάτων.

Άλλα είδη αγωγών

Σε πειραματικές μελέτες με χρήση άλλων αυτόλογων ιστών, όπως τα φλεβικά μοσχεύματα¹⁹³, έχει πραγματοποιηθεί επιτυχώς η γεφύρωση νευρικών χασμάτων. Η χρήση των αυτόλογων φλεβικών μοσχευμάτων εμποδίζει αφενός το σχηματισμό νευρώματος στο κεντρικό τμήμα του νεύρου και αφετέρου επιτρέπει ταυτόχρονα την αξονική ανάπτυξη, την αναδιοργάνωση και την επιτυχή γεφύρωση μικρών νευρικών ελλειμμάτων. Τα φλεβικά μοσχεύματα αποτελούν ένα βιολογικό αγωγό νευρικής αναγέννησης και έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία τόσο σε πειραματικό όσο και σε κλινικό επίπεδο, όπου έχει επιτευχθεί επιτυχής αποκατάσταση αισθητικών περιφερικών νεύρων²²⁹.

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός από αναφορές στη χρήση διαφόρων τύπων βιοαπορροφήσιμων αγωγών για τη γεφύρωση νευρικών χασμάτων. Οι αγωγοί σιλικόνης εξαιτίας της αδιαπερατότητάς τους δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εκτεταμένο μήκος. Εντούτοις τέτοιοι αγωγοί μαζί με διάφορους τύπους νευροτροφικών παραγόντων, κυττάρων και άλλων υλικών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη βελτίωση της αναγέννησης. Τα βιοτεχνητά μοσχεύματα, οι αγωγοί σιλικόνης με τα πολλαπλά επιμήκη συνθετικά ινίδια στον αυλό έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τη γεφύρωση εκτεταμένων νευρικών χασμάτων σε πειραματόζωα^{104,122}. Βιολογικά υλικά, όπως οι τύπου κολλαγόνου νευρικοί αγωγοί, είναι μια άλλη εναλλακτική ενδιαφέρουσα πρόταση με καλά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιείται για να γεφυρώσει νευρικά ελλείμματα σε πειραματόζωα¹⁹⁴. Ένα προσφάτως περιγεγραμμένο μοντέλο που φαίνεται ελπιδοφόρο είναι η χρήση τενόντων μέσα σε χαλαρό κύλινδρο κολλαγόνου που δρα ως αγωγός της νευρικής αναγέννησης¹⁹⁵. Μία άλλη εναλλακτική πρόταση είναι η χρήση μοσχευμάτων λαμινίνης ή ινονεκτίνης για τη γεφύρωση ελλειμμάτων, που με την προσθήκη νευροτροφικού παράγοντα NGF κυρίως στο μόσχευμα ινονεκτίνης μπορεί να αποφευχθεί ο θάνατος των κυτταρικών σωμάτων στα γάγγλια των ραχιαίων ριζών^{89,91} και να προαχθεί η αξονική αναγέννηση⁹⁸.

Ένα ενδιαφέρον καινούριο μοντέλο αποτελεί η χρήση ξηρής καταψυγμένης αλγινικής γέλης που καλύπτεται από ένα δίκτυο πολυγλυκολικού οξέος. Έχει

αποδειχθεί ότι γεφυρώνει επιτυχώς νευρικά χάσματα 15 mm στο ισχιακό νεύρο της γάτας με πολύ καλή λειτουργική αναγέννηση¹⁹⁶.

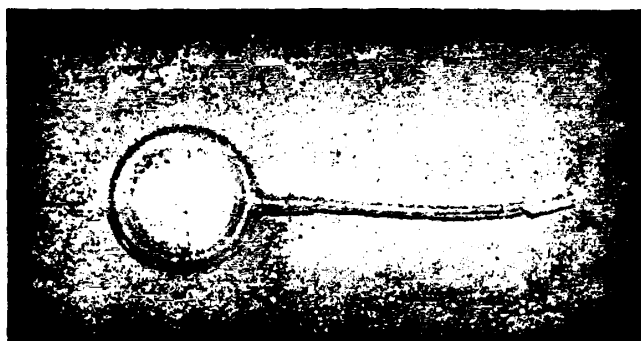


1.4 ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗ

Τα τμηματικά ελλείμματα στα περιφερικά νεύρα συνήθως αποκαθίστανται με νευρικά μοσχεύματα, όταν η πρωτοπαθής συρραφή δεν είναι δυνατή. Αν και ένας μεγάλος αριθμός τεχνικών έχει προταθεί για την αντιμετώπιση των μικρών νευρικών ελλειμμάτων, η τεχνική του νευρικού μοσχεύματος όπως περιγράφηκε από τον Millesi⁴ είναι η πιο ευρέως διαδεδομένη. Η χρήση νευρικού μοσχεύματος καταλείπει στον ασθενή έλλειμμα στη δότρια περιοχή και επιπλέον απαιτεί συρραφή σε δύο περιοχές και δυστυχώς η νευρική αναγέννηση που ακολουθεί την αποκατάσταση με αυτή την τεχνική, αρκετές φορές είναι φτωχή.

Την τελευταία δεκαετία με τη χρήση των διατατήρων ιστών (εικόνα 12) έγινε δυνατή η ανάπτυξη εναλλακτικών τεχνικών για την αποκατάσταση των μικρών νευρικών ελλειμμάτων. Η ιστική διάταση έχει χρησιμοποιηθεί συχνά σε μη ειδικούς ιστούς εδώ και πολλά χρόνια. Αρχικά έγινε αναφορά από τον Newman το 1957¹⁹⁷ και στη συνέχεια από τον Radovan το 1976. Έκτοτε έχει χρησιμοποιηθεί με μεγάλη συχνότητα για την αύξηση του μεγέθους του δέρματος και των μαλακών μορίων. Για αρκετά χρόνια λίγες πληροφορίες υπήρχαν για τη διάταση των νεύρων. Η ανανεύρωση των διατεταμένων δερματικών περιοχών φαίνονταν φυσιολογική υποδεικνύοντας ότι τα νεύρα διατείνονται κατά μήκος του δέρματος και των υποκείμενων μαλακών μορίων. Ο Milner¹⁹⁸ μελέτησε τη νευρική διάταση στα ποντίκια σε διάφορα ποσοστά και κατέδειξε ότι μια αύξηση του μήκους μέχρι 80% προκαλεί σημαντικές μειώσεις στην ταχύτητα κινητικής αγωγής, όπως παρατηρήθηκε μετά από ταχεία διάταση. Οι Manders et al¹⁹⁹ το 1987 ανακοίνωσαν την πρώτη επιμήκυνση σε περιφερικό νεύρο σε άνθρωπο. Έκτοτε πολλές πειραματικές μελέτες έγιναν στα πειραματόζωα για να εκτιμηθεί η δυνατότητα λειτουργικής επιμήκυνσης των περιφερικών νεύρων. Πολλές πειραματικές μελέτες συνέκριναν τη δυνατότητα επιμήκυνσης με διατατήρα ιστών σε σχέση με τη χρήση νευρικού μοσχεύματος^{200, 201}. Φάνηκε ότι και στις δύο περιπτώσεις ότι τόσο τα αποτελέσματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης όσο και της λειτουργικής ανάνηψης ήταν παρόμοια. Στην ιστολογική όμως μελέτη τα μεταμοσχευμένα νεύρα εμφανίζουν μεγαλύτερου βαθμού αποδιοργάνωση περιφερικά του μοσχεύματος ενώ τα επιμηκυσμένα νεύρα εμφανίζουν μικρότερου βαθμού ενδονευρική ίνωση και καλύτερη κατανομή των αξόνων ανάμεσα στις δεσμίδες, που μοιάζει αρκετά με το κεντρικό τμήμα του

νεύρου. Έγινε έτσι εμφανές ότι η μία συρραφή είναι προτιμότερη από τις δύο που χρησιμοποιούνται όταν παρεμβάλλονται μοσχεύματα. Τα μικροσκοπικά ευρήματα είναι αυτά που δυναμικά τεκμηριώνουν την ανωτερότητα των ανατομικών αποτελεσμάτων και κατ' επέκταση και των λειτουργικών²⁰².



Εικόνα 12. Διατατήρας ιστών από σιλκόνη. Παρόμοιος χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Η επιμήκυνση που πραγματοποιείται με το διατατήρα ιστών μπορεί να είναι είτε οξεία είτε χρόνια και σταδιακή. Κάθε μια από τις μεθόδους έχει τους υποστηρικτές της. Μεγαλύτερη αμφισβήτηση έχει προκαλέσει η εφαρμογή της οξείας επιμήκυνσης λόγω της ισχαιμίας που προκαλεί στο περιφερικό νεύρο και λόγω της μη παραμονής της επιμήκυνσης μετά την αφαίρεση του διατατήρα. Υπάρχουν όμως μελέτες που τεκμηριώνουν άριστο λειτουργικό αποτέλεσμα²⁰³. Πρόκειται για μια μέθοδο η οποία χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

1.5 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Αν και η χρήση νευρικών αυτομοσχευμάτων θεωρείται θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση μεγάλων νευρικών ελλειμμάτων^{8,20,21}, η θεραπεία των μικρών νευρικών χασμάτων αποτελεί ακόμα αντικείμενο επιστημονικής αντιπαράθεσης^{125,126,204}.

Η συρραφή των νεύρων υπό τάση είναι γνωστό πια ότι έχει επιβλαβείς συνέπειες στη νευρική αναγέννηση εξαιτίας της ανάπτυξης ουλώδους συνδετικού ιστού, τη μετατόπιση των υλικών συρραφής, την τοπική ισχαιμία και την παρεμπόδιση της αξονική αναγέννησης^{20,22,23}.

Τα νευρικά μοσχεύματα ή άλλοι αγωγοί (βιοαπορροφήσιμοι σωλήνες, ξηρά-κατεψυγμένα νεύρα, μύες και φλεβικά μοσχεύματα) έχουν χρησιμοποιηθεί με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα για την κάλυψη μικρών νευρικών χασμάτων (2-3,5 cm) κυρίως σε αισθητικά νεύρα τόσο σε πειραματικές όσο και σε κλινικές μελέτες^{125,126,204-206,229}.

Η νευρική επιμήκυνση με διατατήρα ιστών έχει δύο βασικά πλεονεκτήματα συγκριτικά με τη χρήση νευρικών μοσχευμάτων για την κάλυψη μικρών νευρικών ελλειμμάτων. Πρώτον, υπάρχει μόνο μια νευρική συρραφή για τους αναγεννημένους άξονες αντί για δύο που απαιτούνται όταν γίνεται χρήση νευρικού μοσχεύματος. Δεύτερον, καθώς δε χρησιμοποιούνται μοσχεύματα δεν υπάρχει αυξημένη νοσηρότητα λόγω κατάργησης της δότριας περιοχής^{199-201,206,207}.

Τα προηγούμενα χρόνια διάφορες μελέτες έχουν εστιάσει στη χρόνια και προοδευτική επιμήκυνση, που κυμαίνεται από 3 έως 42 ημέρες και τις επιδράσεις της στα νεύρα με ιστολογική, ηλεκτροφυσιολογική και λειτουργική εκτίμηση τόσο κατά τη διάρκεια της επιμήκυνσης όσο και μετά^{200-202,207-210}.

Η κλινική εφαρμογή της χρόνιας και προοδευτικής επιμήκυνσης έχει δύο βασικά μειονεκτήματα. Πρώτον, απαιτούνται δύο χειρουργικές επεμβάσεις, μία για την τοποθέτηση του διατατήρα και μία για τη συρραφή του επιμηκυσμένου νεύρου και δεύτερον, παρατηρείται μια δυναμική δυσφορία του ασθενούς την περίοδο της επιμήκυνσης.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να καθορισθεί η μέγιστη και οξεία διεγχειρητική επιμήκυνση του ισχιακού νεύρου του επιμύος με τη χρήση διατατήρα ιστών που έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη ή σχεδόν πλήρη λειτουργική αναγέννηση



του νεύρου και να εκτιμηθεί η δυνατότητα για την κλινική εφαρμογή της μεθόδου. Η λειτουργική ανάνηψη του ισχιακού νεύρου του επίμυος εκτιμήθηκε με τη βοήθεια του Sciatic Functional Index (SFI), με νευροφυσιολογικό έλεγχο και ιστολογική εκτίμηση.



2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1 Προεγχειρητικός σχεδιασμός

Η πειραματική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 108 ενήλικες αρσενικούς επίμυες Wistar, το βάρος των οποίων κυμαινόταν από 220-360 gr. Κάθε πειραματόζωο είχε τοποθετηθεί σε ξεχωριστό κλουβί. Η θερμοκρασία του δωματίου διατηρούνταν σταθερά στους 24° C με ελεγχόμενη υγρασία. Ειδική ξηρή τροφή και νερό παρέχονταν συστηματικά στα ζώα.

Στο Εργαστήριο Μικροχειρουργικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων είχε προηγηθεί αντίστοιχη πειραματική μελέτη στην οποία καθορίστηκε με επιτυχία η δυνατότητα διεγχειρητικής επιμήκυνσης με διατατήρα ιστών του ισχιακού νεύρου σε επίμυες με την εφαρμογή σταθερής πίεσης με άριστο λειτουργικό αποτέλεσμα²⁰³. Θέλοντας να καθορίσουμε τη μέγιστη δυνατή επιμήκυνση αρχικά μελετήσαμε πιλοτικά τη λειτουργική επαναφορά του ισχιακού νεύρου σε επίμυες με εφαρμογή μεγάλης πίεσης στο διατατήρα ιστών για να καθορίσουμε το σημείο εκείνο που θα σταματούσε το πείραμα. Η πρόωπη αυτή μελέτη στηρίχτηκε κυρίως στα ιστολογικά ευρήματα.

Τα ζώα χωρίστηκαν τυχαία σε 5 ομάδες (n=108), οι οποίες και αποτέλεσαν τις πειραματικές ομάδες. Οι πρώτες τέσσερις πειραματικές ομάδες αποτελούνταν από 24 πειραματόζωα ενώ η πέμπτη πειραματική ομάδα αποτελούνταν από 12 πειραματόζωα, η οποία χρησιμοποιήθηκε ενδεικτικά αφού είχε καθοριστεί ότι σε αυτή σταματούσε το πείραμα με βάση το πιλοτικό μοντέλο που είχε γίνει νωρίτερα.

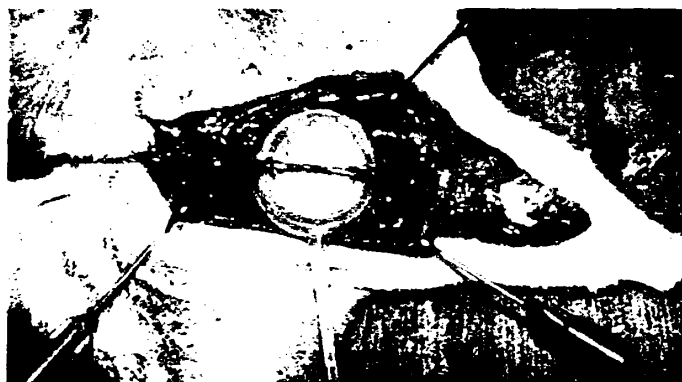
Κάθε πειραματική ομάδα χωρίστηκε περαιτέρω τυχαία σε 6 υποομάδες θεραπείας (n=4) σύμφωνα με το διάστημα της μετεγχειρητικής αποκατάστασης εκτός από την πέμπτη πειραματική ομάδα που διαιρέθηκε σε 3 υποομάδες (n=4). Η λειτουργικότητα του ισχιακού νεύρου των πειραματόζωων εκτιμήθηκε αμέσως πριν και μετά τη διεγχειρητική επιμήκυνση καθώς και την 1^η, 7^η, 15^η, 30^η, 60^η, και 90^η ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σε όλες τις ομάδες έγινε και δεύτερη χειρουργική επέμβαση την ημέρα της θυσίας για να γίνει ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και να ληφθεί ο νευρικός ιστός για ιστολογική μελέτη. Τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση πεντοθάλης αμέσως μετά την ηλεκτροφυσιολογική εκτίμηση.



Ιστολογική μελέτη έγινε τόσο στα πειραματικά διατεταμένα νεύρα όσο και στα ισχιακά νεύρα του άλλου άκρου (control).

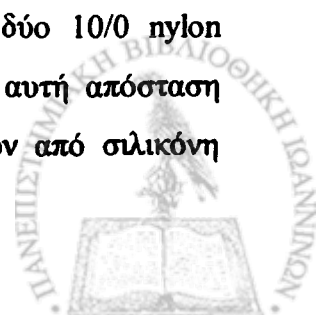
2.2 Χειρουργική τεχνική

Σ' όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις το φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε για αναισθησία ήταν η κεταμίνη και η χορήγηση της γινόταν ενδοπεριτοναϊκά (100 mg/kg ΒΣ). Αρχικά χρησιμοποιήθηκε πεντοθάλη αλλά λόγω των πολλαπλών διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών (αυξημένη σιελόρροια, αναπνευστική δυσχέρεια, θάνατος) αντικαταστάθηκε με κεταμίνη, η οποία χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις. Όλοι οι πειραματικοί χειρισμοί έγιναν στο δεξί ισχιακό νεύρο των επιμύων ενώ το αριστερό ισχιακό νεύρο παρέμεινε ανέπαφο και χρησιμοποιήθηκε σαν σημείο ελέγχου κυρίως στην ιστολογική μελέτη.



Εικόνα 13. Διάταση του ισχιακού νεύρου του επιμύος.

Η χειρουργική επέμβαση λάμβανε χώρα αφού προηγουμένως είχε γίνει ευπρεπισμός του χειρουργικού πεδίου. Η χειρουργική προσπέλαση για την αποκάλυψη του δεξιού ισχιακού νεύρου έγινε δια μέσου του δικέφαλου μηριαίου και του μείζονος γλουτιαίου μυός κεντρικά και του έξω πλατέος μυός περιφερικά, κατά τέτοιο τρόπο ώστε να μην καταστρέφεται το υποκείμενο στρώμα συνδετικού ιστού, το οποίο περιείχε το ισχιακό νεύρο. Μετά την παρασκευή περίπου 15 mm του ισχιακού νεύρου (8-10 mm από την έκφυση του μέχρι τον τριχασμό του), χρησιμοποιήθηκε χειρουργικό μικροσκόπιο για την τοποθέτηση δύο 10/0 nylon ραμμάτων στο επινεύριο σε απόσταση από 9-12 mm. Η αρχική αυτή απόσταση καταγράφονταν. Στη συνέχεια ένας στρογγυλός διατατήρας ιστών από σιλικόνη

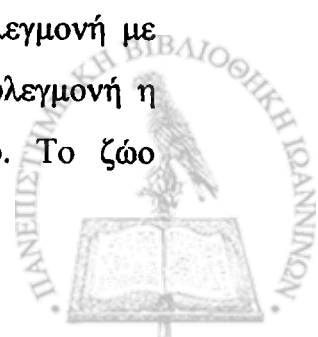


(εικόνα 12) μέγιστου όγκου 20 cc και διαμέτρου 20 mm, σχεδιασμένο από τον Ruiz-Razura and Cohen²¹¹ για την διεγχειρητική διάταση των αιμοφόρων αγγείων, τοποθετούνταν κάτω από το ισχιακό νεύρο, το οποίο διατείνονταν σε 3 συνεδρίες των 20 λεπτών η κάθε μία (εικόνα 13). Η επιμήκυνση γινόταν με διαφορετικό όγκο στο διατατήρα για κάθε μια από τις πειραματικές ομάδες, 10 cc στην πρώτη, 12 cc στη δεύτερη, 14 cc στην τρίτη, 16 cc στην τέταρτη και 18 cc στην πέμπτη πειραματική ομάδα. Ειδικότερα, η διάταση γινόταν με σταθερό ρυθμό για χρονικό διάστημα 5 λεπτών και ο διατατήρας παρέμενε πλήρως διατεταμένος για 15 λεπτά κάτω από το ισχιακό νεύρο. Στη συνέχεια ταχέως άδειαζε ο διατατήρας και η διαδικασία επαναλαμβανόταν από την αρχή. Η διάρκεια του πειράματος ήταν μια ώρα συνολικά. Η απόσταση μεταξύ των ραμμάτων μετρούνταν ξανά στο τέλος της διαδικασίας της διάτασης με σκοπό να υπολογιστεί το ποσοστό της νευρικής επιμήκυνσης (εικόνα 14).



Εικόνα 14. Ο διατατήρας ιστών βρίσκεται κάτω από το ισχιακό νεύρο του επίμου. Μέτρηση της απόστασης μεταξύ των ραμμάτων, που έχουν τοποθετηθεί στο επινεύριο.

Όλα τα πειραματόζωα ανένηψαν φυσιολογικά μέχρι το τέλος της μελέτης πλην τριών περιπτώσεων. Ένα πειραματόζωο της πρώτης ομάδας είχε κλινική εικόνα τραυματικού ραιβόκρανο για αρκετές ημέρες, το οποίο όμως δεν επηρέασε το αποτέλεσμα. Σ' ένα πειραματόζωο της τέταρτης ομάδας υπήρξε αυτοτραυματισμός του μικρού δακτύλου του χειρουργημένου ποδιού χωρίς αυτό να επηρεάσει τη μελέτη και τέλος ένα πειραματόζωο της τέταρτης ομάδας ανέπτυξε φλεγμονή με οίδημα, ευαισθησία και ερυθρότητα της περιοχής του δεξιού μηρού, φλεγμονή η οποία είχε σαν αποτέλεσμα την καταστροφή του ισχιακού νεύρου. Το ζώο εξαιρέθηκε από τη μελέτη και αντικαταστάθηκε από άλλο.



2.3 Sciatic Function Index

Ανάλυση βάρδισης έγινε σε όλους τους επίμυες για να εκτιμήσουμε τη λειτουργική αποκατάσταση του ισχιακού νεύρου μετεγχειρητικά. Η εκτίμηση κάθε ζώου έγινε τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά στα προκαθορισμένα διαστήματα (1^η, 7^η, 15^η, 30^η, 60^η, και 90^η ημέρα) μέχρι και την ημέρα θανάτωσης, η οποία ήταν διαφορετική για την κάθε υποομάδα (π.χ. τα ζώα που θυσιάστηκαν την 30^η μετεγχειρητική ημέρα, εκτιμήθηκαν λειτουργικά προεγχειρητικά, την 1^η, 7^η, 15^η και 30^η ημέρα). Ένας διάδρομος βάρδισης που συμπεριλάμβανε ένα σκοτεινό κουτί στο ένα άκρο του χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση βάρδισης. Μια λωρίδα από χαρτί Xerox (8X42 cm) τοποθετούνταν στο διάδρομο. Τα ζώα αρχικά εκπαιδεύονταν στη βάρδιση στο διάδρομο ώστε να καταφέρνουν να βαδίσουν από τη μια άκρη του διαδρόμου στην άλλη με σταθερό ρυθμό μέχρι το σκοτεινό κουτί χωρίς να σταματήσουν, μέχρι να κάνουν τρεις τουλάχιστον σε σειρά επιτυχημένες προσπάθειες βάρδισης¹³⁶. Στην συνέχεια βάφονταν τα πέλματα του ζώου με μελάνη και το ζώο αφήνονταν να βαδίσει στο διάδρομο, βάφοντας το χαρτί με τα αποτυπώματα του ποδιού του. Στην αντίθετη όψη του χαρτιού καταγράφονταν ο κωδικός του πειραματόζωου και το χαρτί φυλάγονταν για να μετρηθεί αργότερα. Όλες οι μετρήσεις και ο μέσος όρος του SFI έγιναν στο τέλος της μελέτης από δύο παρατηρητές, οι οποίοι δεν έβλεπαν τον κωδικό του πειραματόζωου. Ο μέσος όρος του SFI υπολογίστηκε από δύο διαφορετικούς παρατηρητές και καθορίστηκε για κάθε αποτύπωμα ξεχωριστά. Τουλάχιστον έξι αποτυπώματα αξιολογήθηκαν για κάθε πειραματόζωο. Ο Sciatic Functional Index (SFI) υπολογίστηκε για κάθε βάρδιση με δύο διαφορετικές μεθόδους, τη μέθοδο του De Medinaceli και τη μέθοδο των Bain-Mackinnon-Hunter. Sciatic Functional Index (SFI) της τάξης του $\pm 11\%$ όπως καθορίστηκε από τη μέθοδο του De Medinaceli¹³⁶ και 0% όπως καθορίστηκε από τη μέθοδο Bain-Mackinnon-Hunter²¹², καταδεικνύει φυσιολογική λειτουργία του ισχιακού νεύρου, ενώ και για τις δύο μεθόδους το -100% καταδεικνύει πλήρη διατομή του ισχιακού νεύρου. Όλες οι μετρήσεις και οι υπολογισμοί έγιναν με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή, ο οποίος ήταν συνδεδεμένος με ένα ψηφιακό δίσκο.



2.4 Νευροφυσιολογική εκτίμηση

Οι ηλεκτρομυογραφικές μελέτες έγιναν σε ζώντα αναισθητοποιημένα πειραματόζωα (κεταμίνη 100 mg/kg ΣΒ), χρησιμοποιώντας έναν Μυογράφο (Tönnies DA II, Freiburg, Germany). Η κεταμίνη επιλέχθηκε για την αναισθησία επειδή ασκεί τη δράση της μέσω λειτουργικής αποδιοργάνωσης του νευρικού συστήματος παρά μέσω γενικής νευρωνικής κατάπτωσης²¹³. Επιπλέον η δραστηριότητα των αντανακλαστικών σταματά στο σπονδυλικό επίπεδο αφήνοντας το κινητικό σύστημα σε μεγάλο διάστημα ανέπαφο²¹⁴. Η νευροφυσιολογική εκτίμηση έγινε σε τρία διαφορετικά χρονικά σημεία: πριν την τοποθέτηση του διατατήρα ιστών (μετρήσεις ελέγχου), μετά τη διάταση-επιμήκυνση και την ημέρα της θυσίας (1^η, 7^η, 15^η, 30^η, 60^η, 90^η μετεγχειρητικά). Οι μετρήσεις έγιναν με την τοποθέτηση ηλεκτροδίων διέγερσης, τα οποία βρίσκονταν σε απόσταση 2 mm σε μία συσκευή χειρός και σε άμεση επαφή με το νεύρο. Η βελόνα του καταγραφικού ηλεκτροδίου τοποθετήθηκε στο μεσόστεο μυ του 1^{ου} μεσοδακτύλιου διαστήματος του ποδιού του πειραματόζωου. Ένα άλλο ηλεκτρόδιο τοποθετήθηκε στην ουρά του ζώου ως γείωση. Με τη χρήση των διεγερτικών ηλεκτροδίων και εφαρμόζοντας ερέθισμα διάρκειας 0,1 msec, ρεύμα διαπερνούσε το νεύρο, το οποίο προκαλούσε δυναμική αντίδραση, η οποία διαδίδονταν και προς τις δύο κατευθύνσεις από το σημείο παραγωγής. Το καταγραφικό ηλεκτρόδιο χρησιμοποιήθηκε για να καταγράψει τη μυϊκή αντίδραση, η οποία ήταν το αποτέλεσμα του νευρικού ερεθισμού. Ο τελικός κινητικός χρόνος και ο λανθάνων χρόνος του κύματος-F μετρήθηκαν με την τοποθέτηση του διεγερτικού ηλεκτροδίου ανάμεσα στο ισχιακό νεύρο και στην περιοχή του κεντρικού ράμματος. Ως τελικός κινητικός χρόνος καθορίστηκε το μεσοδιάστημα ανάμεσα στην εφαρμογή του ερεθίσματος στο νεύρο και στην έναρξη της μυϊκής αντίδρασης²¹⁵. Εφόσον το κύμα-F είναι μια καθυστερημένη αντίδραση του μυός απόρροια του ανεπιθύμητου αποτελέσματος του αντίστροφου νευρικού ερεθίσματος που ενεργοποιείται από τα κύτταρα του πρόσθιου κέρατος, η μέτρηση του λανθάνοντος αυτού χρόνου επιτρέπει την εκτίμηση της κινητικής αγωγής κατά μήκος του κεντρικού τμήματος του ισχιακού νεύρου²¹⁵. Στην προσπάθεια να υπολογίσουμε την κινητική ταχύτητα αγωγής στο νευρικό τμήμα που βρίσκονταν ανάμεσα στα δύο ράμματα, το ηλεκτρόδιο διέγερσης μετακινούνταν στην περιοχή του περιφερικού ράμματος, έχοντας από πριν διασφαλίσει ότι η απόσταση μεταξύ

των δύο ραμμάτων ήταν υπολογισμένη. Η κινητική ταχύτητα αγωγής υπολογίστηκε μ' αυτό τον τρόπο από τις διαφορές στον τελικό κινητικό χρόνο ανάμεσα στα δύο σημεία (περιοχή κεντρικού και περιφερικού ράμματος)²⁰⁹.

2.5 Ιστολογική μελέτη

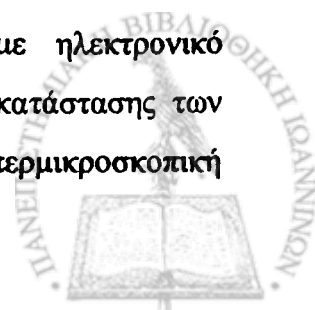
Την προκαθορισμένη ημέρα θυσίας των πειραματόζωνων, τόσο το δεξί όσο και το αριστερό ισχιακό νεύρο αφαιρούνταν και τοποθετούνταν σε ξύλινα γλωσσοπίεστρα για να αποφευχθεί περαιτέρω συρρίκνωση και στη συνέχεια μονιμοποιούνταν σε διάλυμα φορμαλίνης 10% και σταθεροποιούνταν σε παραφίνη. Τομές επιμήκεις και εγκάρσιες 4 μm γίνονταν με τη βοήθεια ενός μικροτόμου από το τμήμα του νεύρου που βρίσκονταν ανάμεσα στα δύο ράμματα και το οποίο ήταν το τμήμα που κείτονταν άμεσα πάνω στο διατατήρα και είχε επηρεαστεί περισσότερο από τη διαδικασία της διάτασης-επιμήκυνσης. Επίσης έγιναν εγκάρσιες και επιμήκεις τομές κεντρικότερα και περιφερικότερα από την περιοχή της διάτασης-επιμήκυνσης. Στις τομές έγινε επεξεργασία με χρώσεις αιματοξυλίνης-ηωσίνης, Masson, τολουιδίνης-μπλε.

Τομές νεύρου χρησιμοποιήθηκαν επίσης για ανοσοϊστοχημική ανάλυση χρησιμοποιώντας αντισώματα για S-100, MBP (βασική πρωτεΐνη της μυελίνης), NF (πρωτεΐνη των νευροϊνιδίων) για τη μελέτη των κυττάρων Schwann, του ελύτρου της μυελίνης και των νευροϊνιδίων αντίστοιχα. Η ανοσοϊστοχημική μελέτη έγινε σε τομές παραφίνης πάχους 4 μm. Η ανοσοϊστοχημική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν αυτή του συμπλέγματος της Αβιδίνης-Βιοτίνης-Υπεροξειδάσης, όπως έχει ήδη περιγραφεί μέχρι σήμερα²¹⁶.

Η S-100 αραιώθηκε σε αναλογία 1:100 ενώ η NF και η MBP αραιώθηκαν σε αναλογία 1:150 με 30-min διάστημα επώασης.

Όλες οι τομές εξετάστηκαν με οπτικό μικροσκόπιο για την αναζήτηση φλεγμονής και/ή εκφυλιστικών αλλοιώσεων, συμπεριλαμβανομένης και της καταστροφής των κυττάρων Schwann και του ελύτρου μυελίνης, της αξονικής απώλειας και/ή της ρήξης καθώς και της αναγέννησης.

Επίσης οι τομές που ελήφθησαν εξετάστηκαν και με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο για την αναζήτηση μεγαλύτερης λεπτομέρειας της κατάστασης των νευραξόνων. Η παρασκευαστική μέθοδος του ιστού για την υπερμικροσκοπική



εξέταση περιλάμβανε σε γενικές γραμμές τα εξής: άμεση μονιμοποίηση του ιστού σε διάλυμα 2.5% γλουταραλδεϋδης σε 0.1M Cacodylate Buffer (pH 7.4) για 4 ώρες, ξέπλυμα με cacodylate-buffer (X3), επώαση με διάλυμα τετροξειδίου του οσμίου 1% (buffered osmium tetroxide (OsO₄)) για 2 ώρες, αφυδάτωση του ιστού με ανιόντα οινοπνεύματα (30^ο οιν 50^ο οιν 70^ο και 90^ο οιν) και εγκλεισμός του ιστού σε ρητίνη. Θα πρέπει να τονιστεί ότι ιδιαίτερη σημασία για την ορθή αξιολόγηση των δειγμάτων έχει η σωστή μονιμοποίηση του ιστού, η οποία θα πρέπει να πραγματοποιηθεί στον ελάχιστο δυνατό χρόνο από τη λήψη του υλικού. Σε υπερμικροσκοπικό επίπεδο μελετήθηκαν ιδιαίτερα η αρχιτεκτονική δομή, το οίδημα τόσο στο κέντρο όσο και στην περιφέρεια του νευρικού ιστού, το έλυτρο μυελίνης, ο αριθμός των μαστοκυττάρων, τα αγγεία, η κατάσταση των νευραξόνων, η ίνωση και έγινε και ποσοτική εκτίμηση (αμύελες σε σχέση με εμμύελες νευρικές ίνες)²¹⁷.

2.6 Στατιστική ανάλυση

Όλα τα αποτελέσματα εκφράστηκαν με τον μέσο όρο \pm SEM. Οι επιδράσεις της διάρκειας της μετεγχειρητικής περιόδου ανάνηψης στο SFI και στις νευροφυσιολογικές παραμέτρους σε όλα τα ζώα αναλύθηκαν με σύστημα ενός δρόμου ανάλυσης διαφοράς (ANOVA). Μετρήσεις στον τελικό κινητικό χρόνο, στην κινητική ταχύτητα αγωγής και στο κύμα-F ανάμεσα στην προεγχειρητική και στην μετεγχειρητική περίοδο έγιναν και με την χρήση του t-test ζευγών. $P \leq 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό σε όλες τις μετρήσεις.

Οι ιστολογικές παράμετροι αξιολογήθηκαν με τις μη παραμετρικές μεθόδους για δύο ή διάφορα δείγματα κατά Kruskal-Wallis ενός δρόμου ανάλυσης διαφοράς (ANOVA). Ολόκληρη η ιστολογική ανάλυση επιτελέστηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS-10.0 for Windows. Η στατιστική διαφορά θεωρήθηκε σημαντική όταν η τιμή του p ήταν μικρότερη από 0.05.



3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Επιμήκυνση

Και στις πέντε ομάδες η επιμήκυνση επιτεύχθηκε με τη βοήθεια του διατατήρα ιστών, ο οποίος ασκούσε διαφορετική πίεση κάθε φορά. Η επιμήκυνση μετρήθηκε τόσο μετά την αφαίρεση του διατατήρα διεγχειρητικά όσο και τη στιγμή της λήψης του νεύρου για ιστολογική εκτίμηση, η οποία δεν ήταν ίδια για όλα τα πειραματόζωα (1^η, 7^η, 15^η, 30^η, 60^η και 90^η ημέρα). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο αυτών διαφορετικών χρονικών σημείων μέτρησης. Αναλυτικότερα τα αποτελέσματα έχουν ως εξής:

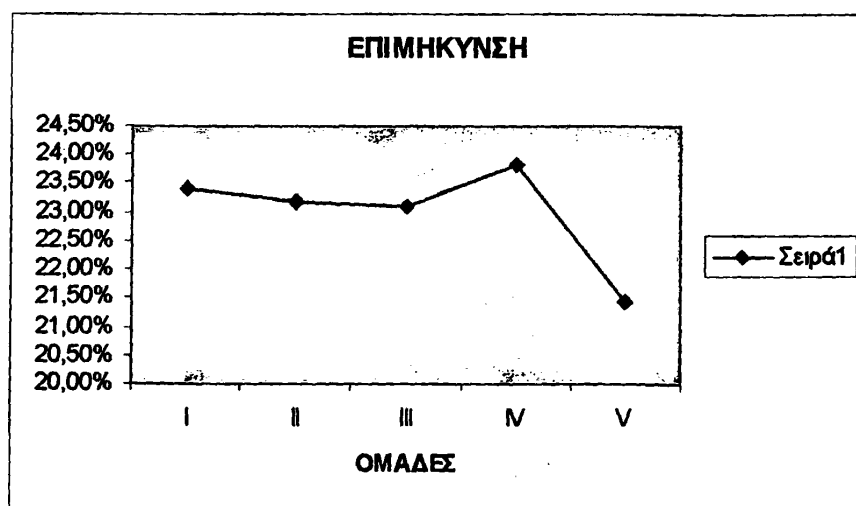
ΟΜΑΔΑ I. Ο μέσος όρος της επιμήκυνσης ήταν $23,40 \pm 1,37\%$, επιμήκυνση η οποία κυμάνθηκε μεταξύ 2 και 4 mm.

ΟΜΑΔΑ II. Ο μέσος όρος της επιμήκυνσης ήταν $23,19 \pm 1,37\%$, επιμήκυνση η οποία κυμάνθηκε μεταξύ 2 και 4 mm.

ΟΜΑΔΑ III. Ο μέσος όρος της επιμήκυνσης ήταν $23,09 \pm 1,28\%$, επιμήκυνση η οποία κυμάνθηκε μεταξύ 1,5 και 4 mm.

ΟΜΑΔΑ IV. Ο μέσος όρος της επιμήκυνσης ήταν $23,83 \pm 1,29\%$, επιμήκυνση η οποία κυμάνθηκε μεταξύ 1,5 και 4 mm.

ΟΜΑΔΑ V. Ο μέσος όρος της επιμήκυνσης ήταν $21,43 \pm 1,14\%$, επιμήκυνση η οποία κυμάνθηκε μεταξύ 2 και 3 mm.



Σχήμα 1. Η επί της % κατανομή της επιμήκυνσης στις 5 πειραματικές ομάδες.



Από τις μετρήσεις λοιπόν διαπιστώθηκε ότι στην τέταρτη πειραματική ομάδα επιτεύχθηκε η μεγαλύτερη επιμήκυνση (σχήμα 1) αν και η διαφορά με τις υπόλοιπες δεν είναι ιδιαίτερα σημαντική. Στην τελευταία ομάδα που εφαρμόστηκε η μεγαλύτερη διάταση παρατηρήθηκε η μικρότερη επιμήκυνση.

Σ' όλες τις ομάδες των πειραματόζωων υπολογίστηκε και το σωματικό βάρος ούτως ώστε να είναι συγκρίσιμες σε πολλές παραμέτρους. Εκτός από το κοινό είδος και φύλο, τα ζώα είχαν και αντίστοιχη ηλικία (νεαροί επίμυες αρσενικοί). Έτσι λοιπόν το μέσο βάρος της ομάδας I ήταν 318,75 gr, της ομάδας II 290 gr, της ομάδας III 285,41 gr, της ομάδας IV 290 gr και της ομάδας V ο μέσος όρος βάρους ήταν 288,33 gr.

3.2 Sciatic Function Index

Ο δείκτης SFI υποδεικνύει αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης σε σχέση με το χρόνο. Σ' όλες τις ομάδες ο υπολογισμός έγινε με δύο μεθόδους: τη μέθοδο De Medinaceli και τη μέθοδο Bain-Mackinnon-Hunter ($P < 0.0001$, ANOVA).

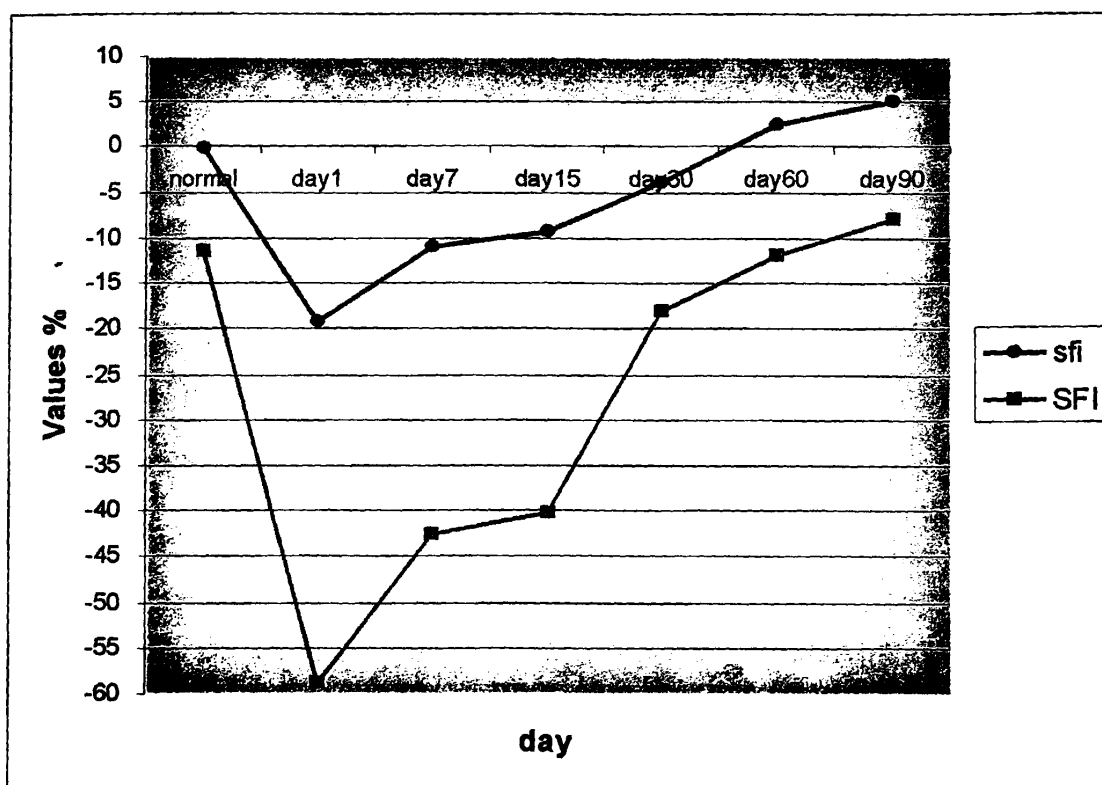
ΟΜΑΔΑ I

Όπως υπολογίστηκε με τη μέθοδο De Medinaceli υπήρξε μια σημαντική μείωση της τιμής του SFI την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα σε σχέση με τις μετρήσεις που έγιναν πριν το χειρουργείο ($-0,10 \pm 8,55\%$ με $-19,20 \pm 16,01\%$, $p < 0.05$). Από την έβδομη ημέρα και μετά αρχίζει η σταδιακή βελτίωση, ο μέσος όρος του SFI εξακολουθεί συγκριτικά να είναι χαμηλότερος ($-11,04 \pm 17,26\%$). Πλήρης όμως αποκατάσταση είναι εμφανής την ημέρα 60 (σχήμα 2). Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και με τη μέθοδο Bain-Mackinnon-Hunter, σύμφωνα με την οποία η πτώση των τιμών την ημέρα 1 είναι πιο εμφανής ($-11,4945 \pm 9,63\%$ με $-58,8804 \pm 18,06\%$, $p < 0.05$), (σχήμα 2). Και με αυτή τη μέθοδο φαίνεται ότι η πλήρης ανάνηψη της νευρικής λειτουργίας λαμβάνει χώρα την ημέρα 60. Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται ο μέσος όρος των τιμών \pm SD (εκφράζοντας την επί τοις εκατό απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας).



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. SFI ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ DE MEDINACELI (sfi)
ΚΑΙ BAIN-MACKINNON-HUNTER (SFI). ΟΜΑΔΑ Ι

	SFI	sfi
Pre-op	-11,4945 ± 9,63	-0,10311 ± 8,55
D1	-58,8804 ± 18,06	-19,2003 ± 16
D7	-42,6366 ± 24,81	-11,0419 ± 17,26
D15	-40,237 ± 26,61	-9,29487 ± 13,66
D30	-17,9735 ± 21,23	-3,83366 ± 10,97
D60	-11,9539 ± 17,09	2,3719 ± 7,80
D90	-7,9371 ± 14,75	5,0001 ± 4,81



Σχήμα 2. Ομάδα Ι: Γραφική παράσταση SFI με τη μέθοδο De Medinaceli (μπλε γραμμή) και τη μέθοδο Bain-Mackinnon-Hunter (ροζ γραμμή). Είναι εμφανής η μεγάλη μείωση της λειτουργικότητας την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και η σταδιακή αποκατάσταση που ολοκληρώνεται την 60^η ημέρα και παραμένει μέχρι και την 90^η ημέρα.



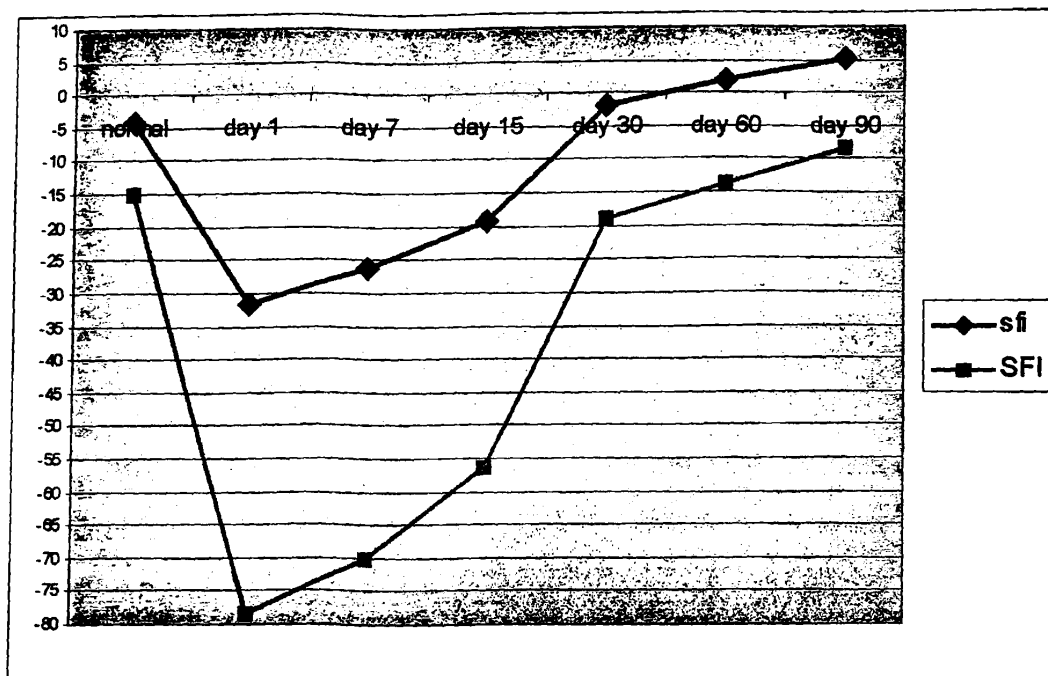
ΟΜΑΔΑ II

Όπως υπολογίστηκε με τη μέθοδο De Medinaceli υπήρξε μια σημαντική μείωση της τιμής του SFI την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα σε σχέση με τις μετρήσεις που έγιναν πριν το χειρουργείο ($-3,9335 \pm 12,17\%$ σε σχέση με $-31,6322 \pm 5,34\%$, $p < 0.05$). Από την έβδομη ημέρα και μετά αρχίζει η σταδιακή βελτίωση ($p < 0.05$), η πλήρης όμως αποκατάσταση είναι εμφανής μεταξύ της 30^{ης} και 60^{ης} ημέρας ($p < 0.05$). Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και με τη μέθοδο Bain-Mackinnon-Hunter, σύμφωνα με την οποία η πτώση των τιμών την ημέρα 1 είναι πιο εμφανής (σχήμα 3). Και με αυτή τη μέθοδο φαίνεται ότι η πλήρης ανάνηψη της νευρικής λειτουργίας λαμβάνει χώρα ανάμεσα στην ημέρα 30 και 60. Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται ο μέσος όρος των τιμών \pm SD (εκφράζοντας την επί τοις εκατό απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. SFI ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ DE MEDINACELI (sfi) ΚΑΙ BAIN-MACKINNON-HUNTER (SFI). ΟΜΑΔΑ II.

	SFI	sfi
Pre-op	$-14,9534 \pm 8,57$	$-3,9335 \pm 12,17$
D1	$-78,5423 \pm 11,39$	$-31,6322 \pm 5,34$
D7	$-69,9808 \pm 17,57$	$-26,2139 \pm 11,22$
D15	$-56,1411 \pm 28,75$	$-18,9868 \pm 13,38$
D30	$-18,7135 \pm 17,85$	$-1,8024 \pm 10,40$
D60	$-13,6392 \pm 7,69$	$1,9288 \pm 8,81$
D90	$-8,2917 \pm 7,38$	$5,2372 \pm 7,83$





Σχήμα 3. Ομάδα II: Γραφική παράσταση SFI με τη μέθοδο De Medinaceli (μπλε γραμμή) και τη μέθοδο Bain-Mackinnon-Hunter (ροζ γραμμή). Είναι εμφανής η μεγάλη μείωση της λειτουργικότητας την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και η σταδιακή αποκατάσταση που ολοκληρώνεται την 30^η ημέρα και παραμένει μέχρι και την 90^η ημέρα.

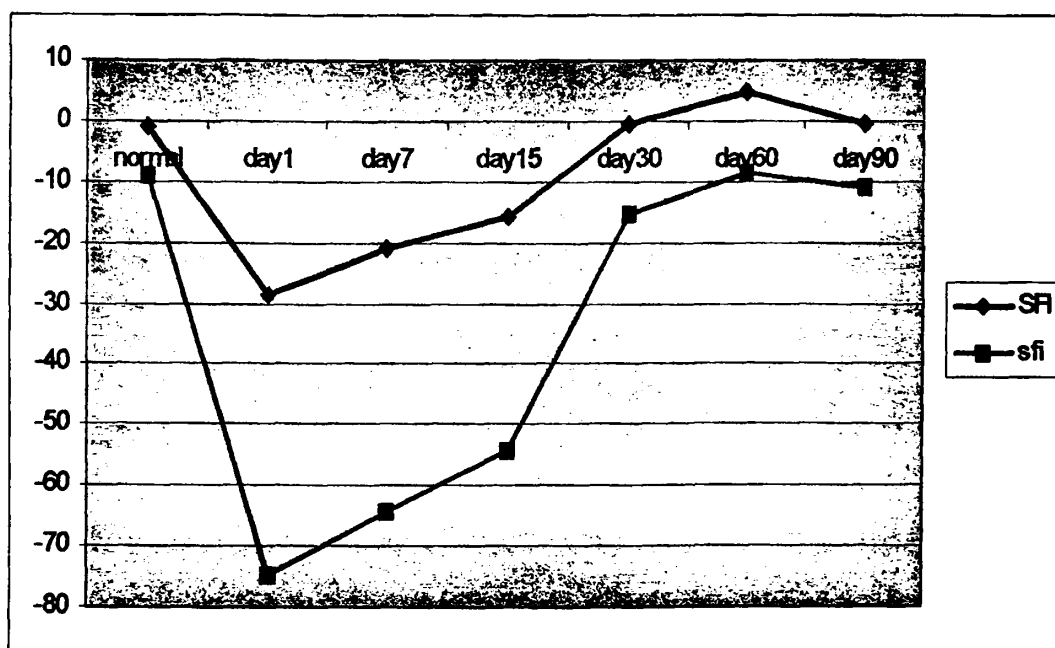
ΟΜΑΔΑ III

Όπως υπολογίστηκε με τη μέθοδο De Medinaceli υπήρξε μια σημαντική μείωση της τιμής του SFI την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα σε σχέση με τις μετρήσεις που έγιναν πριν το χειρουργείο ($-0,93 \pm 5,32\%$ σε σχέση με $-28,48 \pm 7,65\%$, $p < 0.05$). Από την έβδομη ημέρα και μετά αρχίζει η σταδιακή βελτίωση ($p < 0.05$), η πλήρης όμως αποκατάσταση είναι εμφανής την 30^η ημέρα ($-0,49 \pm 6,51\%$, $p < 0.05$). Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και με τη μέθοδο Bain-Mackinnon-Hunter, σύμφωνα με την οποία η πτώση των τιμών την ημέρα 1 είναι πιο εμφανής (σχήμα 4). Με αυτή τη μέθοδο φαίνεται ότι η πλήρης ανάνηψη της νευρικής λειτουργίας πραγματοποιείται την ημέρα 60 ($-9,07117 \pm 13,78\%$ με $-8,33948 \pm 8,10\%$, $p < 0.05$). Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται ο μέσος όρος των τιμών \pm SD (εκφράζοντας την επί τοις εκατό απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας).



ΠΙΝΑΚΑΣ 3. SFI ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ DE MEDINACELI (sfi) ΚΑΙ
BAIN-MACKINNON-HUNTER (SFI). ΟΜΑΔΑ ΙΙΙ

	SFI	sfi
Pre-op	-9,07117 ± 13,78	-0,93772 ± 5,32
D1	-74,6741 ± 8,886	-28,4826 ± 7,6
D7	-64,3973 ± 19,07	-20,9917 ± 15,19
D15	-54,3087 ± 23,87	-15,8759 ± 9,64
D30	-15,1656 ± 13,05	-0,49462 ± 6,51
D60	-8,33948 ± 8,10	4,642152 ± 7,54
D90	-10,8311 ± 3,29	-0,38904 ± 7,85



Σχήμα 4. Ομάδα ΙΙΙ: Γραφική παράσταση SFI με τη μέθοδο De Medinaceli (μπλε γραμμή) και τη μέθοδο Bain-Mackinnon-Hunter (ροζ γραμμή). Είναι εμφανής η μεγάλη μείωση της λειτουργικότητας την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και η σταδιακή αποκατάσταση που ολοκληρώνεται την 30^η ημέρα και παραμένει μέχρι και την 90^η ημέρα.

ΟΜΑΔΑ ΙV

Όπως υπολογίστηκε με τη μέθοδο De Medinaceli υπήρξε μια σημαντική

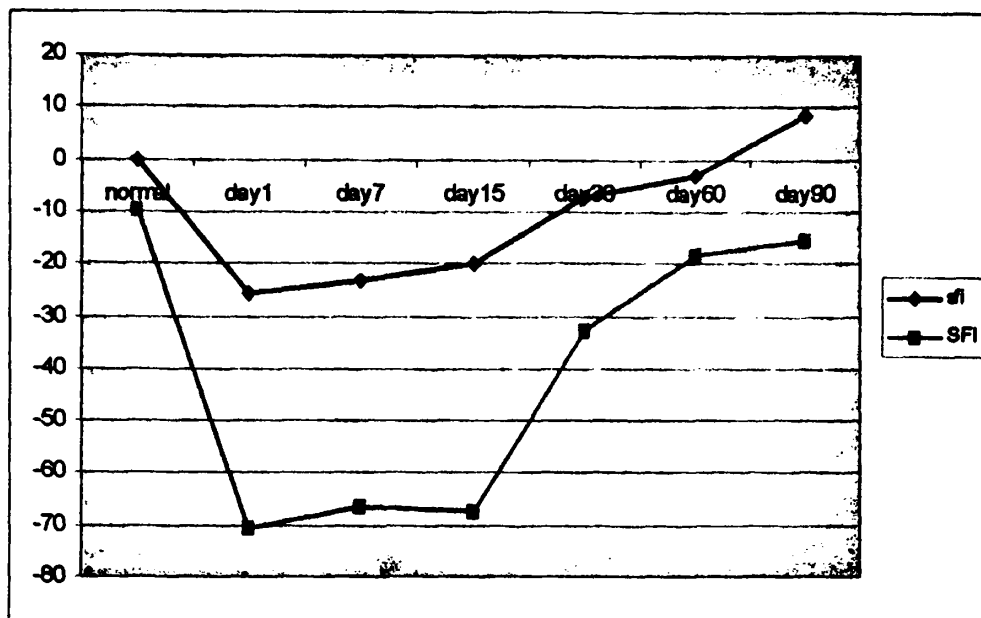


μείωση της τιμής του SFI την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα σε σχέση με τις μετρήσεις που έγιναν πριν το χειρουργείο ($-0,29 \pm 8,00\%$ σε σχέση με $-25,76 \pm 9,98\%$, $p < 0.05$) και την έβδομη ημέρα ($-20,09 \pm 8,93\%$, $p < 0.05$). Από την 15^η ημέρα και αργότερα αρχίζει η σταδιακή βελτίωση ($p < 0.05$), η πλήρης όμως αποκατάσταση είναι εμφανής την 60^η ημέρα ($-2,94 \pm 6,49\%$, $p < 0.05$) και ολοκληρώνεται την 90^η ημέρα. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και με τη μέθοδο Bain-Mackinnon-Hunter, σύμφωνα με την οποία η πτώση των τιμών την ημέρα 1 είναι πιο εμφανής και παραμένει μέχρι την ημέρα 7. Με αυτή τη μέθοδο φαίνεται ότι η πλήρης ανάνηψη της νευρικής λειτουργίας λαμβάνει χώρα την ημέρα 90 (σχήμα 5). Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται ο μέσος όρος των τιμών \pm SD (εκφράζοντας την επί τοις εκατό απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. SFI ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ DE MEDINACELI (sfi) ΚΑΙ BAIN-MACKINNON-HUNTER (SFI). ΟΜΑΔΑ IV

	SFI	sfi
Pre-op	$-9,63126 \pm 11,39$	$-0,29547 \pm 8,00$
D1	$-70,5676 \pm 8,39$	$-25,7601 \pm 9,98$
D7	$-66,371 \pm 13,49$	$-23,3863 \pm 8,93$
D15	$-67,3695 \pm 17,37$	$-20,097 \pm 9,56$
D30	$-32,8196 \pm 26,11$	$-7,26337 \pm 9,21$
D60	$-18,4336 \pm 14,21$	$-2,94499 \pm 6,49$
D90	$-15,4016 \pm 26,85$	$8,54454 \pm 3,60$





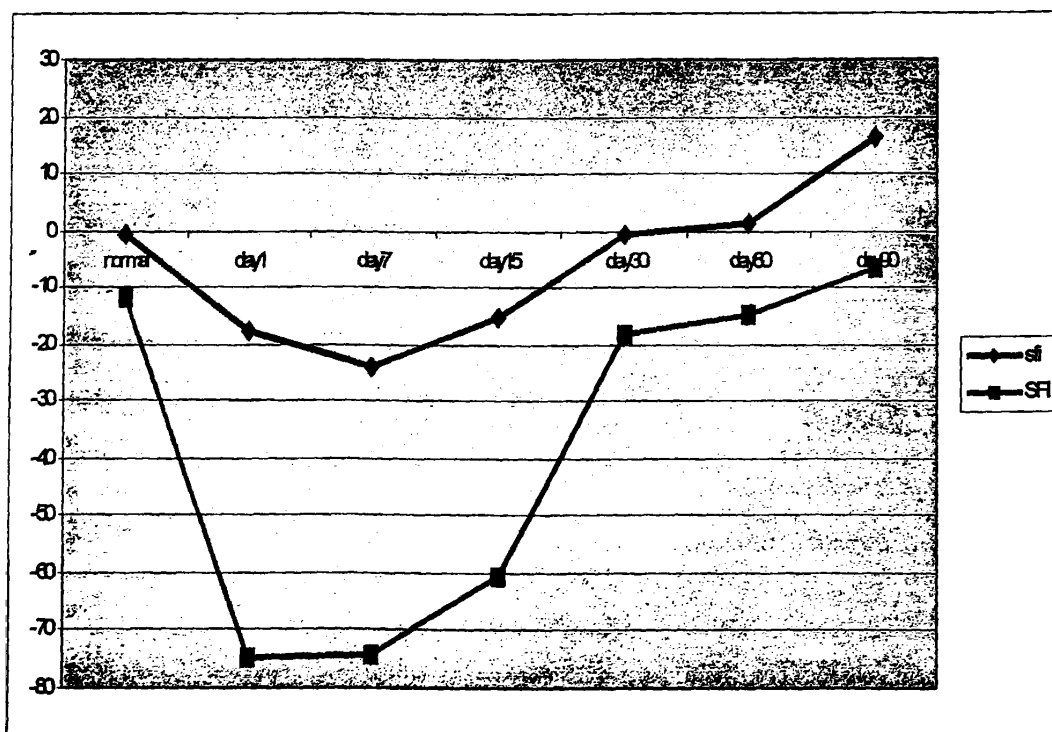
Σχήμα 5. Ομάδα IV: Γραφική παράσταση SFI με τη μέθοδο De Medinaceli (μπλε γραμμή) και τη μέθοδο Bain-Mackinnon-Hunter (ροζ γραμμή). Είναι εμφανής η μεγάλη μείωση της λειτουργικότητας την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και παραμονή της μέχρι και την έβδομη ημέρα και η σταδιακή αποκατάσταση που ολοκληρώνεται την 90^η ημέρα.

ΟΜΑΔΑ V

Όπως υπολογίστηκε με τη μέθοδο De Medinaceli υπήρξε μια σημαντική μείωση της τιμής του SFI την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα σε σχέση με τις μετρήσεις που έγιναν πριν το χειρουργείο. Όμως σε αντίθεση με τις προηγούμενες ομάδες, η μέγιστη μείωση παρατηρείται την έβδομη ημέρα ($-0,61 \pm 5,73\%$ σε σχέση με $-24,12 \pm 7,02\%$, $p < 0.05$). Από την 15^η ημέρα και αργότερα αρχίζει η σταδιακή βελτίωση ($p < 0.05$), η πλήρης όμως αποκατάσταση είναι ορατή από την 30^η ημέρα ($-0,43 \pm 14,35\%$, $p < 0.05$) και παραμένει μέχρι την 90^η ημέρα. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και με τη μέθοδο Bain-Mackinnon-Hunter, σύμφωνα με την οποία η πτώση των τιμών την ημέρα 1 είναι η πιο μεγάλη αλλά παραμένει μέχρι την ημέρα 7 (σχήμα 6). Με αυτή τη μέθοδο φαίνεται ότι η πλήρης ανάνηψη της νευρικής λειτουργίας λαμβάνει χώρα την ημέρα 60. Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται ο μέσος όρος των τιμών \pm SD (εκφράζοντας την επί τοις εκατό απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. SFI ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ DE MEDINACELI (sfi) ΚΑΙ BAIN-MACKINNON-HUNTER (SFI). ΟΜΑΔΑ V

	SFI	sfi
Pre-op	-11,8514 ± 9,71	-0,61177 ± 5,73
D1	-74,6413 ± 9,07	-17,520 ± 7,78
D7	-74,131 ± 7,00	-24,1252 ± 7,02
D15	-60,5477 ± 21,95	-15,2819 ± 9,01
D30	-18,3422 ± 21,75	0,43315 ± 14,35
D60	-14,6752 ± 15,10	1,314925 ± 4,48
D90	-6,3837 ± 11,62	16,34574 ± 24,09



Σχήμα 6. Ομάδα V: Γραφική παράσταση SFI με τη μέθοδο De Medinaceli (μπλε γραμμή) και τη μέθοδο Bain-Mackinnon-Hunter (ροζ γραμμή). Είναι εμφανής η μεγάλη μείωση της λειτουργικότητας την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και παραμονή της μέχρι και την έβδομη ημέρα και η σταδιακή αποκατάσταση που ολοκληρώνεται την 90^η ημέρα.



Τα αποτελέσματα την ανάλυσης των της βάρδισης των πειραματόζων συμφωνούν με την κλινική εικόνα σύμφωνα με την οποία η λειτουργική αποκατάσταση ήταν εμφανής.

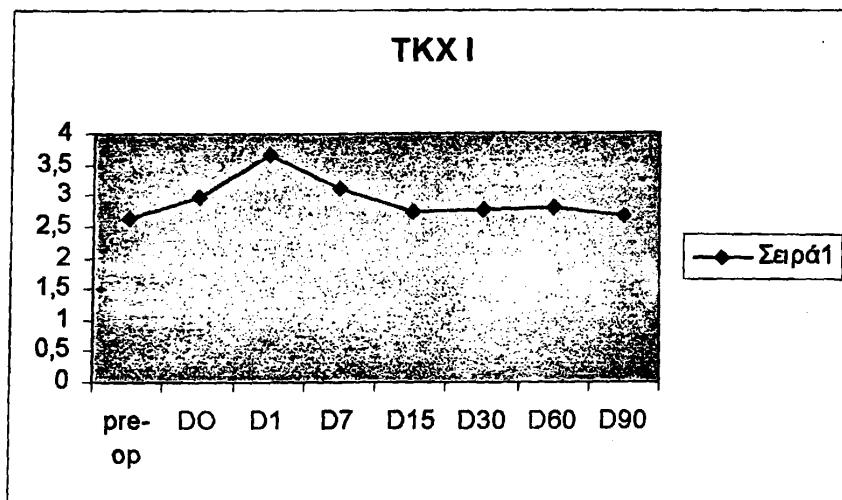
3.3 Νευροφυσιολογική αξιολόγηση

ΤΕΛΙΚΟΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ

Αυτό που παρατηρεί κανείς σε όλες τις πειραματικές ομάδες είναι ότι υπήρξε μια άμεση αύξηση του τελικού κινητικού χρόνου αμέσως μετά την επιμήκυνση. Ο τελικός κινητικός χρόνος έφτασε το μέγιστο της τιμής την 1^η μετεγχειρητική ημέρα εκτός από την τέταρτη ομάδα που παρέμεινε η τιμή σε υψηλά επίπεδα και την 7^η μετεγχειρητική ημέρα (σχήμα 10) και την τελευταία πειραματική ομάδα που η μέγιστη τιμή παρατηρείται την 15^η μετεγχειρητική ημέρα (σχήμα 11). Από το σημείο αυτό και μετά άρχισε η σταδιακή μείωση των τιμών αλλά σε καμιά από τις ομάδες στο τέλος του πειράματος δεν είχε επανέλθει πλήρως στην αρχική προεγχειρητική τιμή (σχήμα 7, 8, 9, 10, 11). Στους πίνακες που ακολουθούν καταγράφεται ο μέσος όρος των τιμών \pm SEM του τελικού κινητικού χρόνου (msec) και ακολουθούν οι γραφικές παραστάσεις για κάθε μία ομάδα χωριστά σε σχέση με τις καθορισμένες πειραματικές ημέρες. Στην τελευταία ομάδα οι μετρήσεις έγιναν σε λιγότερα προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα, καθώς αυτή ήταν η ομάδα που σταματούσε το πείραμα. ($p < 0.05$)

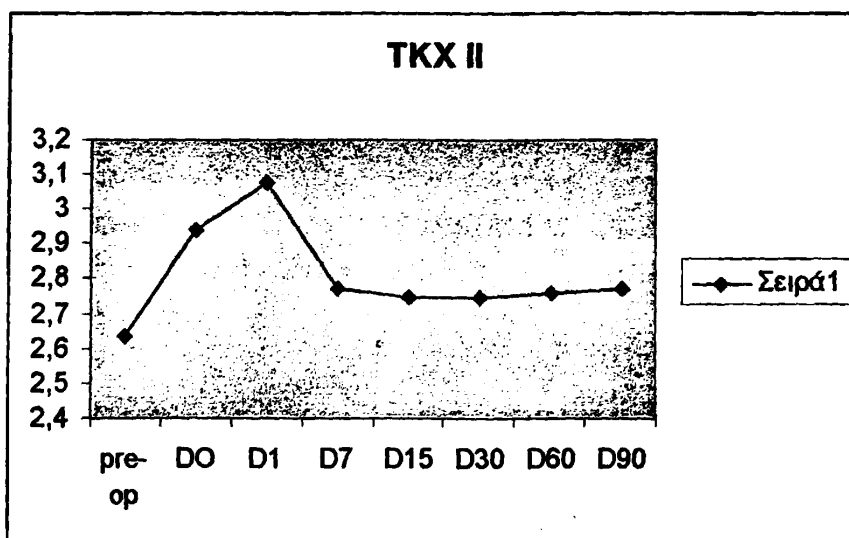


TKX1	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	2,616667	2,975	3,675	3,125	2,75	2,775	2,8	2,675
SEM	0,139962	0,21377	0,500625	0,743163	0,221736	0,265754	0,108012	0,025



Σχήμα 7. Ο τελικός κινητικός χρόνος στην ομάδα I (TKX). Μέγιστη αύξηση την 1^η μετεγχειρητική ημέρα και σταδιακή βελτίωση μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης.

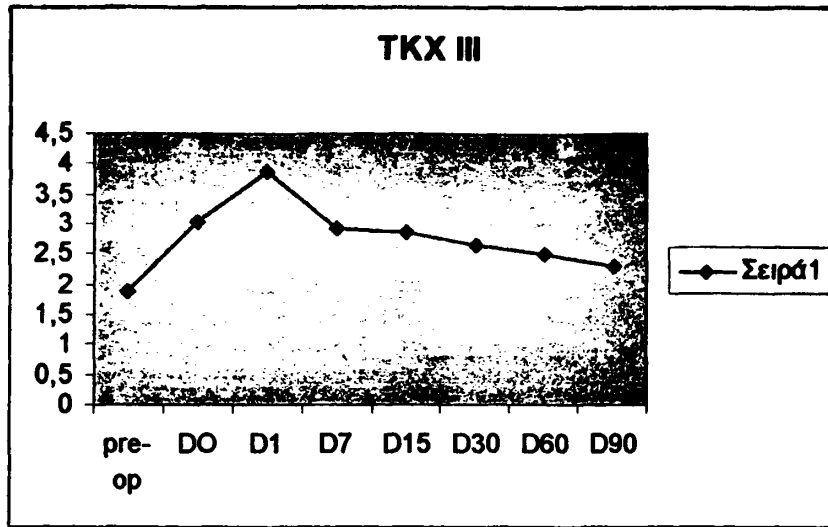
TKX2	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	2,635417	2,941667	3,075	2,775	2,75	2,75	2,7625	2,775
SEM	0,11056	0,18316	0,075	0,075	0,06455	0,086603	0,023936	0,075



Σχήμα 8. Ο τελικός κινητικός χρόνος στην ομάδα II (TKX). Μέγιστη αύξηση την 1^η μετεγχειρητική ημέρα και σταδιακή βελτίωση μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης.

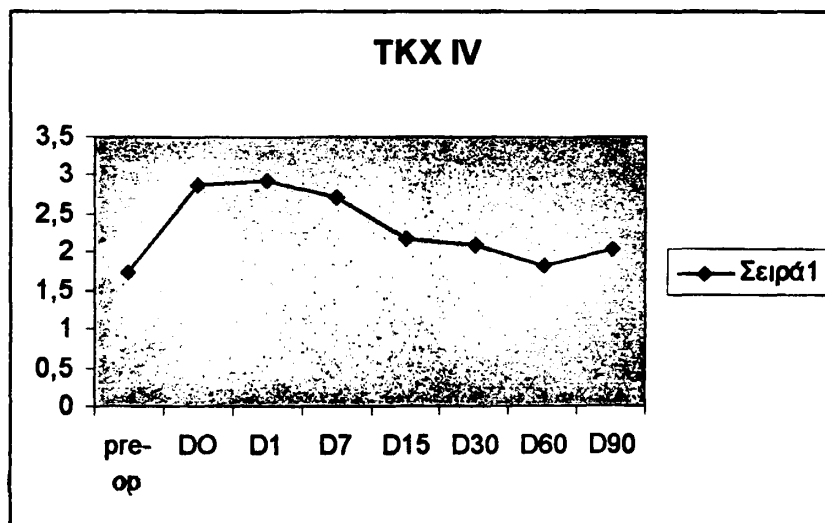


TKX3	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	1,870833	3,052083	3,875	2,925	2,875	2,6375	2,495	2,3
SEM	0,042126	0,177938	0,149304	0,062915	0,726149	0,023936	0,125	0,040825



Σχήμα 9. Ο τελικός κινητικός χρόνος στην ομάδα III (TKX). Μέγιστη αύξηση την 1^η μετεγχειρητική ημέρα και σταδιακή βελτίωση μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης.

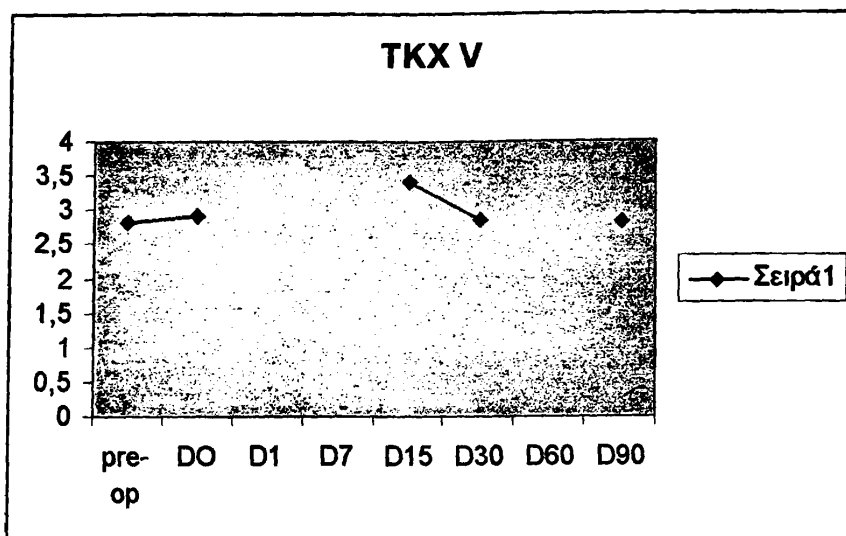
TKX4	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	1,75	2,8875	2,925	2,7	2,175	2,1	1,825	2,025
SEM	0,039927	0,162556	0,708725	0,091287	0,733002	0,7	0,701635	0,165202



Σχήμα 10. Ο τελικός κινητικός χρόνος στην ομάδα IV (TKX). Μέγιστη αύξηση την 1^η μετεγχειρητική ημέρα και παραμονή μέχρι και την 7^η ημέρα. Σταδιακή βελτίωση μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης.



TKX5	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	2,8125	2,925			3,4	2,845		2,835
SEM	0,024714	0,114233			0,313581	0,025		0



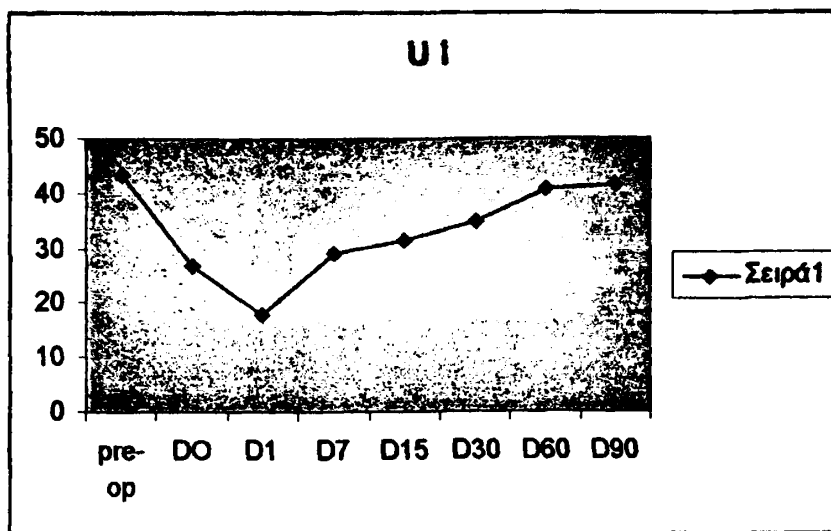
Σχήμα 11. Ο τελικός κινητικός χρόνος στην ομάδα V (TKX). Μέγιστη αύξηση την 15η μετεγχειρητική ημέρα και σταδιακή βελτίωση μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης.

TAXYTYHTA KINHTIKΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Όλα τα πειραματόζωα και των πέντε πειραματικών ομάδων παρουσίασαν σημαντική μείωση στην ταχύτητα κινητικής αγωγής αμέσως μετά την επιμήκυνση. Σε όλες τις ομάδες η μείωση πήρε τη μέγιστη τιμή της την 1^η μετεγχειρητική ημέρα, εκτός από την πέμπτη ομάδα στην οποία δεν ελέγχθηκε η μέρα αυτή. Από την 7^η μετεγχειρητική ημέρα άρχισε σε όλες τις ομάδες η σταδιακή βελτίωση της ταχύτητας κινητικής αγωγής, η οποία συνεχίστηκε μέχρι την 90^η ημέρα, κατά την οποία παρατηρήθηκε επαναφορά σχεδόν στις φυσιολογικές τιμές (σχήμα 12, 13, 14, 15, 16). Στους πίνακες που ακολουθούν καταγράφεται ο μέσος όρος \pm SEM της ταχύτητας κινητικής αγωγής (m/sec) για κάθε ομάδα χωριστά σε σχέση με τις προκαθορισμένες στιγμές μέτρησης και οι αντίστοιχες γραφικές παραστάσεις αυτών ($p < 0.05$).

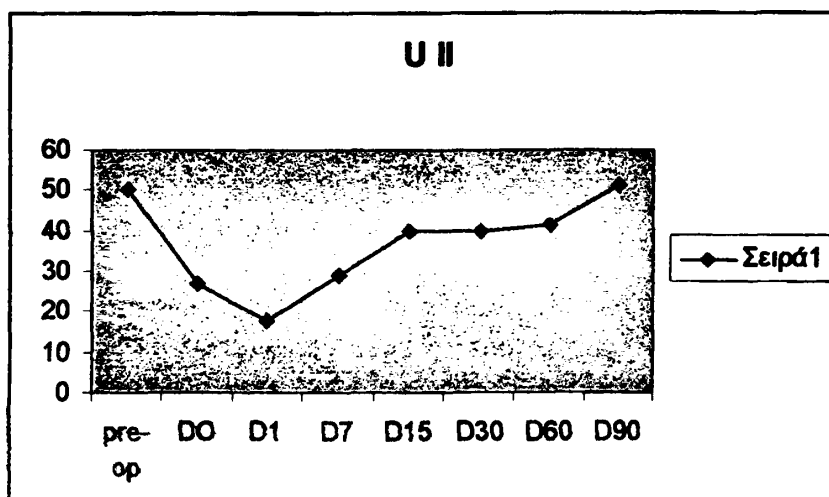


U1	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	43,54262	26,66108	18	29,1665	31,2037	35	40,75	41,5
SEM	4,638809	9,285678	10	30,28803	13,78555	18,92969	51,61456	30,92329



Σχήμα 12. Η ταχύτητα κινητικής αγωγής (U) στην ομάδα I. Μέγιστη μείωση την 1^η μεταεγχειρητική ημέρα και εν συνεχεία σταδιακή αποκατάσταση.

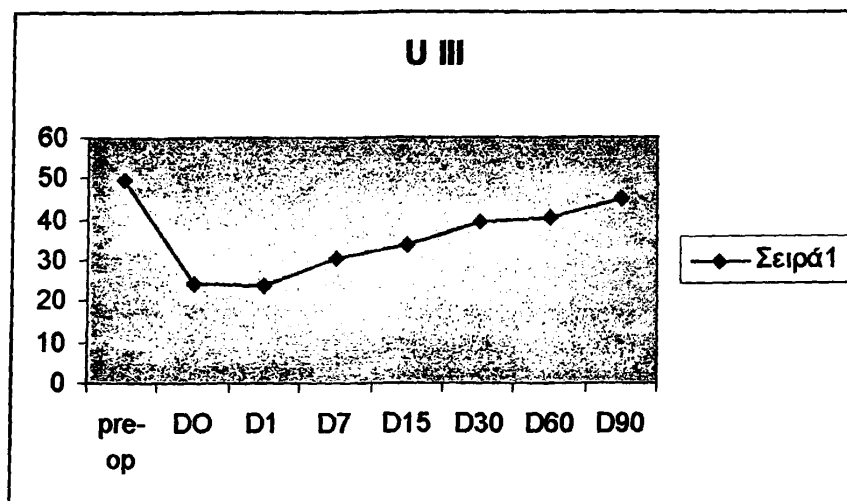
U2	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	50	27,1344	17,5	29,16667	40	39,75	41,25	51,25
SEM	2,121036	2,793129	5,95119	2,793843	2,041241	5,25	1,25	5,153882



Σχήμα 13. Η ταχύτητα κινητικής αγωγής (U) στην ομάδα II. Μέγιστη μείωση την 1^η μεταεγχειρητική ημέρα και εν συνεχεία σταδιακή αποκατάσταση

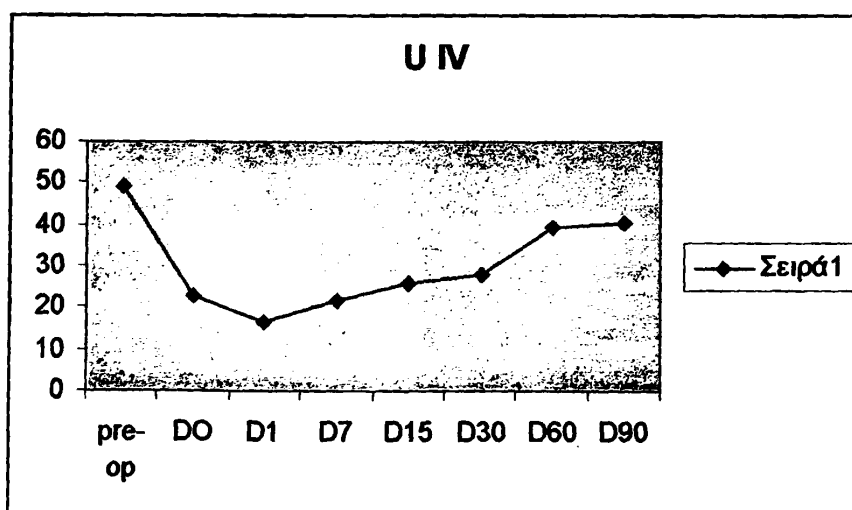


U3	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	49,44444	24,06151	24	30,625	33,58333	39,52083	40,41667	45
SEM	1,016504	1,383373	1,414214	3,23635	6,354542	7,814278	0,416667	5



Σχήμα 14. Η ταχύτητα κινητικής αγωγής (U) στην ομάδα III. Μέγιστη μείωση την 1^η μετεγχειρητική ημέρα και εν συνεχεία σταδιακή αποκατάσταση.

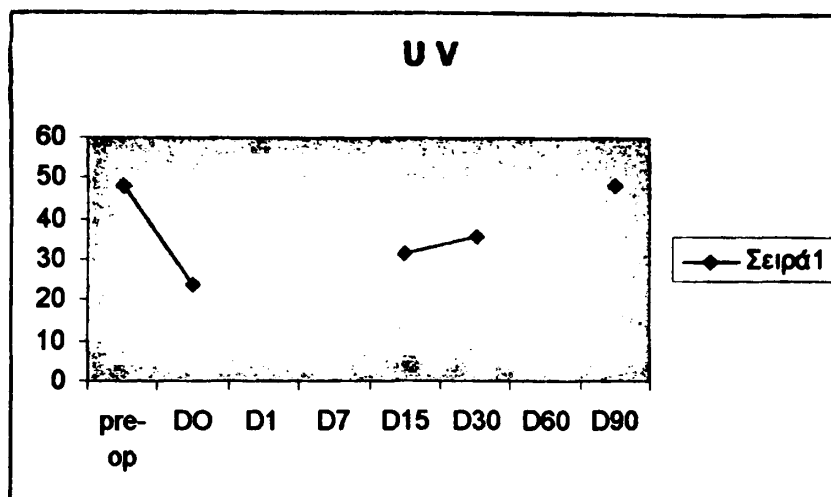
U4	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	48,95833	22,52381	16,5	21,70833	25,625	27,91667	39,16667	40,3125
SEM	0,423406	1,169642	21,70833	6,06919	8,801929	9,703355	0,833334	6,966718



Σχήμα 15. Η ταχύτητα κινητικής αγωγής (U) στην ομάδα IV. Μέγιστη μείωση την 1^η μετεγχειρητική ημέρα και εν συνεχεία σταδιακή αποκατάσταση.



U5	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	48,19444	23,75			31,5	35,91667		48,2197
SEM	1,413296	0,428617			5,678908	2,381934		3,84521

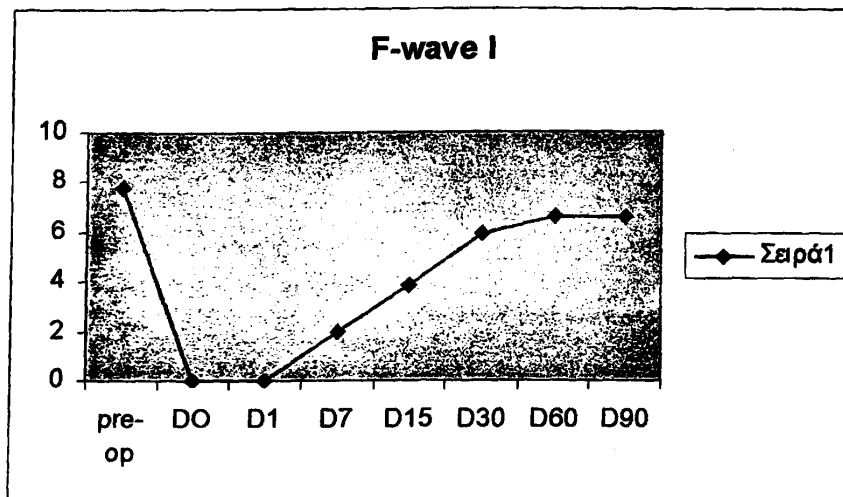


Σχήμα 16. Η ταχύτητα κινητικής αγωγής (U) στην ομάδα V. Μέγιστη μείωση πιθανά συμβαίνει την 1^η μετεγχειρητική ημέρα και εν συνεχεία σταδιακή αποκατάσταση.

KYMA-F

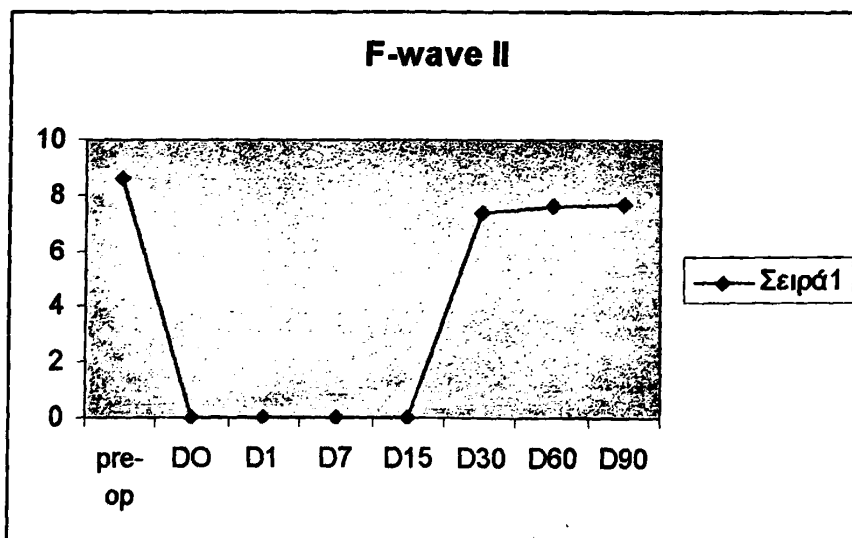
Η τελευταία παράμετρος που υπολογίστηκε κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη ήταν ο λανθάνων χρόνος του κύματος F. Και στις πέντε πειραματικές ομάδες το κύμα F εξαφανίστηκε πλήρως αμέσως μετά τη διαδικασία της επιμήκυνσης. Στην πρώτη και στην τέταρτη πειραματική ομάδα επανεμφανίζεται την 7^η μετεγχειρητική ημέρα (σχήμα 17, 20) ενώ στην τρίτη ομάδα εμφανίζεται την 15^η μετεγχειρητική ημέρα (σχήμα 19). Στη δεύτερη και πέμπτη πειραματική ομάδα η επανεμφάνιση του κύματος F έλαβε χώρα την 30^η μετεγχειρητική ημέρα (σχήμα 18, 21). Οι παρακάτω πίνακες περιέχουν το μέσο όρο \pm SEM του κύματος F (m/sec) σε σχέση με τα προκαθορισμένα χρονικά σημεία και οι γραφικές παραστάσεις δείχνουν ότι παρά την επανεμφάνισή του το κύμα F παρέμεινε σε καθυστέρηση μέχρι το τέλος του πειράματος σε όλες τις ομάδες. ($p < 0.05$)

F1	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	7,804167	0	0	0	2	3,825	5,925	6,5625
SEM	0,171045	0	0	0	2 1,482326437	0,271953	0,289666	0,266145



Σχήμα 17. Η απεικόνιση του κύματος-F στην ομάδα I. Εξαφάνιση αμέσως μετά τη διεγχειρητική διάταση. Επανεμφάνιση την 7^η μετεγχειρητική ημέρα.

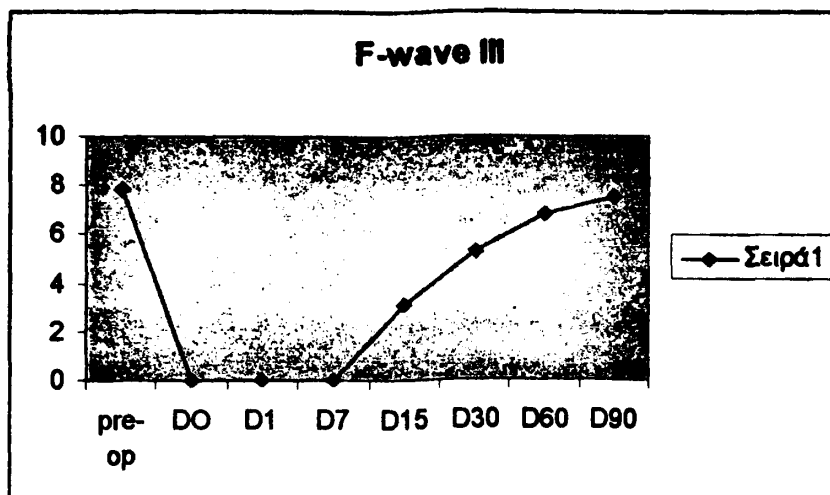
F2	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	8,575	0	0	0	0	0	7,35	7,575
SEM	0,195627	0	0	0	0	0 0,206155	0,110868	0,137689



Σχήμα 18. Η απεικόνιση του κύματος-F στην ομάδα II. Εξαφάνιση αμέσως μετά τη διεγχειρητική διάταση. Επανεμφάνιση την 30^η μετεγχειρητική ημέρα.

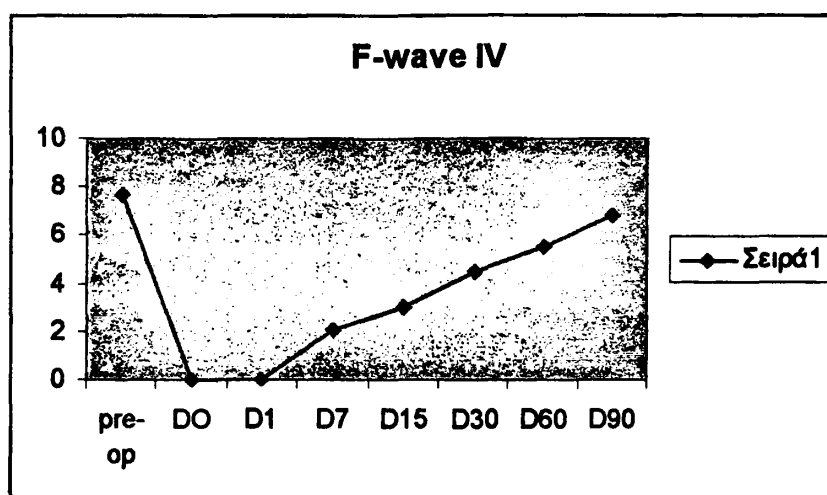


F3	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	7,879167	0	0	0	3,125	5,225	6,825	7,5
SEM	0,275969	0	0	0	0,1830015938	1,745649	0,292617	0,168325



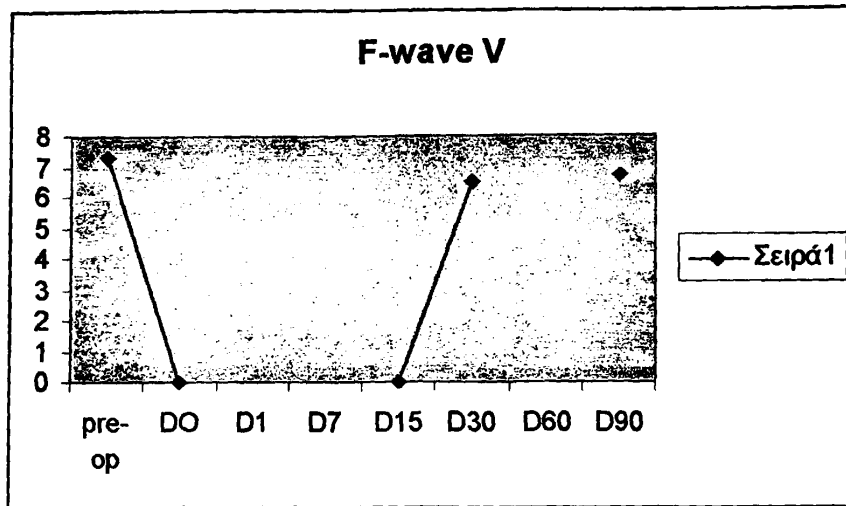
Σχήμα 19. Η απεικόνιση του κύματος-F στην ομάδα III. Εξαφάνιση αμέσως μετά τη διεγχειρητική διάταση. Επανεμφάνιση την 15η μετεγχειρητική ημέρα.

F4	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	7,710417	0	0	2,075	2,975	4,45	5,525	6,8
SEM	0,175077	0	0	1,202341	1,718708333	0,232737	0,485412	0,593015



Σχήμα 20. Η απεικόνιση του κύματος-F στην ομάδα IV. Εξαφάνιση αμέσως μετά τη διεγχειρητική διάταση. Επανεμφάνιση την 7η μετεγχειρητική ημέρα.

F5	pre-op	DO	D1	D7	D15	D30	D60	D90
Mean	7,325	0	0			0	6,475	6,7
SEM	0,129173	0	0			00.3966		0,227303



Σχήμα 21. Η απεικόνιση του κύματος-F στην ομάδα V. Εξαφάνιση αμέσως μετά τη διεγχειρητική διάταση. Επανεμφάνιση την 30η μετεγχειρητική ημέρα.

3.4 Ιστολογική μελέτη

Κατά την ιστολογική μελέτη εξετάστηκαν όλα τα νεύρα της υγιούς περιοχής και συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα, τα οποία είχαν υποστεί τη διαδικασία της επιμήκυνσης. Εξετάστηκαν οι τομές όχι μόνο από την περιοχή της νευρικής επιμήκυνσης αλλά περιφερικά και κεντρικά αυτής. Η μελέτη έγινε τόσο στο σύνολο του πληθυσμού των πειραματόζωων όσο και ξεχωριστά για κάθε πειραματική ομάδα. Σε όλες τις ομάδες υπήρξαν κοινά ευρήματα. Την 1^η μετεγχειρητική ημέρα ήταν εμφανής η κυριαρχία του οιδήματος μεταξύ των νευρικών ινών ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε και έντονη αγγειακή συμφόρηση. Το οίδημα παρέμεινε μέχρι την 30^η ημέρα ενώ μικρού βαθμού αγγειακή συμφόρηση διατηρήθηκε μέχρι την 60^η ημέρα. Περιφερικά της επιμήκυνσης υπήρξε παραμονή της αγγειακής συμφόρησης μέχρι την ολοκλήρωση του πειράματος. Την 15^η μετεγχειρητική ημέρα σε όλες τις ομάδες κυριαρχούσαν οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις και η αποδιοργάνωση του νευρικού ιστού. Η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του νεύρου και η πάχυνση του περινευρίου έγινε εμφανής από την 7^η μετεγχειρητική ημέρα και παρέμεινε μέχρι την 30^η ημέρα. Ο

αριθμός των μαστοκυττάρων άρχισε σταδιακά να αυξάνεται την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και παρέμεινε υψηλός μέχρι και την 60^η. Η αναγεννητική δραστηριότητα ξεκίνησε την 7^η μετεγχειρητική ημέρα και μεταξύ της 30^{ης} και 60^{ης} μετεγχειρητικής ημέρας έλαβε τις μεγαλύτερες διαστάσεις. Η αναλογία των αμύελων προς τις εμμύελες νευρικές ίνες αποκαταστάθηκε την 90^η μετεγχειρητική ημέρα.

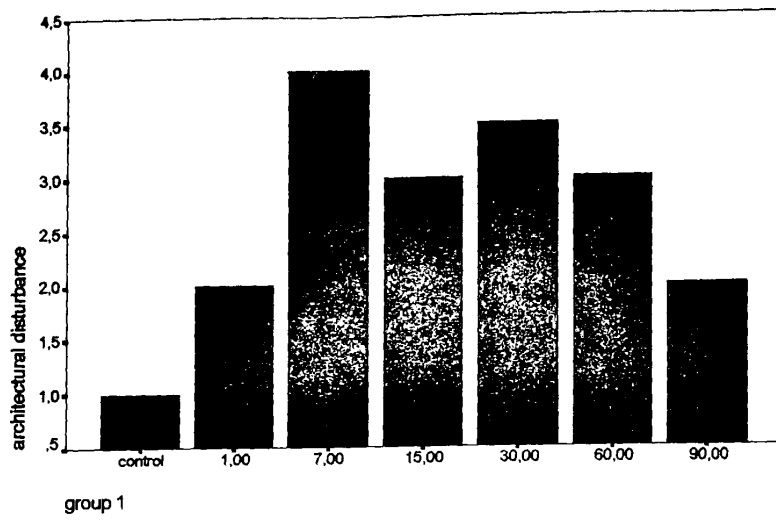
ΟΜΑΔΑ Ι

Την 1^η μετεγχειρητική ημέρα το κυρίαρχο στοιχείο είναι το οίδημα, το οποίο παρατηρείται κυρίως περιφερικά της βλάβης και η αγγειακή συμφόρηση. Ταυτόχρονα όμως διατηρείται η αρχιτεκτονική δομή του νεύρου όπως παρατηρεί κανείς στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η ανοσοϊστοχημική μελέτη αναδεικνύει την ύπαρξη φλεγμονώδους διήθησης κυρίως περιφερικά του νεύρου ενώ το έλυτρο μυελίνης και τα κύτταρα Schwann εμφανίζουν μικρού βαθμού πάχυνση και αποδιοργάνωση αντίστοιχα. Οι νευρικές ίνες διατηρούν τον προσανατολισμό τους (σχήμα 25).

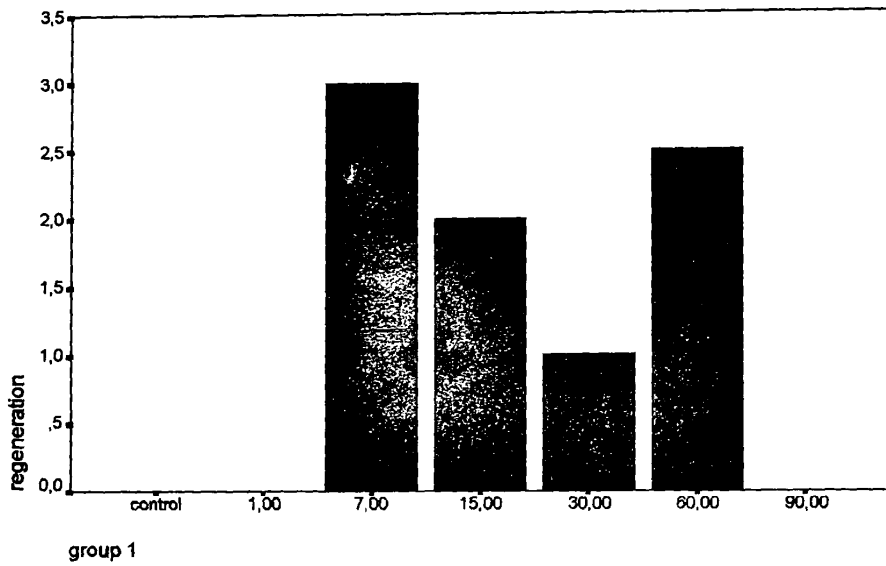
Από την 7^η έως την 15^η μετεγχειρητική ημέρα υπάρχει επίταση των παραπάνω φαινομένων. Διαταράσσεται πλήρως η αρχιτεκτονική δομή και το οίδημα γίνεται καθολικό. Το έλυτρο της μυελίνης παρουσιάζει έντονα εκφυλιστικού τύπου φαινόμενα. Το περινεύριο παχύνετε ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων εμφανίζουν διόγκωση και η εξαγγείωση είναι εμφανής. Ταυτόχρονα παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση με την ύπαρξη μακροφάγων και γιγαντοκυττάρων που περιέχουν απομεινάρια μυελίνης. Οι νευρικές ίνες εμφανίζουν αποδιοργάνωση

Την 30^η μετεγχειρητική ημέρα τα εκφυλιστικά φαινόμενα παραμένουν ενώ ταυτόχρονα αρχίζει η αναγέννηση κυρίως στην περιφέρεια (σχήμα 23, 24). Το οίδημα υποχωρεί ενώ υπάρχει και σημαντικού βαθμού ίνωση. Από την 60^η έως την 90^η ημέρα κυριαρχούν έντονα αναγεννητικά φαινόμενα. Η αρχιτεκτονική του νεύρου αποκαθίσταται σχεδόν πλήρως (σχήμα 22), παρατηρούνται μικρού βαθμού εκφυλιστικά φαινόμενα και το έλυτρο της μυελίνης είναι φυσιολογικό (σχήμα 26).

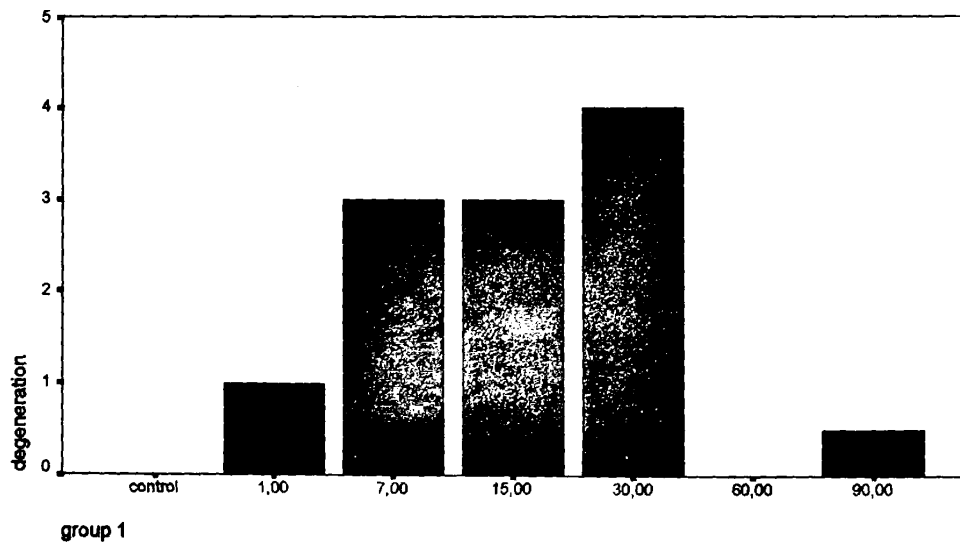




Σχήμα 22. Η διακύμανση της αρχιτεκτονικής διαταραχής στην ομάδα I ($p=0.0011$)

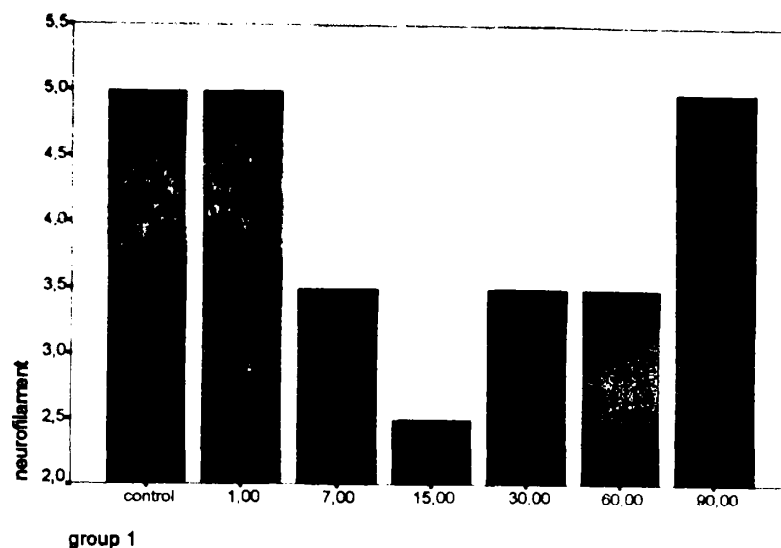


Σχήμα 23 . Ο ρυθμός της αναγέννησης στην ομάδα I ($p=0.0020$)

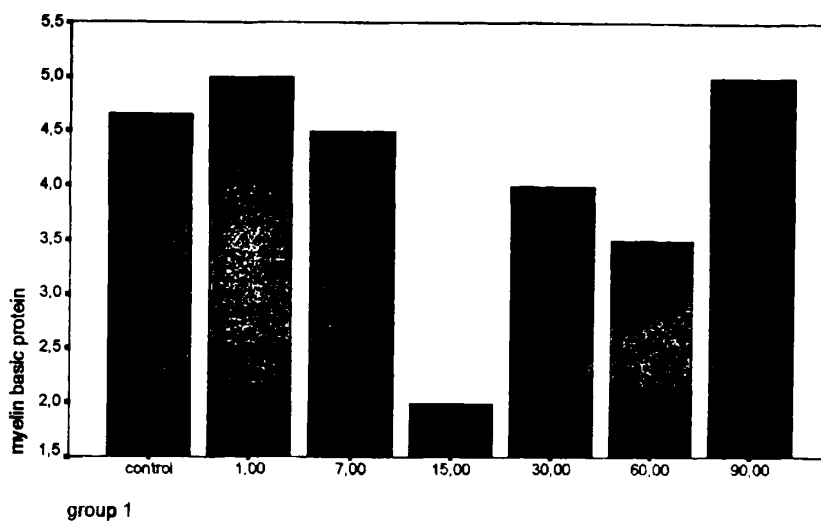


Σχήμα 24 . Ο ρυθμός της εκφύλισης στην ομάδα I ($p=0.0009$)





Σχήμα 25 . Ανοσοϊστοχημική ανάλυση NF. Ο ρυθμός αποδιοργάνωσης των νευρικών ινιδίων στην ομάδα I ($p=0.0016$)



Σχήμα 26. Ανοσοϊστοχημική μελέτη με MBP. Έκφραση του ελύτρου μυελίνης στην ομάδα I ($p=0.0398$)

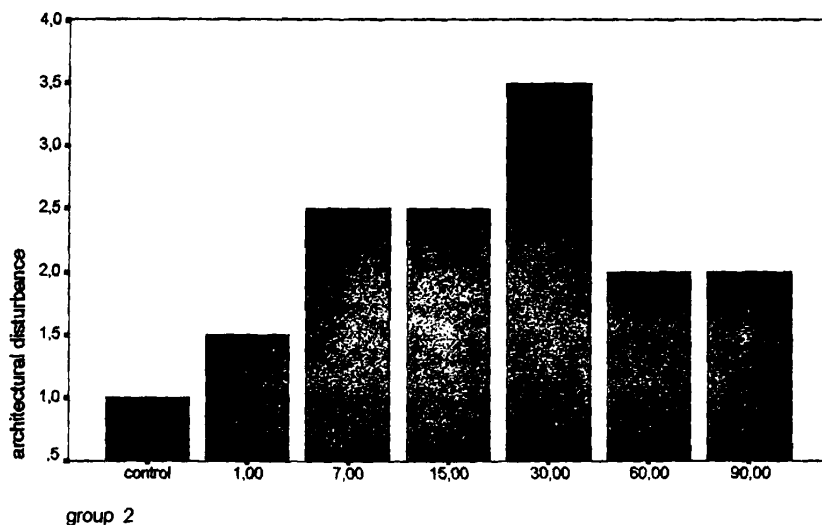
ΟΜΑΔΑ II

Την 1^η μετεγχειρητική ημέρα το κυρίαρχο στοιχείο είναι το οίδημα, το οποίο παρατηρείται κυρίως περιφερικά της βλάβης και η αγγειακή συμφόρηση. Ταυτόχρονα όμως διατηρείται η αρχιτεκτονική δομή του νεύρου όπως παρατηρεί κανείς στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η ανοσοϊστοχημική μελέτη αναδεικνύει την ύπαρξη μικρού βαθμού φλεγμονώδους διήθησης κυρίως περιφερικά του νεύρου ενώ

το έλυτρο μυελίνης και τα κύτταρα Schwann αρχίζουν να παχύνονται (σχήμα 31).

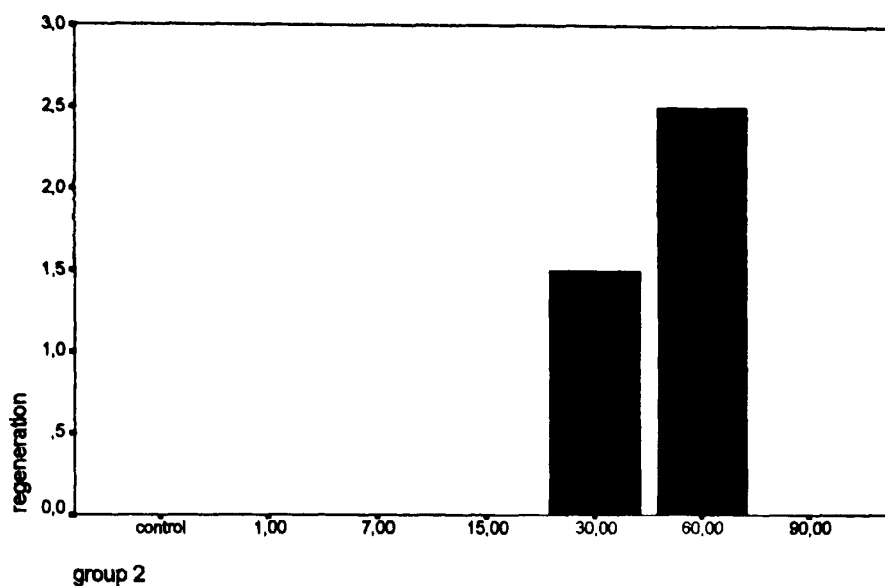
Από την 7^η έως την 15^η μετεγχειρητική ημέρα υπάρχει επίταση των παραπάνω φαινομένων. Διαταράσσεται σταδιακά η αρχιτεκτονική δομή και το οίδημα γίνεται καθολικό. Το έλυτρο της μυελίνης παρουσιάζει έντονα εκφυλιστικού τύπου φαινόμενα κυρίως την 15^η ημέρα με αποδιοργάνωση των κυττάρων Schwann (σχήμα 29). Οι νευρικές ίνες κατά θέσεις χάνουν την φυσιολογική τους διάταξη (σχήμα 30). Το περινεύριο παχύνετε ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων εμφανίζουν διόγκωση και η εξαγγείωση είναι εμφανής. Ταυτόχρονα παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση με την ύπαρξη μακροφάγων και γιγαντοκυττάρων που περιέχουν απομεινάρια μυελίνης.

Την 30^η μετεγχειρητική ημέρα τα εκφυλιστικά φαινόμενα αρχίζουν και υποχωρούν ενώ παρατηρείται αναγέννηση κυρίως στην περιφέρεια. Το οίδημα υποχωρεί και εντοπίζεται κυρίως περιφερικά. Από την 30^η έως την 60^η ημέρα κυριαρχούν έντονα αναγεννητικά φαινόμενα (σχήμα 28). Την 60^η ημέρα παρατηρείται κυρίως μια αύξηση του συνδετικού ιστού γύρω από το περινεύριο. Η αρχιτεκτονική δομή του νεύρου αποκαθίσταται σχεδόν πλήρως (σχήμα 27), το έλυτρο της μυελίνης και οι νευρικές ίνες αποκτούν φυσιολογική δομή. Η μόνη διαφορά με το φυσιολογικό νεύρο ελέγχου είναι η παραμονή μικρού βαθμού ουλώδους ιστού γύρω από το περινεύριο.

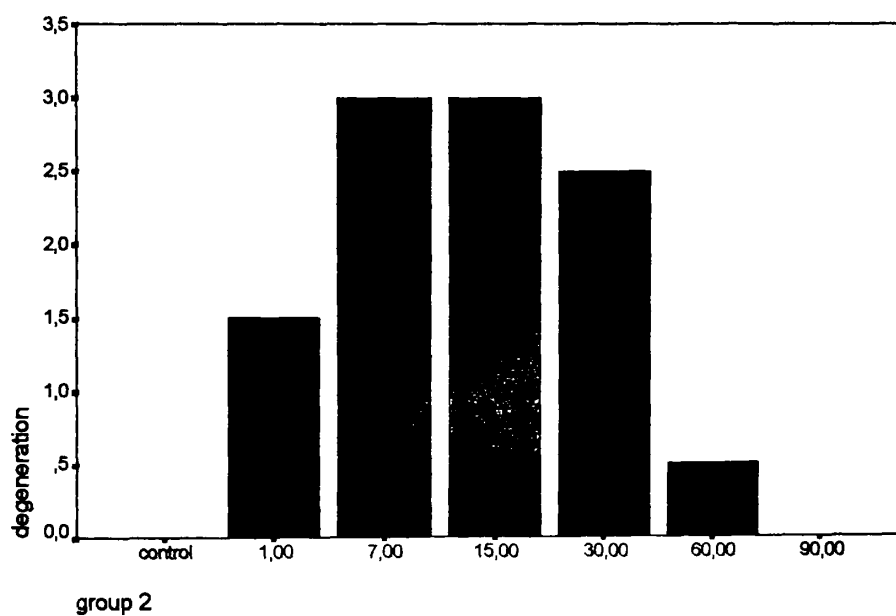


Σχήμα 27. Ο ρυθμός της αρχιτεκτονικής διαταραχής του νεύρου στην ομάδα II
($p=0.0046$)

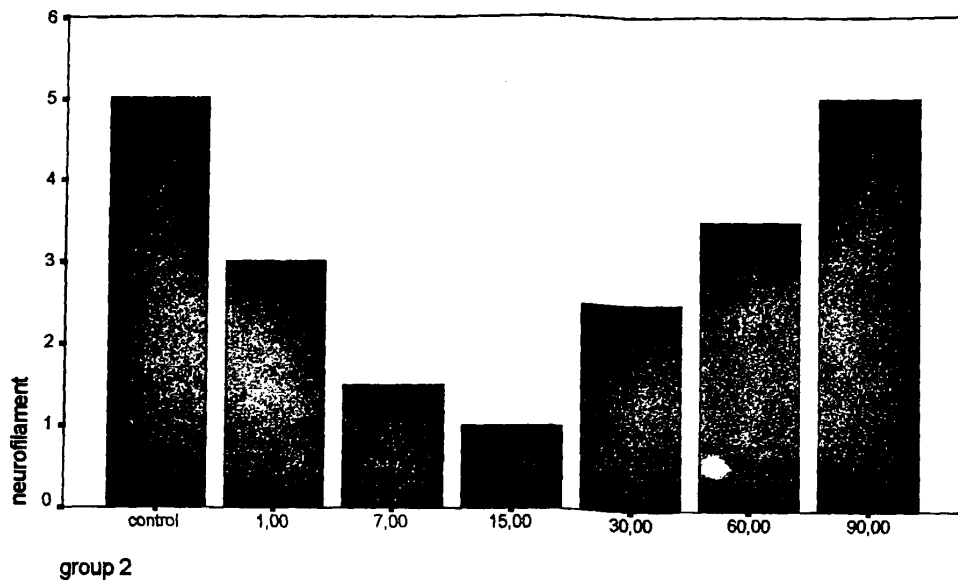




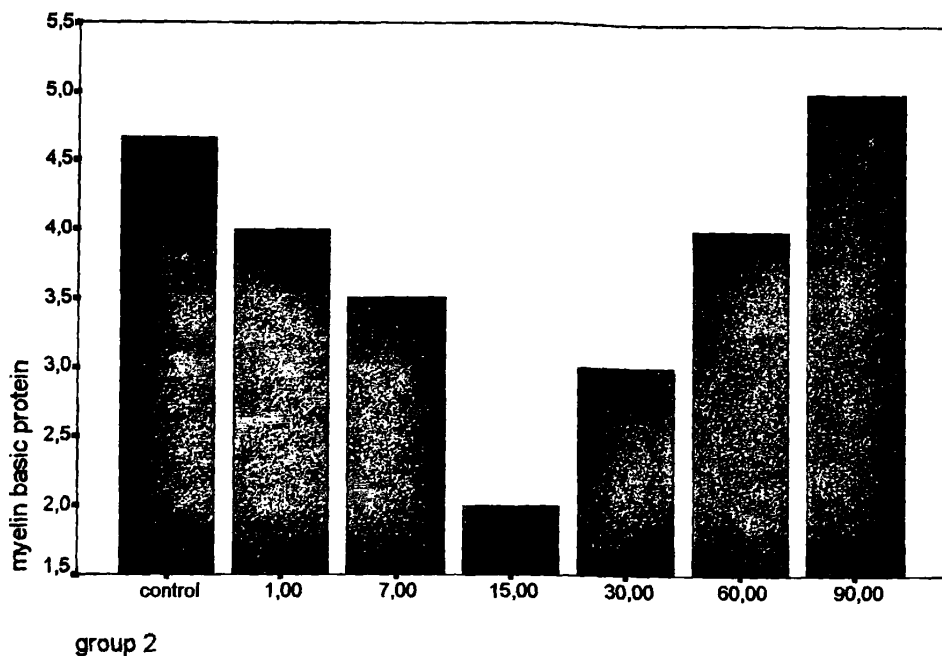
Σχήμα 28. Ο ρυθμός της αναγέννησης στην ομάδα II ($p=0.0008$)



Σχήμα 29. Ο ρυθμός της εκφύλισης στην ομάδα II ($p=0.0017$)



Σχήμα 30. Ανοσοϊστοχημική ανάλυση NF. Ο ρυθμός αποδιοργάνωσης των νευρικών ινιδίων στην ομάδα II ($p=0.0020$)



Σχήμα 31. Ανοσοϊστοχημική μελέτη με MBP. Έκφραση του ελύτρου μυελίνης στην ομάδα II ($p=0.0374$)

ΟΜΑΔΑ III

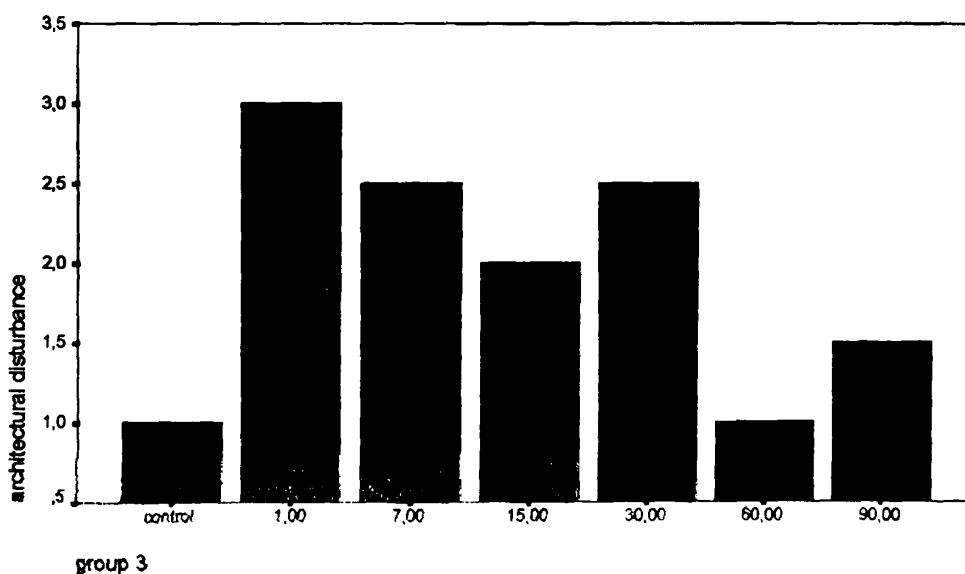
Την 1^η μετεγχειρητική ημέρα το κυρίαρχο στοιχείο είναι το οίδημα, το οποίο



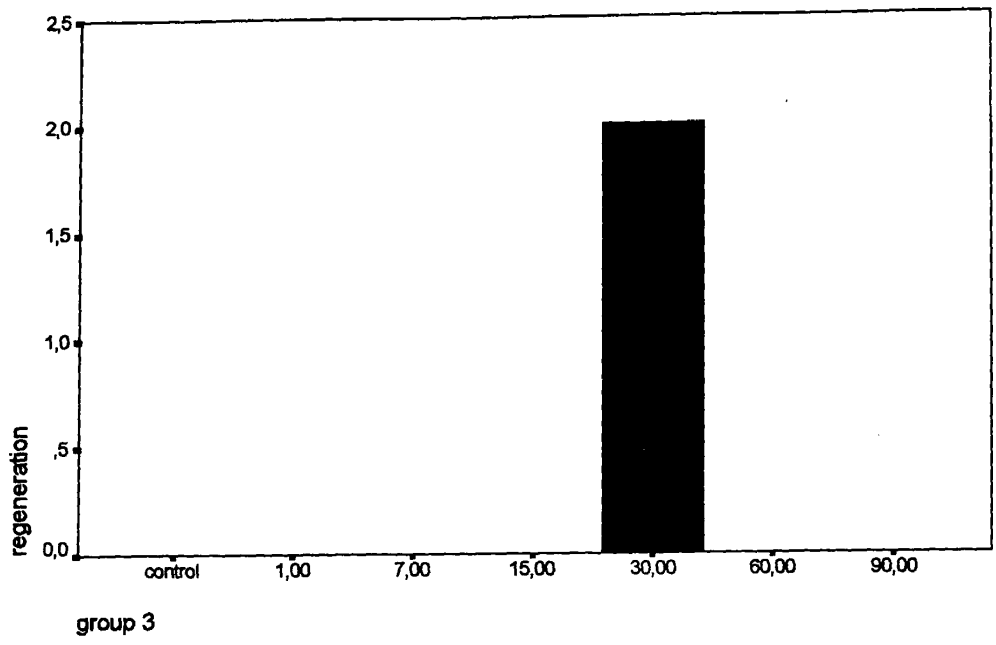
σε αντίθεση με τις δύο προηγούμενες ομάδες είναι εξαρχής καθολικό, και η αγγειακή συμφόρηση. Ταυτόχρονα όμως διαταράσσεται και η αρχιτεκτονική δομή του νεύρου (σχήμα 32). Η ανοσοϊστοχημική μελέτη αναδεικνύει την ύπαρξη φλεγμονώδους διήθησης κυρίως περιφερικά του νεύρου ενώ το έλυτρο μυελίνης και τα κύτταρα Schwann εμφανίζουν μικρού βαθμού πάχυνση και αποδιοργάνωση αντίστοιχα.

Από την 7^η έως την 15^η μετεγχειρητική ημέρα τα παραπάνω φαινόμενα γίνονται πιο έντονα. Διαταράσσεται πλήρως η αρχιτεκτονική δομή και αυξάνεται υπερβολικά το οίδημα. Το έλυτρο της μυελίνης παρουσιάζει έντονα εκφυλιστικού τύπου φαινόμενα (σχήμα 36). Το περινεύριο παχύνετε ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων εμφανίζουν διόγκωση και η εξαγγείωση είναι εμφανής. Ταυτόχρονα παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση με την ύπαρξη μακροφάγων και γιγαντοκυττάρων που περιέχουν απομεινάρια μυελίνης, η οποία κατά θέσεις είναι κατακερματισμένη.

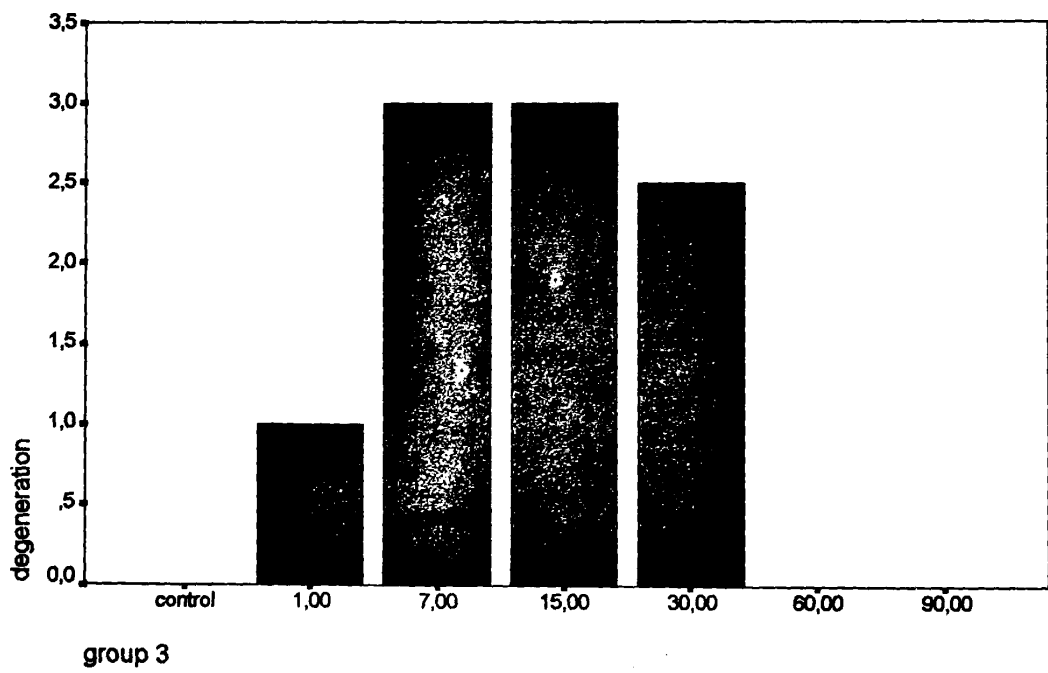
Την 30^η μετεγχειρητική ημέρα τα εκφυλιστικά φαινόμενα αρχίζουν και υποχωρούν (σχήμα 34) ενώ παρατηρείται μεγάλου βαθμού αναγέννηση κυρίως στην περιφέρεια (σχήμα 33). Το οίδημα υποχωρεί ενώ υπάρχει και σημαντικού βαθμού ίνωση. Από την 60^η έως την 90^η ημέρα κυριαρχούν έντονα αναγεννητικά φαινόμενα. Η αρχιτεκτονική του νεύρου αποκαθίσταται σχεδόν πλήρως και η σύγκρισή του με το νεύρο ελέγχου κάνει σχεδόν αδύνατο το διαχωρισμό του (σχήμα 35).



Σχήμα 32. Ο ρυθμός αρχιτεκτονικής διαταραχής στην ομάδα III ($p=0.0018$)

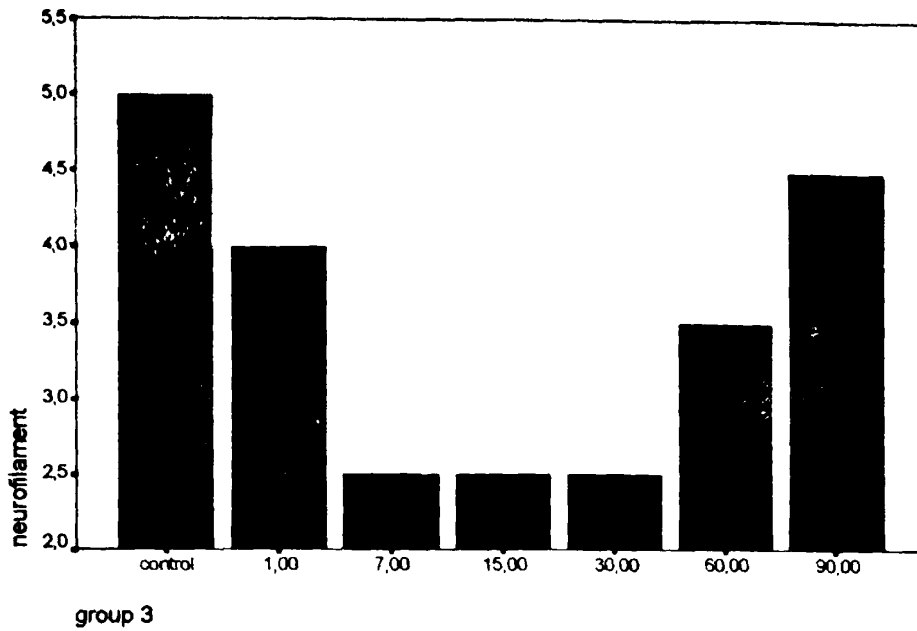


Σχήμα 33. Ο ρυθμός αναγέννησης στην ομάδα III ($p=0.0007$)

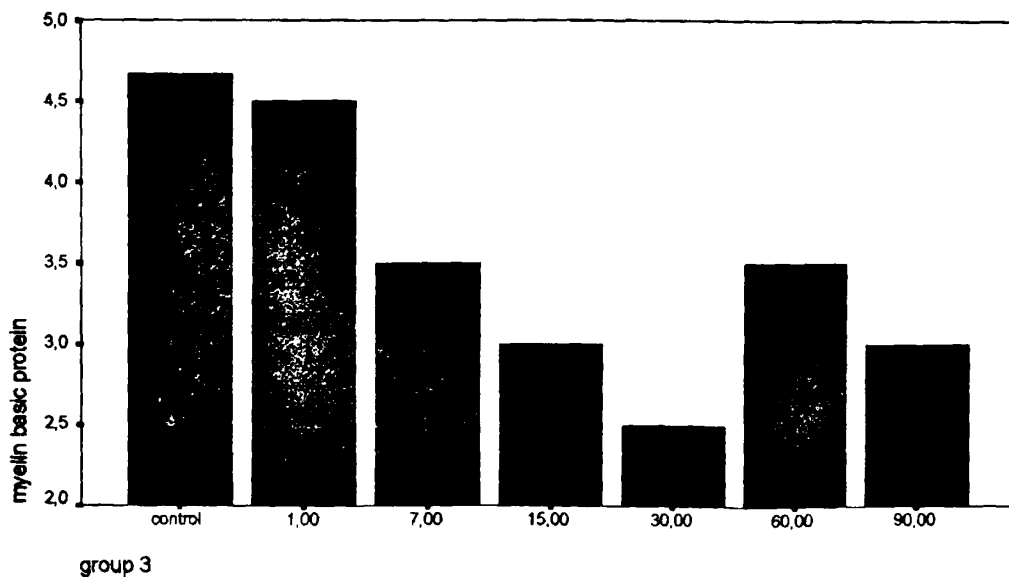


Σχήμα 34. Ο ρυθμός εκφύλισης στην ομάδα III ($p=0.0008$)





Σχήμα 35. Ανοσοϊστοχημική ανάλυση NF. Ο ρυθμός αποδιοργάνωσης των νευρικών ινιδίων στην ομάδα III ($p=0.0019$)



Σχήμα 36. Ανοσοϊστοχημική μελέτη με MBP. Έκφραση του ελύτρου μυελίνης στην ομάδα III ($p=0.0152$)

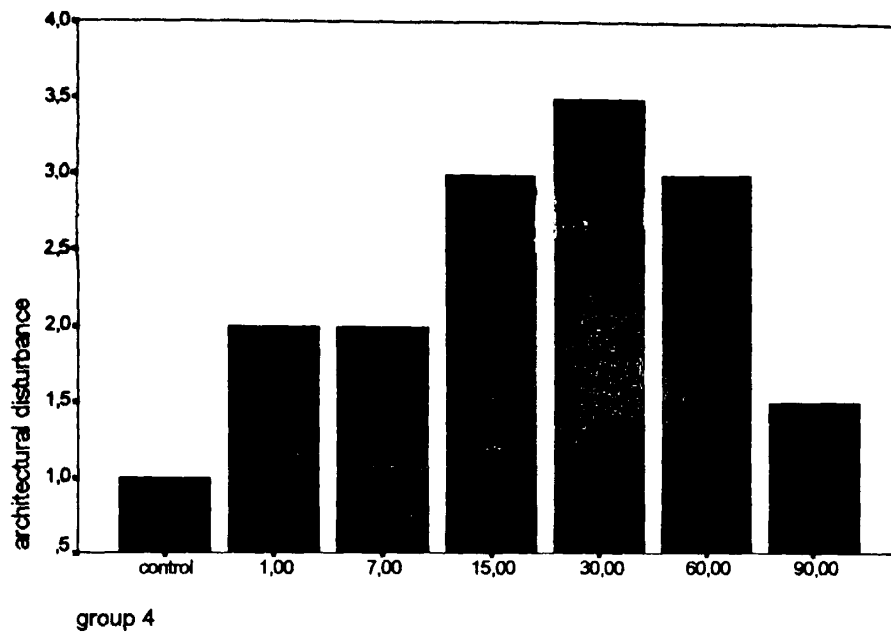
ΟΜΑΔΑ IV

Την 1^η μετεγχειρητική ημέρα το κυρίαρχο στοιχείο είναι το οίδημα, το οποίο είναι μικρού βαθμού και εντοπίζεται κυρίως περιφερικά και η αγγειακή συμφόρηση, η οποία ξεκινά από την περιφέρεια. Ταυτόχρονα όμως διατηρείται η αρχιτεκτονική δομή του νεύρου όπως παρατηρεί κανείς στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η ανοσοϊστοχημική μελέτη αναδεικνύει την ύπαρξη φλεγμονώδους διήθησης κυρίως εστιακά ενώ το έλυτρο μυελίνης και τα κύτταρα Schwann εμφανίζουν πάχυνση και μικρού βαθμού αποδιοργάνωση αντίστοιχα. Οι νευρικές ίνες διατηρούν τον προσανατολισμό τους (σχήμα 40).

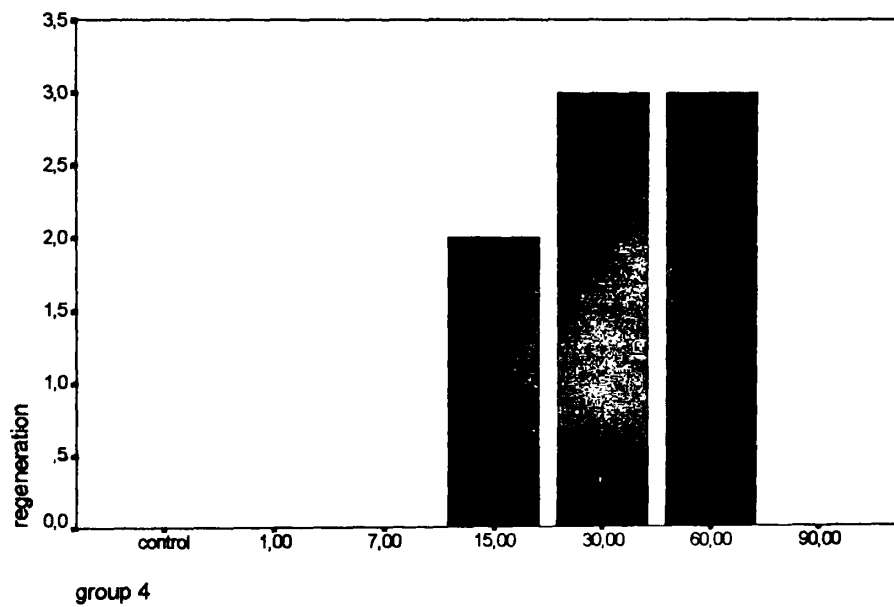
Από την 7^η έως την 15^η μετεγχειρητική ημέρα τα παραπάνω φαινόμενα γίνονται πιο έντονα. Διαταράσσεται πλήρως η αρχιτεκτονική δομή και αυξάνεται υπερβολικά το οίδημα. Το έλυτρο της μυελίνης παρουσιάζει έντονα εκφυλιστικού τύπου φαινόμενα (σχήμα 41). Το περινεύριο παχύνετε ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων εμφανίζουν διόγκωση. Η εξαγγείωση είναι εμφανής καθώς και η αύξηση του αριθμού των τριχοειδών αγγείων. Ταυτόχρονα παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση με την ύπαρξη μακροφάγων και γιγαντοκυττάρων που περιέχουν απομεινάρια μυελίνης, η οποία κατά θέσεις είναι κατακερματισμένη, καθώς και η ύπαρξη ουλώδους ιστού (σχήμα 39).

Την 30^η μετεγχειρητική ημέρα τα εκφυλιστικά φαινόμενα αρχίζουν και υποχωρούν ενώ παρατηρείται αναγεννητική δραστηριότητα κυρίως στην περιφέρεια. Το οίδημα υποχωρεί ενώ υπάρχει και σημαντικού βαθμού ίνωση (σχήμα 37). Από την 60^η έως την 90^η ημέρα κυριαρχούν έντονα αναγεννητικά φαινόμενα από την περιφέρεια μέχρι το κέντρο του νεύρου (σχήμα 38). Η αρχιτεκτονική του νεύρου αποκαθίσταται σχεδόν πλήρως και η σύγκρισή του με το νεύρο ελέγχου κάνει σχεδόν αδύνατο το διαχωρισμό.

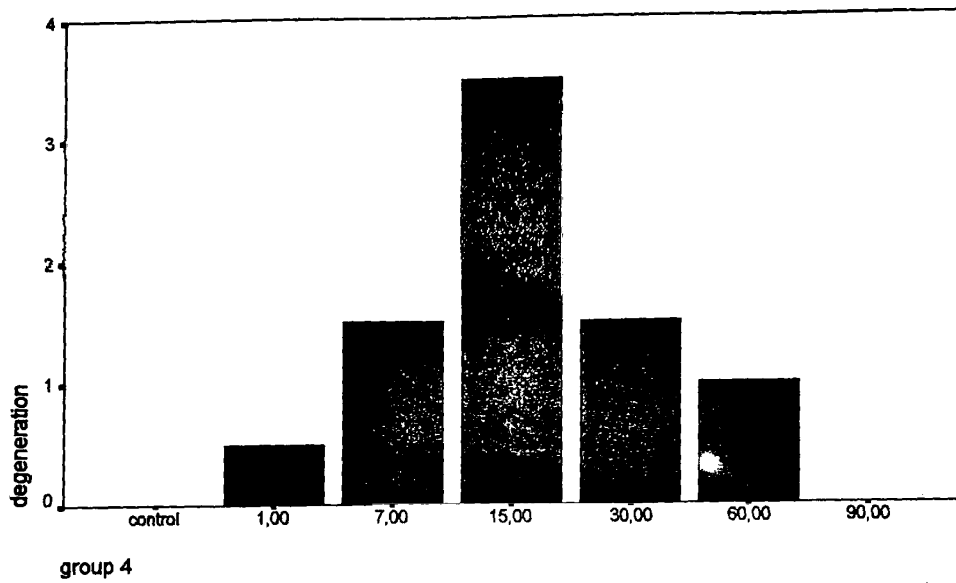




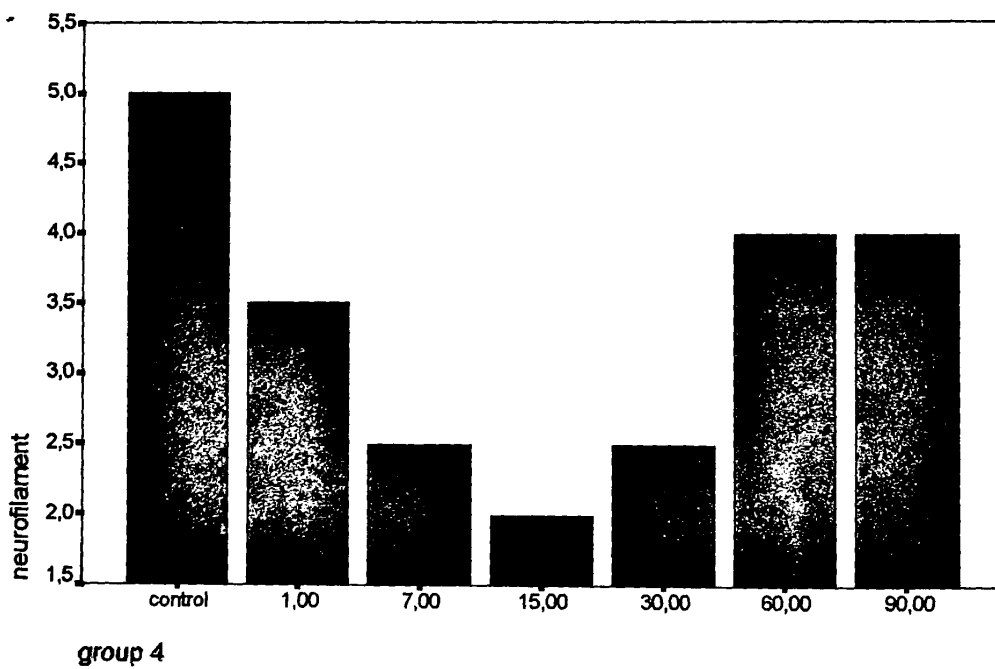
Σχήμα 37. Ο ρυθμός αρχιτεκτονικής διαταραχής στην ομάδα IV ($p=0.0017$)



Σχήμα 38. Ο ρυθμός αναγέννησης στην ομάδα IV ($p=0.0012$)

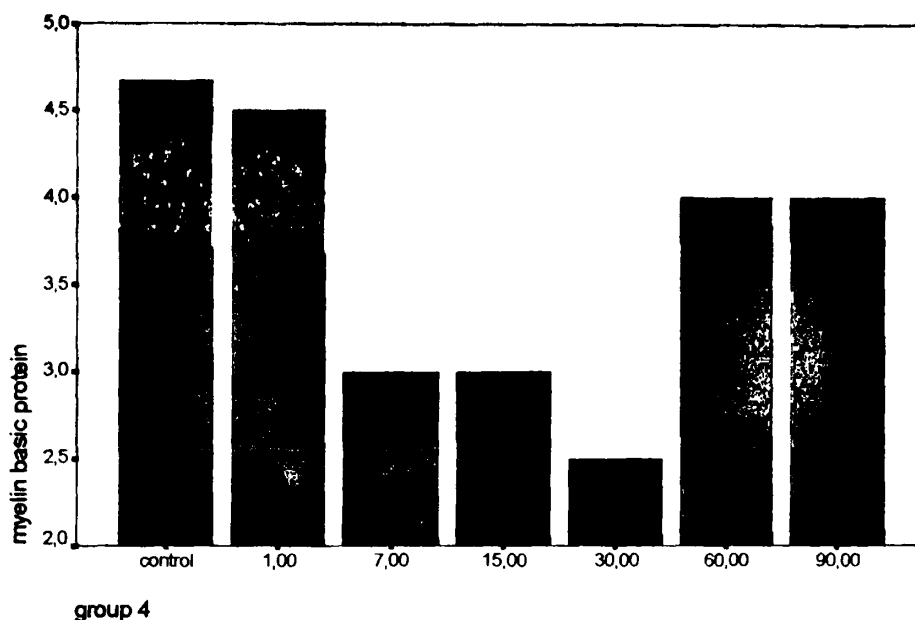


Σχήμα 39. Ο ρυθμός εκφύλισης στην ομάδα IV ($p=0.0015$)



Σχήμα 40. Ανοσοϊστοχημική ανάλυση NF. Ο ρυθμός αποδιοργάνωσης των νευρικών ινιδίων στην ομάδα IV ($p=0.0011$)





Σχήμα 41. Ανοσοϊστοχημική μελέτη με MBP. Έκφραση του ελύτρου μυελίνης στην ομάδα IV ($p=0.0336$)

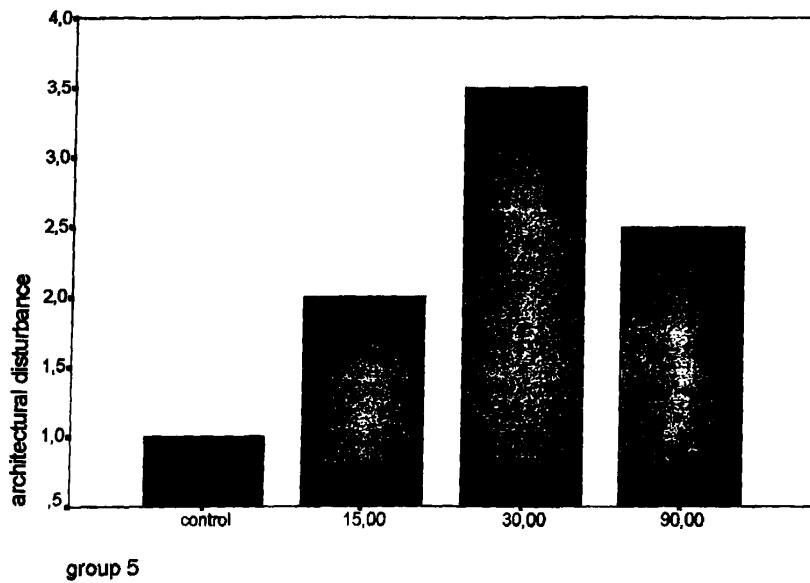
ΟΜΑΔΑ V

Η τελευταία ομάδα ελέγχθηκε από την 15^η ημέρα και μετά γιατί παρατηρήθηκε από τις πιλοτικές προσπάθειες ότι η νευρική βλάβη δεν αποκαθίσταται πλήρως και κλινικά είχαμε πολλές φορές εξελκυσμό του νεύρου.

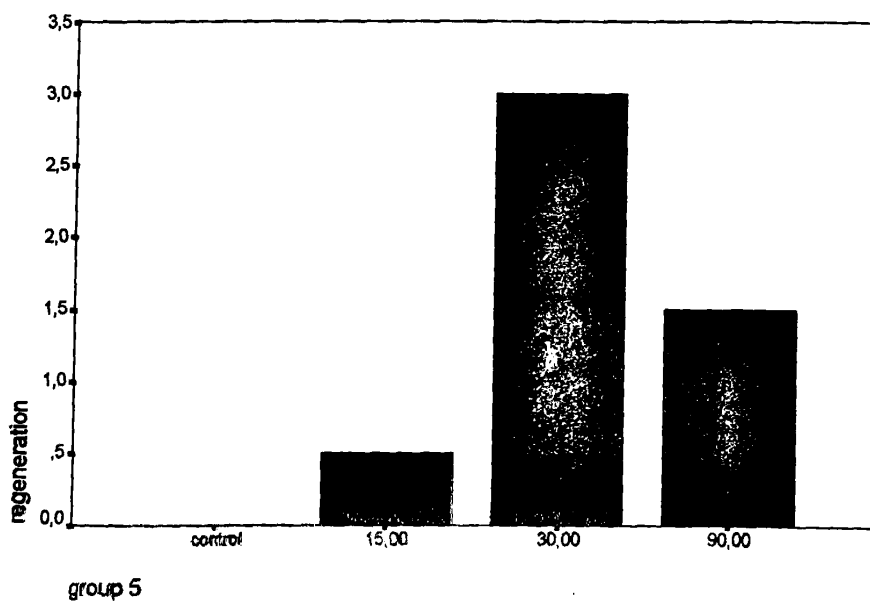
Την 15^η μετεγχειρητική ημέρα διαταράσσεται πλήρως η αρχιτεκτονική δομή και αυξάνεται υπερβολικά το οίδημα, το οποίο είναι καθολικό. Το έλυτρο της μυελίνης παρουσιάζει έντονα εκφυλιστικού τύπου φαινόμενα (σχήμα 44). Το περινεύριο παχύνετε ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων εμφανίζουν διόγκωση. Η εξαγγείωση είναι εμφανής καθώς και η αύξηση του αριθμού των τριχοειδών αγγείων. Ταυτόχρονα παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση με την ύπαρξη μακροφάγων και γιγαντοκυττάρων που περιέχουν απομεινάρια μυελίνης, η οποία κατά θέσεις είναι κατακερματισμένη, καθώς και η ύπαρξη ουλώδους ιστού.

Την 30^η μετεγχειρητική ημέρα τα εκφυλιστικά φαινόμενα αρχίζουν και υποχωρούν ενώ παρατηρείται έντονη αναγεννητική δραστηριότητα κυρίως στην περιφέρεια (σχήμα 43). Το οίδημα υποχωρεί σημαντικά και είναι πιο εμφανές στην περιφέρεια ενώ υπάρχει και σημαντικού βαθμού ίνωση (σχήμα 42). Είναι έντονη η επικράτηση των αμύελων νευρικών ινών. Την 90^η ημέρα κυριαρχούν έντονα

αναγεννητικά φαινόμενα από την περιφέρεια μέχρι το κέντρο του νεύρου. Η αρχιτεκτονική του νεύρου δεν έχει αποκατασταθεί πλήρως (σχήμα 45). Εξακολουθεί η παραμονή του οιδήματος κυρίως περιφερικά ενώ η εκφύλιση του ελύτρου μυελίνης και των κυττάρων Schwann κατά θέσεις είναι εμφανής (σχήμα 46).

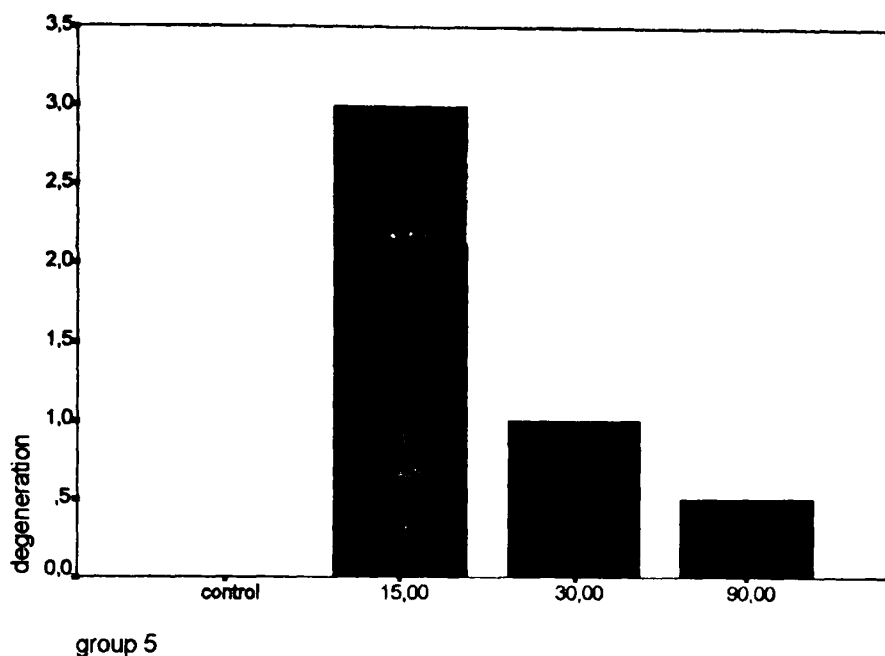


Σχήμα 42. Ο ρυθμός αρχιτεκτονικής διαταραχής στην ομάδα V ($p=0.0008$)

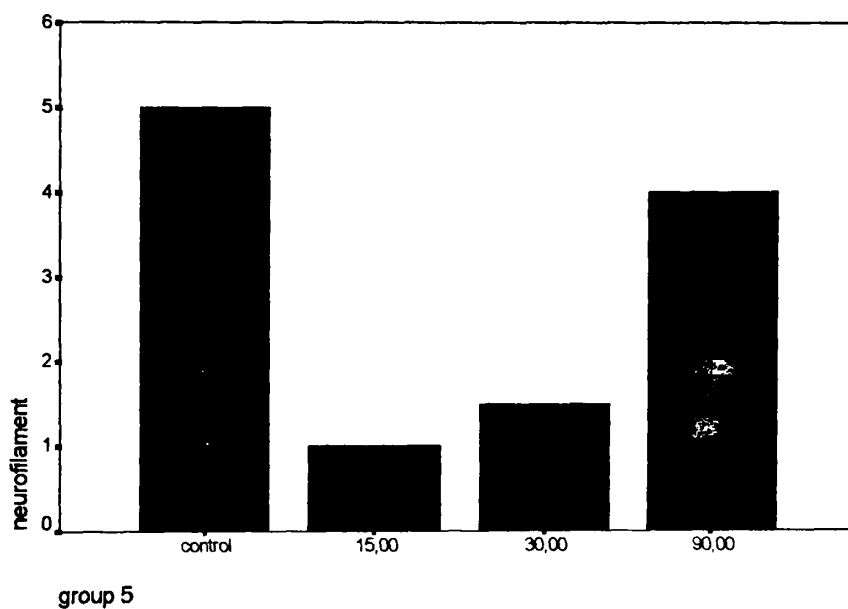


Σχήμα 43. Ο ρυθμός αναγέννησης στην ομάδα V ($p=0.0047$)

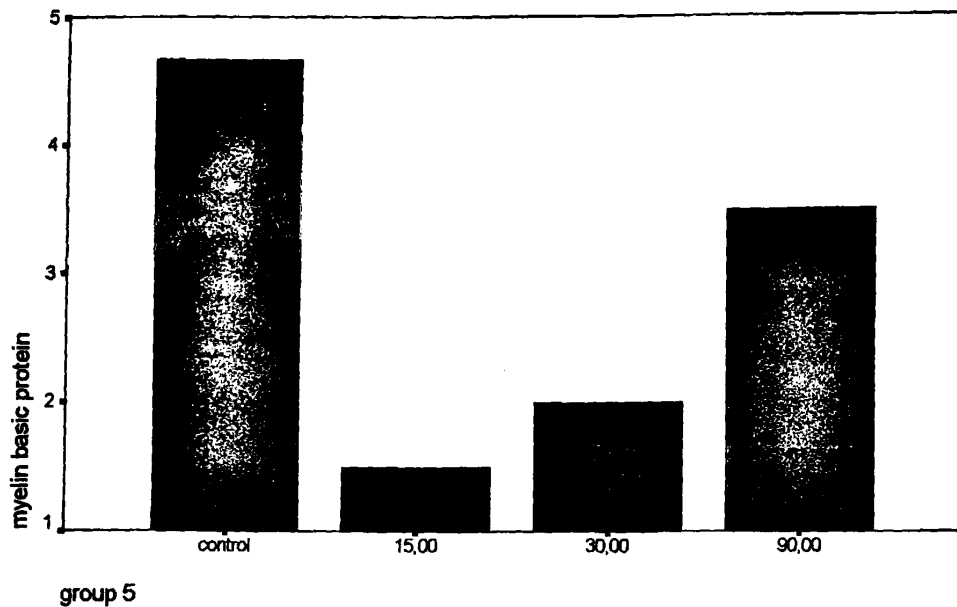




Σχήμα 44. Ο ρυθμός εκφύλισης στην ομάδα V ($p=0.0012$)



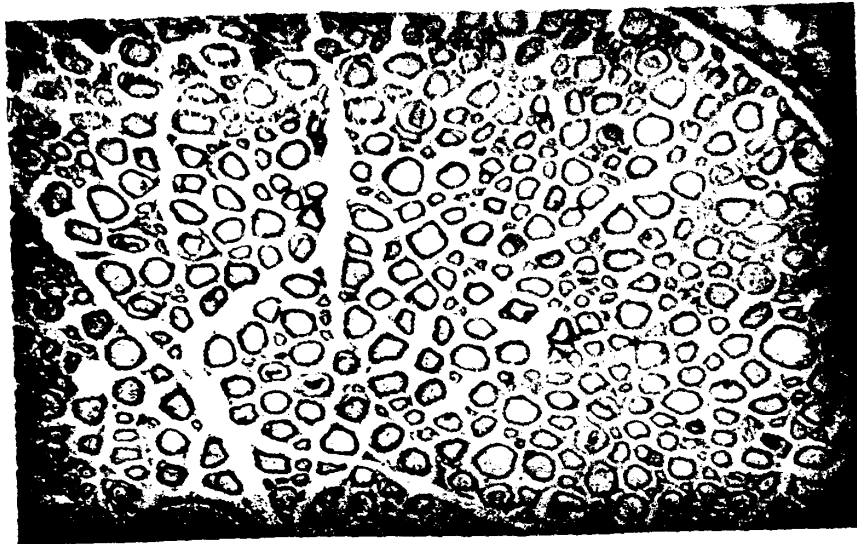
Σχήμα 45. Ανοσοϊστοχημική ανάλυση NF. Ο ρυθμός αποδιοργάνωσης των νευρικών ινιδίων στην ομάδα V ($p=0.0012$)



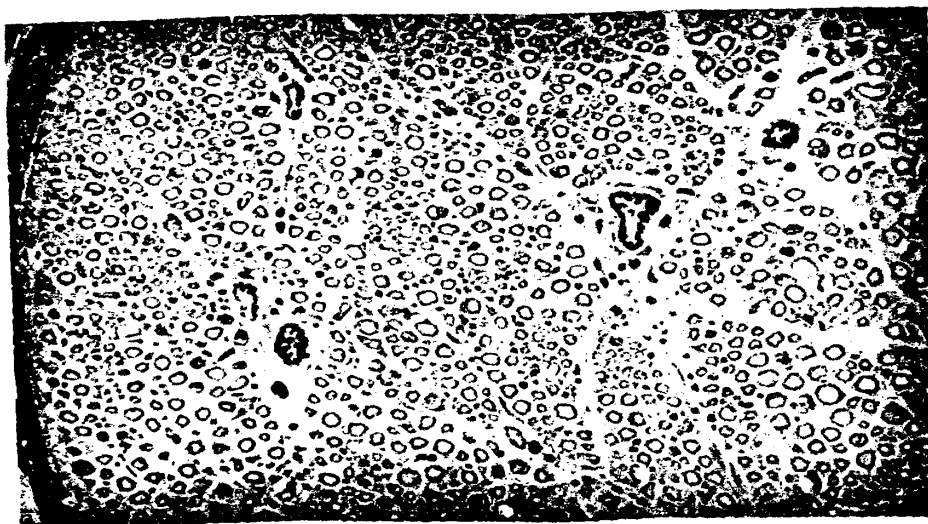
Σχήμα 46. Ανοσοϊστοχημική μελέτη με MBP. Έκφραση του ελύτρου μυελίνης στην ομάδα V ($p=0.0071$)

Στις εικόνες που ακολουθούν φαίνεται αρχικά αδρά η πορεία της βλάβης μέχρι την πλήρη αποκατάσταση από τη μελέτη με την τολουϊδίνη-μπλε (εικόνα 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22). Με τη βοήθεια της χρώσης Masson εκτιμήθηκε η ίνωση (εικόνα 23, 24, 25, 26). Ακολουθεί η απεικόνιση της νευρικής βλάβης και αναγέννησης με την ανοσοϊστοχημική μελέτη τόσο όσον αφορά το έλυτρο της μυελίνης όσο και τη λειτουργία των νευραξόνων (εικόνα 27, 28, 29, 30, 31). Τέλος απεικονίζονται τομές που μελετήθηκαν με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο στις διάφορες μετεγχειρητικές ημέρες μέχρι το τέλος του πειράματος (εικόνα 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

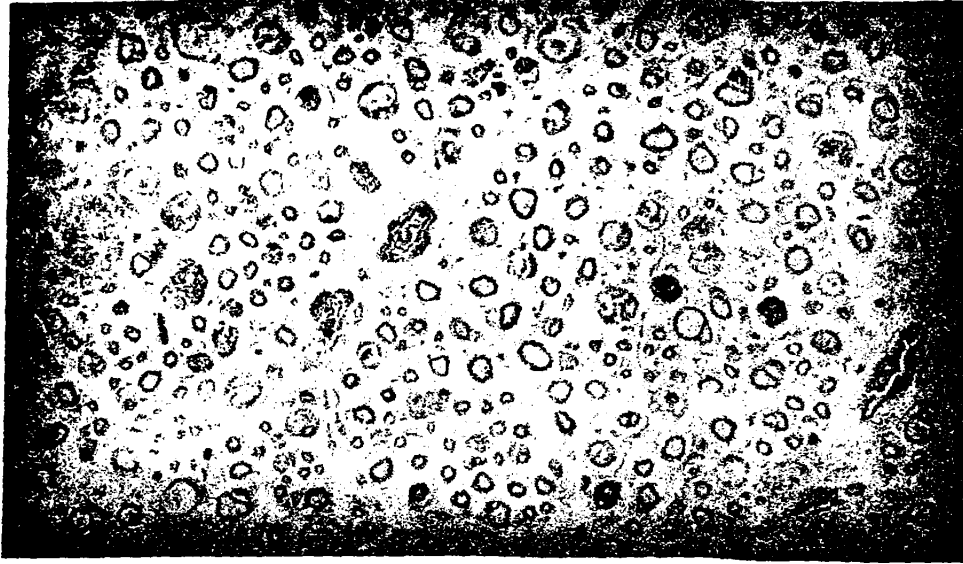
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ



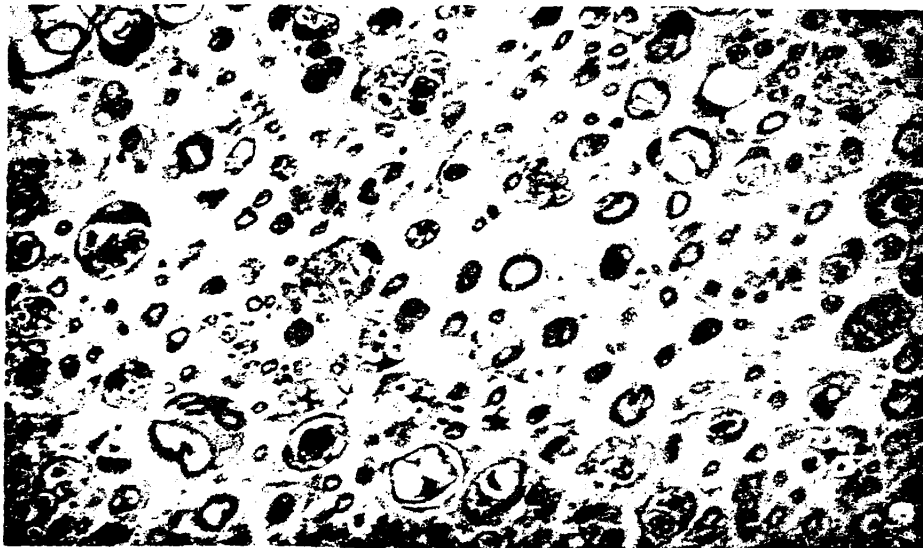
Εικόνα 15. Έκφραση με την τολουιδίνη-μπλε της φυσιολογικής απεικόνισης του νεύρου (X 400).



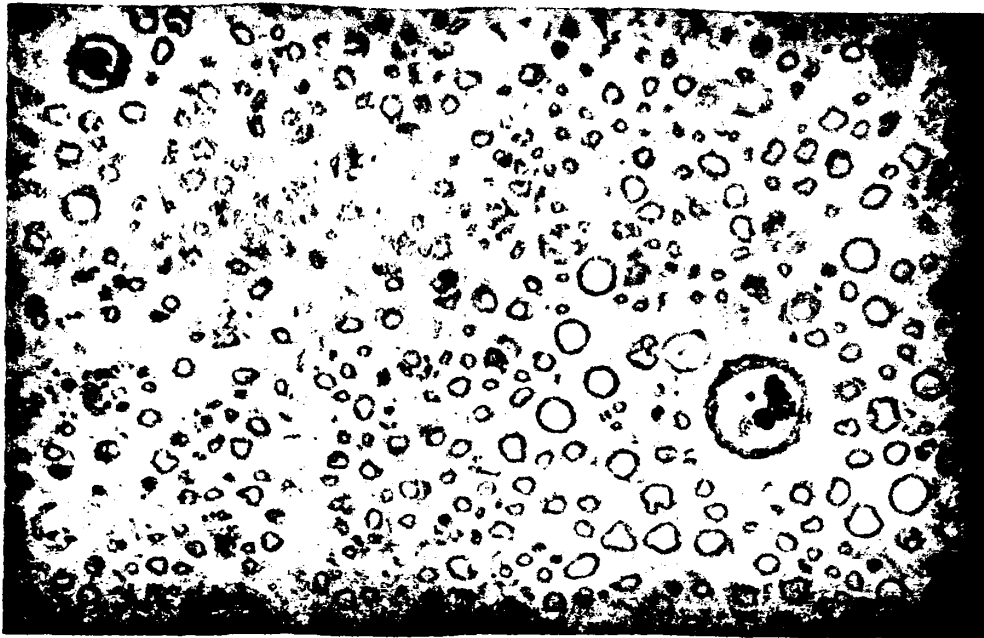
Εικόνα 16. Την 1^η μετεγχειρητική ημέρα είναι χαρακτηριστική η αγγειακή συμφόρηση ενώ η αρχιτεκτονική δομή του νεύρου διατηρείται (τολουιδίνη-μπλε X 200).



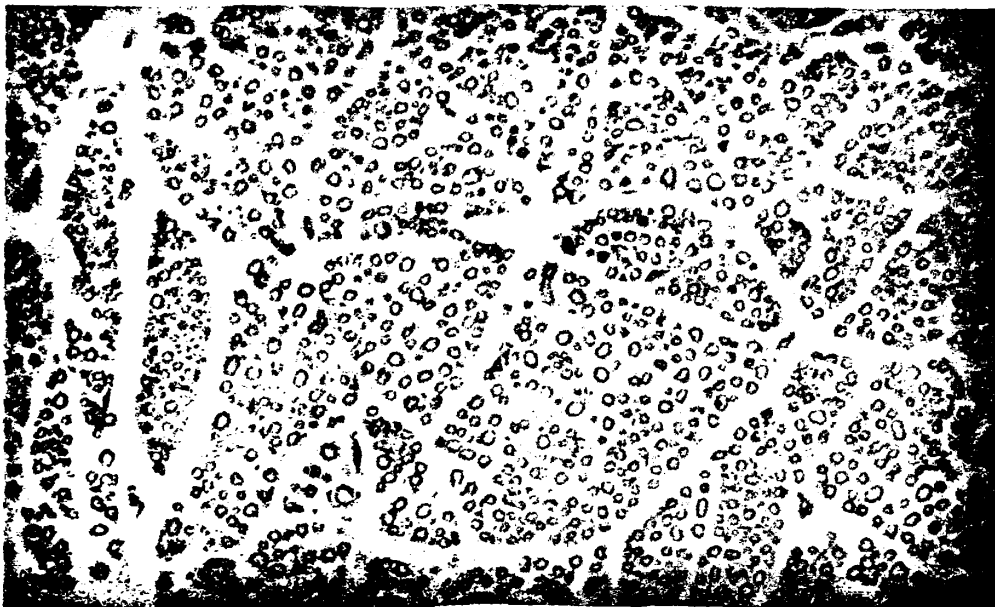
Εικόνα 17. Την 7^η μετεγχειρητική ημέρα αυξάνει το οίδημα ανάμεσα στις νευρικές ίνες και αρχίζει η εκφύλιση. Ταυτόχρονα υπάρχουν και θέσεις αναγέννησης (τολουϊδίνη-μπλε X 400).



Εικόνα 18. Την 15^η ημέρα κυριαρχεί η εκφύλιση και η αποδιοργάνωση του νεύρου. Οίδημα και κατακερματισμός του ελύτρου μυελίνης (τολουϊδίνη-μπλε X 400).



Εικόνα 19. Την 30^η ημέρα κυριαρχεί η αναγέννηση. Το οίδημα και η αγγειακή συμφόρηση παραμένουν (τολουϊδίνη-μπλε X 400).

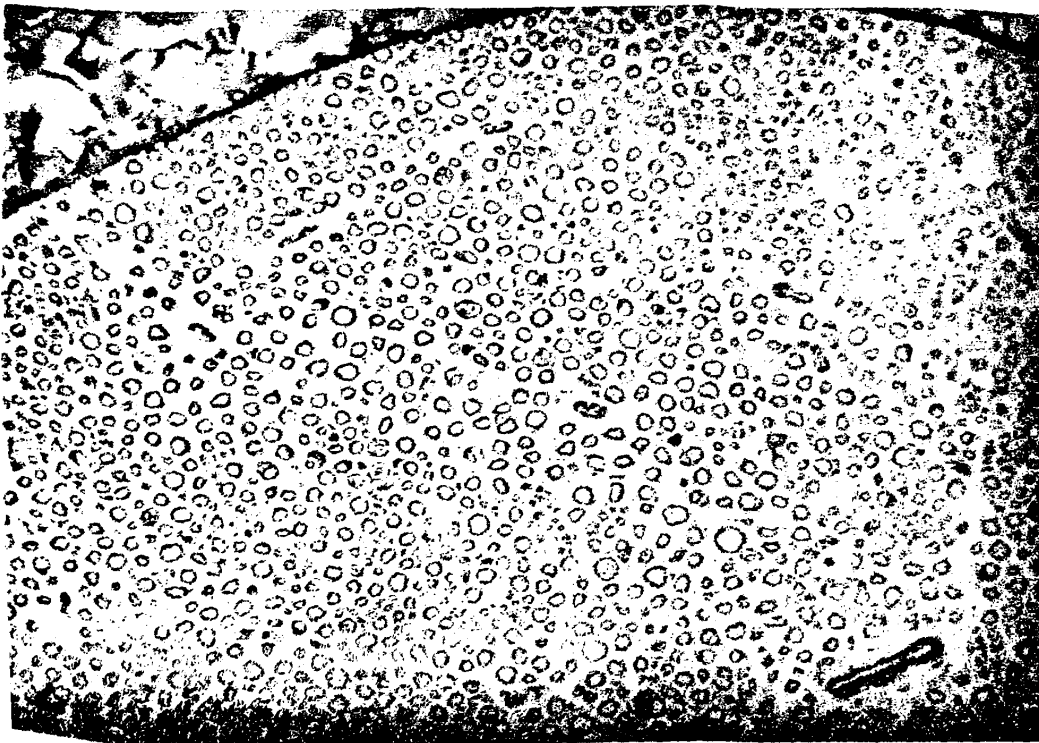


Εικόνα 20. Την 60^η ημέρα το νεύρο αναγεννάται και αποκαθίσταται η αρχιτεκτονική του δομή (τολουϊδίνη-μπλε X 200).



Εικ

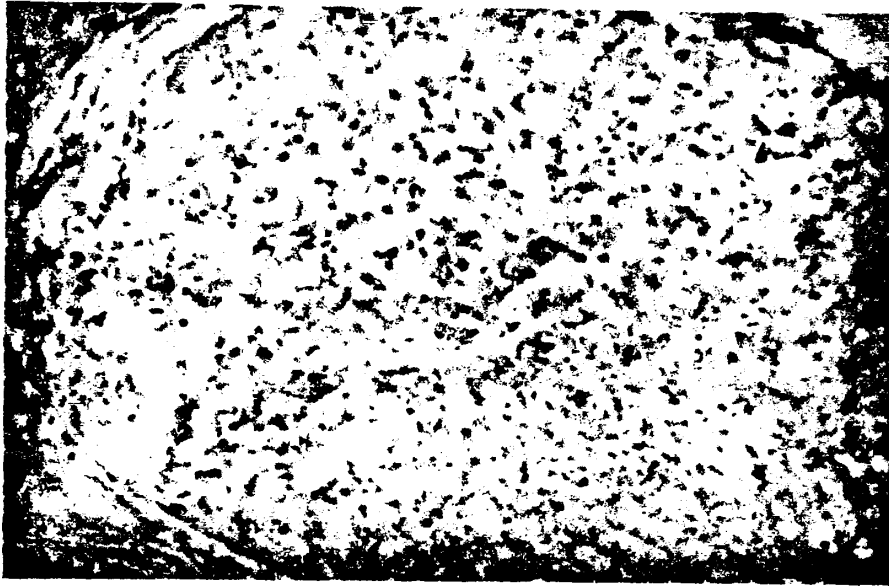
όνα 21. Πανοραμική άποψη της φυσιολογικής δομής του νεύρου την 90^η ημέρα (τολουϊδίνη-μπλε X 100).



ικόνα 22. Την 90^η μετεγχειρητική ημέρα οι βλάβες στο νεύρο έχουν πλήρως αποκατασταθεί (τολουϊδίνη-μπλε X 200).



ΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑ



Εικόνα 23. Απεικόνιση της ίνωσης με την χρώση Masson την 15^η ημέρα
(εγκάρσια τομή X 200).



Εικόνα 24. Απουσία ίνωσης την 90^η ημέρα όπως εκτιμήθηκε με τη χρώση Masson
(εγκάρσια τομή X 100).

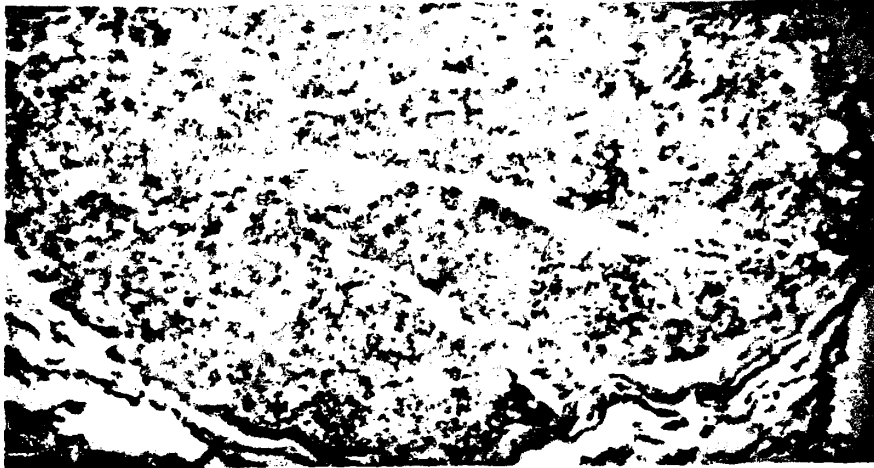


Εικόνα 25. Αλεικόνιση της ίωσης με την χρώση Masson την 30^η ημέρα
(επιμήκης τομή X 400).

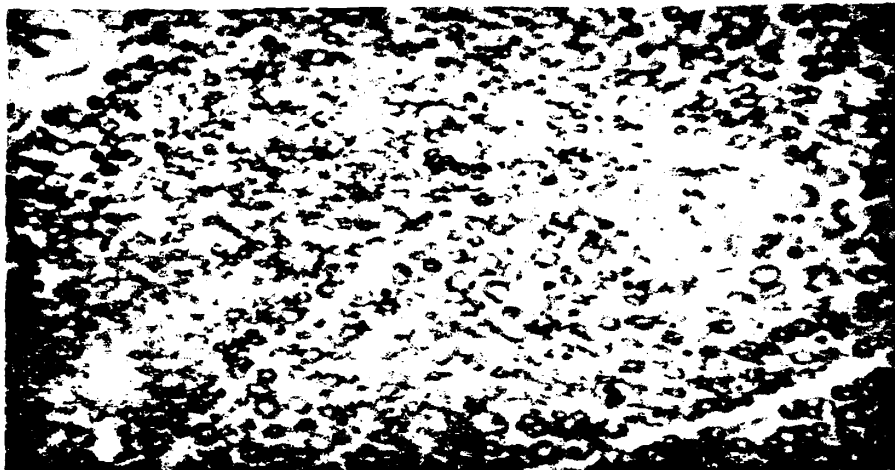


Εικόνα 26. Σχεδόν απουσία ίωσης την 90^η ημέρα όπως εκτιμήθηκε με τη χρώση
Masson (επιμήκης τομή X 200).

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ



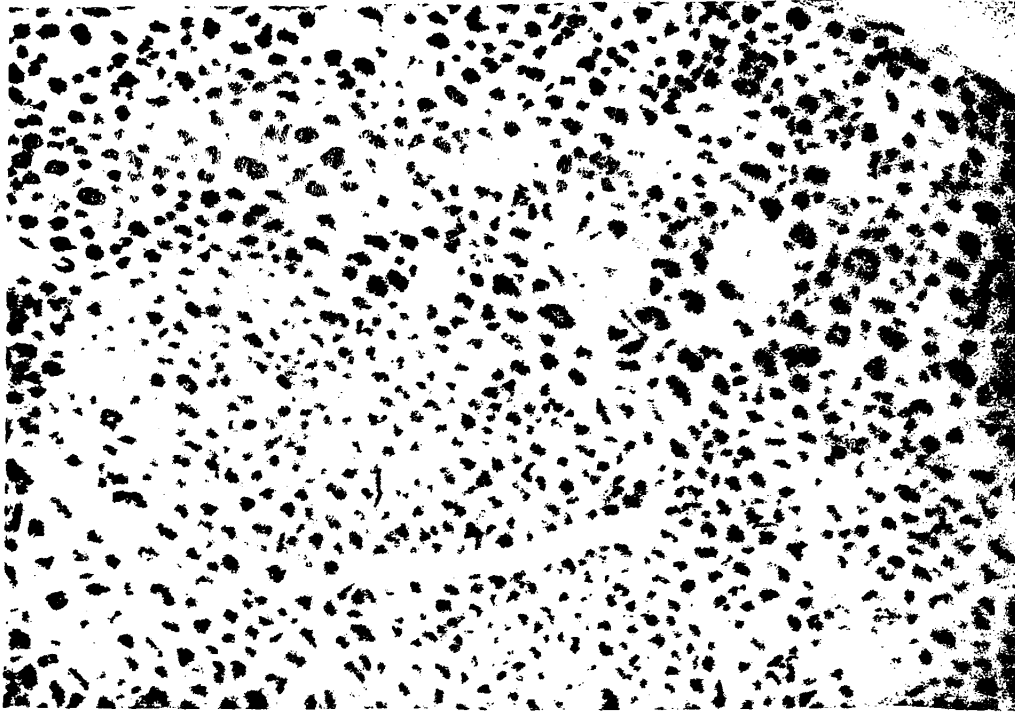
Εικόνα 27. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της MBP. Αναγεννητική δραστηριότητα στην περιφέρεια την 60^η (εγκάρσια τομή X 100).



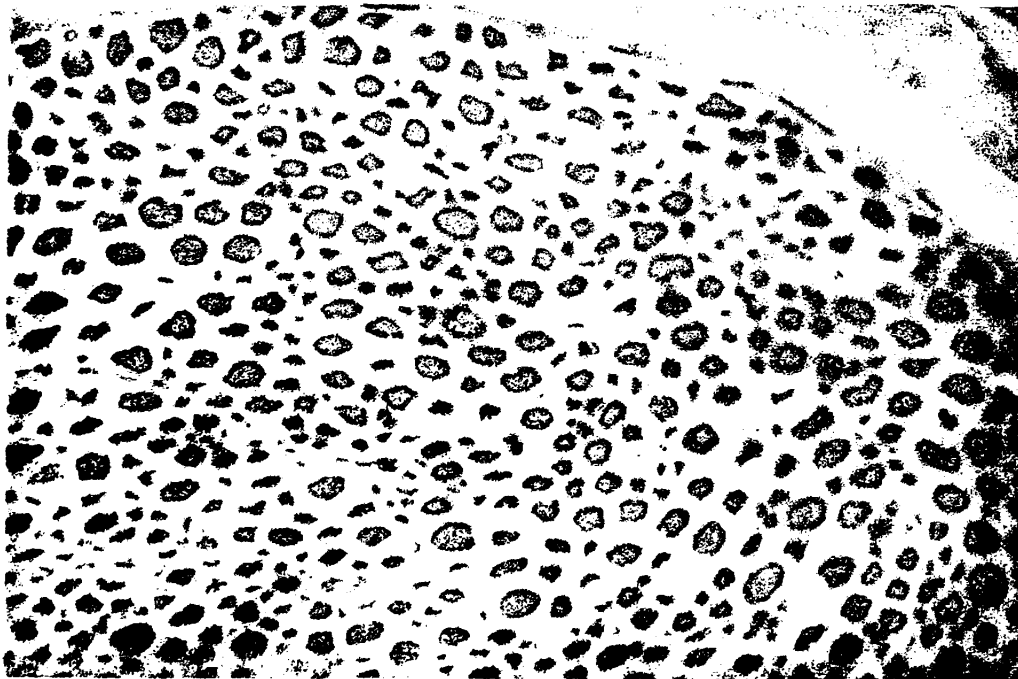
Εικόνα 28. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της MBP. Φυσιολογική απεικόνιση του ελύτρου μυελίνης την 90^η ημέρα (εγκάρσια τομή X 200).



Εικόνα 29. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της S-100. Διατηρείται ακόμα το οίδημα την 30^η ημέρα ενώ τα κύτταρα Schwann αυξάνουν σε αριθμό (επιμήκης τομή X 200)



Εικόνα 30. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της NF. Αποδιοργάνωση της δομής των νευροϊνιδίων την 15^η ημέρα (εγκάρσια τομή X 200).



Εικόνα 31. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της NF. Φυσιολογική απεικόνιση των νευροϊνιδίων την 90^η ημέρα (εγκάρσια τομή X 400).

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ



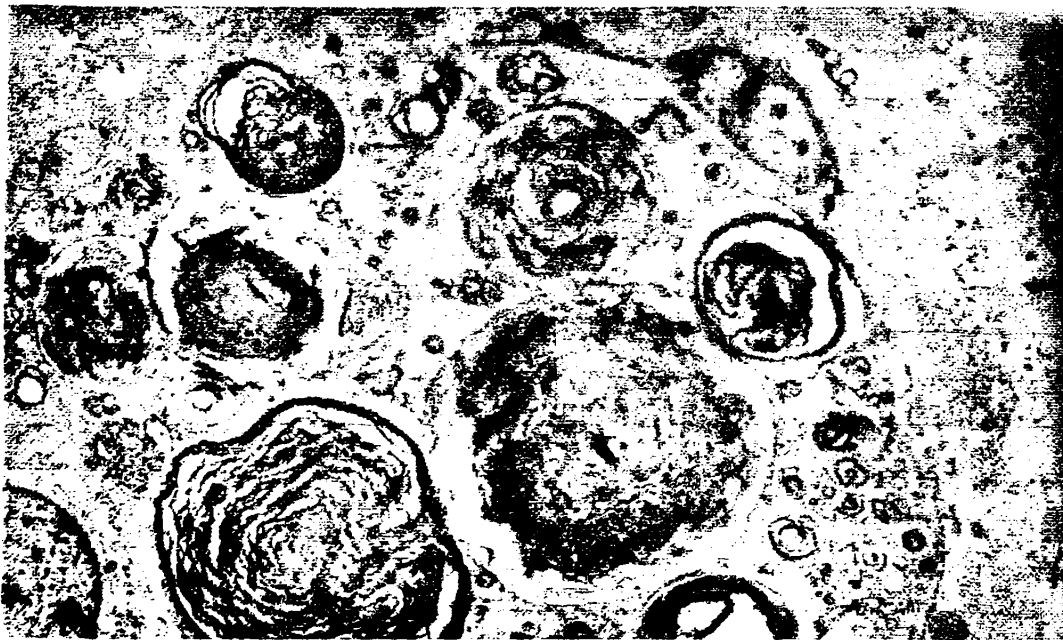
Εικόνα 32. Υπερμικροσκοπική εικόνα φυσιολογικού νεύρου. Παρατηρεί κανείς τις ώριμες εμμύελες νευρικές ίνες και την ύπαρξη ινοβλάστης ανάμεσά τους (X 2800).



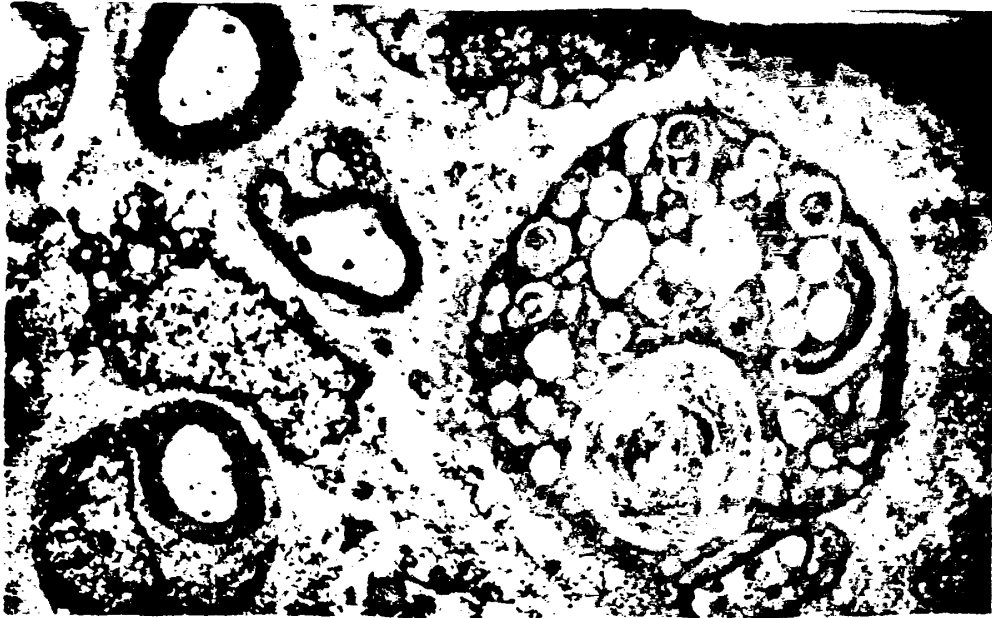
Εικόνα 33. 1^η μετεγχειρητική ημέρα. Υπερμικροσκοπική εικόνα από την περιοχή της διάτασης. Είναι εμφανές το οίδημα ανάμεσα στις νευρικές ίνες, που αφίστανται (X 5300).



Εικόνα 34. 7^η μετεγχειρητική ημέρα. Υπερμικροσκοπική εικόνα της αρχόμενης εκφύλισης των νευρικών ινών ενώ ακόμα διατηρείται η αρχιτεκτονική δομή (X 2800).



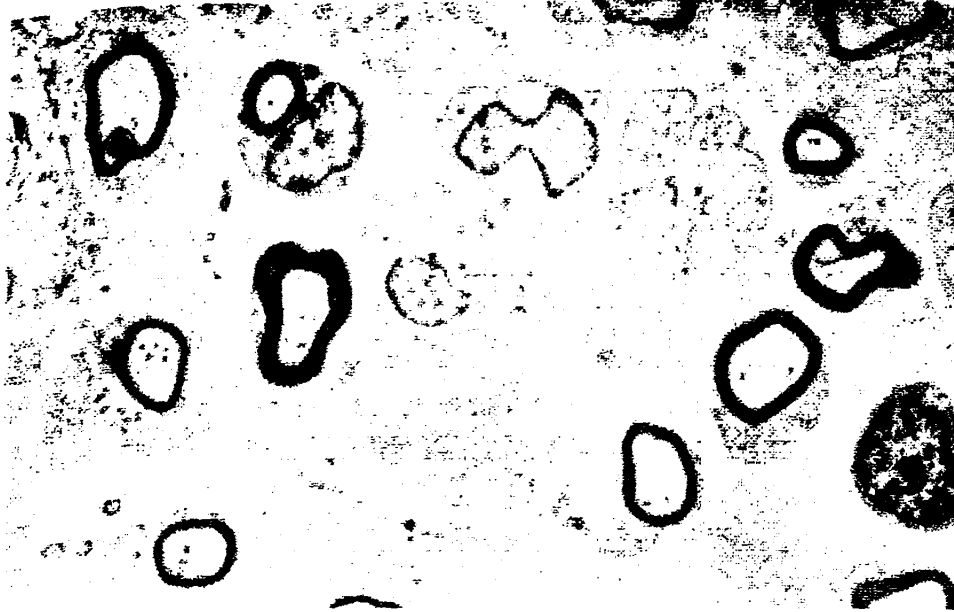
Εικόνα 35. 15^η μετεγχειρητική ημέρα. Υπερμικροσκοπική εικόνα των έντονων εκφυλιστικών φαινομένων. Κατακερματισμός του ελύτρου μυελίνης (X 2800).



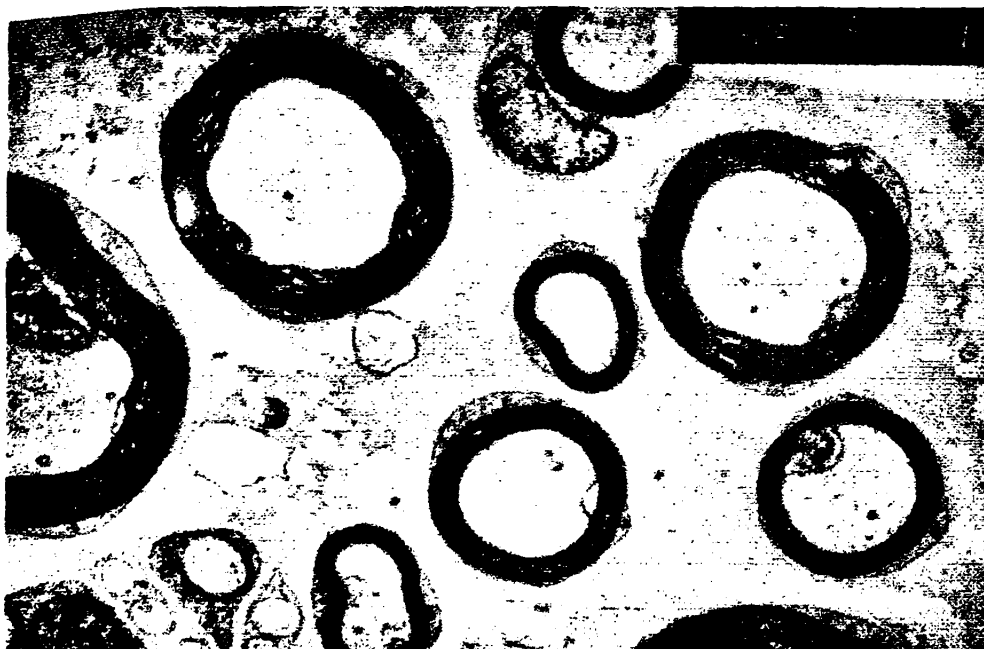
Εικόνα 36. 30^η μετεγχειρητική ημέρα. Υπερμικροσκοπική εικόνα φαγοκυττάρωσης εκφυλισμένου κυττάρου Schwann (X 5300).



Εικόνα 37 30^η μετεγχειρητική ημέρα. Υπερμικροσκοπική εικόνα ελύτρου μυελίνης που σπάει (ΔΕ) ενώ ταυτόχρονα διακρίνεται ένα κύτταρο Schwann (AP) (X 5300).



Εικόνα 38. 30^η μετεγχειρητική ημέρα. Υπερμικροσκοπική εικόνα έντονης αναγεννητικής δραστηριότητας (X 2000).



Εικόνα 39. 60^η μετεγχειρητική ημέρα. Υπερμικροσκοπική εικόνα αναγεννητικής δραστηριότητας. Μείωση του οιδήματος (X 2800).



Εικόνα 40 90^η μετεγχειρητική ημέρα. Υπερμικροσκοπική εικόνα φυσιολογικού νεύρου. Διακρίνονται οι ώριμες νευρικές ίνες και η διαμερισματοποίηση του νεύρου (X 2800).



Εικόνα 41 90^η μετεγχειρητική ημέρα. Υπερμικροσκοπική εικόνα φυσιολογικού νεύρου. Διακρίνονται οι ώριμες νευρικές ίνες καθώς επίσης και ένα αγγείο (X 2000).

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με την οξεία διεγχειρητική διάταση του ισχιακού νεύρου του επίμυος μετά από εφαρμογή μεγάλης πίεσης στο διατατήρα, επιτεύχθηκε με επιτυχία επιμήκυνση σε ποσοστό περίπου 23%. Το άμεσο αποτέλεσμα της επιμήκυνσης αυτής ήταν η απώλεια της λειτουργικότητας του νεύρου σύμφωνα με την κλινική και ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Οι ανωμαλίες αυτές σταδιακά ανεστράφησαν με την πάροδο μικρού σχετικά χρονικού διαστήματος. Τα ευρήματα αυτά δηλώνουν ότι οι λειτουργικές και μορφολογικές ανωμαλίες που προκαλούνται από την οξεία διεγχειρητική επιμήκυνση με μεγάλη πίεση και είναι μέτριου ως σοβαρού βαθμού, έχουν σχετικά μικρή διάρκεια και είναι αναστρέψιμες με την πάροδο του χρόνου. Αυτό αποδείχθηκε και από την ιστολογική μελέτη κατά την οποία παρατηρήσαμε ότι αν και οι βλάβες δεν εμφανίστηκαν άμεσα μετεγχειρητικά, παρ' όλα αυτά σταδιακά αποκαταστάθηκαν. Η μόνη εξαίρεση στα παραπάνω ευρήματα παρατηρήθηκε στην πέμπτη ομάδα στην οποία εφαρμόστηκε η μεγαλύτερη διάταση και επιτεύχθηκε η μικρότερη επιμήκυνση σε σχέση με τις άλλες πειραματικές ομάδες. Σε αυτή την ομάδα η μεγάλη διάταση του νεύρου είχε σαν αποτέλεσμα και την ταυτόχρονη διάταση των γύρω μαλακών μορίων και σε ορισμένες περιπτώσεις τον εξελκυσμό του νεύρου αφού είχαν εξαντληθεί τα όρια ελαστικότητας του νευρικού ιστού. Παρ' όλο που στην ιστολογική μελέτη δεν υπήρξε πλήρης αποκατάσταση, ο κλινικός και ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος κατέδειξαν το αντίθετο.

Η συμπεριφορά της λειτουργίας του ισχιακού νεύρου μπορεί να εκτιμηθεί με τον υπολογισμό του Sciatic Function Index (SFI)^{22, 218-222}. Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί αρκετές μέθοδοι για τον υπολογισμό του SFI. Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήσαμε δύο από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους, του De Medinaceli¹³⁶ και των Bain-Mackinnon-Hunter²¹². Για να ενισχυθεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, οι μετρήσεις έγιναν από δύο ανεξάρτητους ερευνητές. Το SFI, όπως εκτιμήθηκε και από τις δύο μεθόδους, κατέδειξε μια άμεση και μέγιστη μείωση την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα σε όλες τις ομάδες εκτός της τελευταίας που η μείωση αυτή συνέβη μεταξύ της 1^{ης} και 7^{ης} μετεγχειρητικής ημέρας. Στην συνέχεια άρχισε η σταδιακή άνοδός του και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές από τις προεγχειρητικές μετρήσεις από την 30^η μετεγχειρητική ημέρα, εκτός από την τέταρτη ομάδα (η ομάδα στην οποία παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη επιμήκυνση), που η



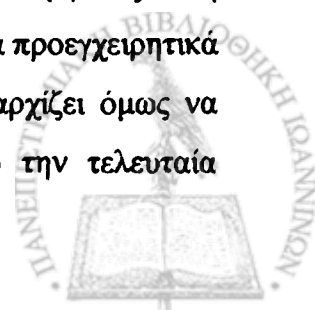
επαναφορά σε τιμές ανάλογα με τις προεγχειρητικές έγινε μετά την 60^η ημέρα. Τα ευρήματα ανάνηψης του SFI στην παρούσα μελέτη είναι ανάλογα με αυτά που έχουν αναφερθεί για την αποκατάσταση περιφερικού νεύρου μετά από συνθλιπτική κάκωση με ελάχιστο φορτίο^{221,225}.

Στη δική μας μελέτη παρατηρήσαμε μικρό ποσοστό αυτοακρωτηριασμού. Οι Weber et al.²²⁴ έχουν αναφέρει ότι το ποσοστό αυτό στις διάφορες φυλές των επιμύων ανέρχεται μεταξύ 11-70% και παρατηρείται κυρίως στα αρσενικά πειραματόζωα την τέταρτη μετεγχειρητική εβδομάδα. Στη δική μας μελέτη το ποσοστό αυτό ήταν της τάξης του 0,9% παρότι όλα τα πειραματόζωα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αρσενικά, γεγονός το οποίο δεν επηρέασε τον αριθμό του δείγματος και έτσι δε χρειάστηκε να εξαιρεθεί κανένα πειραματόζωο για αυτό το λόγο.

Ο τελικός κινητικός χρόνος και η ταχύτητα κινητικής αγωγής παρουσίασαν μεγάλη επιδείνωση αμέσως μετά τη διάταση με τις υψηλότερες τιμές την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα σε όλες τις πειραματικές ομάδες. Όπως η αποκατάσταση του SFI αρχίζει και γίνεται ορατή σχεδόν από την 7^η μετεγχειρητική ημέρα έτσι και οι ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές προσεγγίζουν τα φυσιολογικά προεγχειρητικά επίπεδα γύρω στην 60^η έως 90^η ημέρα σε όλες τις πειραματικές ομάδες. Οι νευροφυσιολογικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν στη δική μας μελέτη (αύξηση του τελικού κινητικού χρόνου και μείωση της ταχύτητας αγωγής) είναι συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρούνται στις απομυελινωτικού τύπου βλάβες²¹⁵.

Η εξαφάνιση του F-κύματος αμέσως μετά τη διάταση, η καθυστερημένη επανεμφάνισή του, η οποία ήταν διαφορετική για κάθε υποομάδα και η πολύ αργή αποκατάστασή του μέχρι το τέλος της μελέτης σε όλες τις ομάδες, υποδηλώνει ότι η διαδικασία της απομυελινοποίησης εκτείνεται πέρα από το νευρικό τμήμα που βρίσκεται πάνω από το διατατήρα, μέχρι το κεντρικό τμήμα του ισχιακού νεύρου²²⁵.

Η ιστολογική μελέτη κατέδειξε σε όλες τις πειραματικές ομάδες μικρού βαθμού βλάβες αμέσως μετά την διαδικασία διάτασης και επιμήκυνσης. Την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα η διαταραχές του νευρικού άξονα ήταν ελάχιστες. Με τον υπολογισμό του SFI και των ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων έγινε εμφανές ότι η λειτουργία του ισχιακού νεύρου αρχίζει να επανέρχεται σταδιακά στα προεγχειρητικά επίπεδα από την 7^η μετεγχειρητική ημέρα. Η ιστολογική εικόνα αρχίζει όμως να γίνεται φυσιολογική από την 60^η ημέρα και ύστερα εκτός από την τελευταία



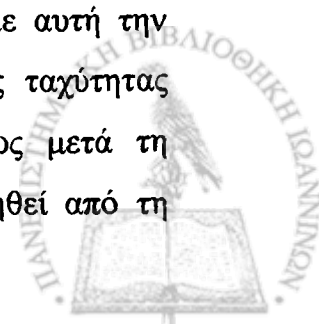
πειραματική ομάδα που βλάβες παραμένουν μέχρι το τέλος του πειράματος χωρίς όμως να επηρεάσουν την λειτουργική αποκατάσταση.

Τα ιστολογικά ευρήματα συμφωνούν με την άποψη ότι το περινεύριο είναι ένα ισχυρά ανθεκτικό περίβλημα του νεύρου και παρά τις διαταραχές που μπορεί να συμβαίνουν στο έλυτρο της μυελίνης και στα κύτταρα Schwann, αυτό παραμένει ακέραιο, διαπίστωση που έγινε και στη δική μας μελέτη. Η ίνωση που παρέμεινε στην περιφέρεια του νευρικού ιστού στην τελευταία πειραματική ομάδα με τη μεγαλύτερη διάταση και η οποία δεν αποκαταστάθηκε, δεν επηρέασε το λειτουργικό αποτέλεσμα όπως αποδείχθηκε με τη λειτουργική και ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση⁴⁵.

Τα ευρήματά μας συμφωνούν με την άποψη των Spiegel et al²²⁶ ότι όταν η διάταση δεν ξεπερνά τα όρια ελαστικότητας του νεύρου, ο χρόνος που απαιτείται για την ανάνηψη είναι 2-3 εβδομάδες.

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η βλάβη που προκαλείται από τη διεγχειρητική διάταση του νεύρου είναι μια μικτού τύπου βλάβη που είναι αποτέλεσμα αφενός της έλξης, εξαιτίας διατατικών δυνάμεων που ασκούνται στο κεντρικό και στο περιφερικό τμήμα του ισχιακού νεύρου και αφετέρου της συμπίεσης του κεντρικού τμήματος, που είναι σε άμεση επαφή με το διατατήρα²⁰². Αυτό είναι αποτέλεσμα συνδυασμού δυνάμεων καθώς ο διατατήρας μεταφέρει δυνάμεις τόσο παράλληλες όσο και κάθετες στον επιμήκη άξονα του νεύρου^{200,202}, και αφού η γωνία του έλξης του διατεταμένου νεύρου είναι παράλληλη με το νεύρο στην κορυφή του διατατήρα και λοξή στις άκρες του²⁰².

Καθώς οι νευρικές ίνες διατείνονται, η διάμετρος των δεσμίδων μειώνεται, οδηγώντας σε ένα συμπιεστικό σχηματισμό των συστατικών τους. Επιπρόσθετα, η δυνατότητα αγωγής του νευρικού ερεθίσματος μεταβάλλεται, εξαιτίας της διαταραχής της ενδονευρικής αιματικής ροής²¹. Οι Lundborg και Rydevic⁴⁵ καθώς και οι Ogata και Naito²²⁷ κατέδειξαν ότι 8% επιμήκυνση του ισχιακού νεύρου του κουνελιού παρεμβαίνει στη φυσιολογική ενδονευρική κυκλοφορία και 15% επιμήκυνση προκαλεί πλήρη παύση της αιματικής ροής. Σύμφωνα με αυτή την άποψη, η αύξηση του τελικού κινητικού χρόνου και η μείωση της ταχύτητας κινητικής αγωγής που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη αμέσως μετά τη διαδικασία της διάτασης και επιμήκυνσης, μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από τη



διακοπή της φυσιολογικής ενδονευρικής κυκλοφορίας καθώς δεν παρατηρούνται σημαντικές μορφολογικές μεταβολές σε αυτό το χρονικό σημείο. Αυτή η εξήγηση συμφωνεί με την αντίστοιχη μελέτη των Wall et al.²²⁸, οι οποίοι μελέτησαν τη βλάβη που προκαλείται μετά από διάταση του ισχιακού νεύρου του κουνελιού *in vivo* σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο της μίας ώρας και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι 12% διάταση αν και δεν προκαλεί σημαντικές ιστολογικές αλλαγές, οδηγεί όμως σε σοβαρές ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες.

Οι Spiegel και συνεργάτες²²⁰ μελέτησαν τις βλάβες της οξείας διάτασης του ισχιακού νεύρου του επίμουσ που προκαλούνται από ένα μηχανήμα Istrom, *in vivo*, και τη λειτουργική ανάνηψη του νεύρου. Μηχανικά το πειραματικό αυτό μοντέλο μοιάζει με τη βλάβη που προξενείτε κατά τη διάρκεια της νευρικής επιμήκυνσης με το διατατήρα ιστών. Αν και η βλάβη που προκλήθηκε στην παρούσα μελέτη ήταν λιγότερο οξεία και τραυματική από αυτή της μελέτης των Spreigel et al., ο τρόπος ανάνηψης που παρατηρήθηκε και στις δύο μελέτες ήταν παρόμοιος.

Η επίτευξη επιμήκυνσης σε ποσοστό περίπου 23% μετά από οξεία διάταση με την εφαρμογή μεγάλης πίεσης στην παρούσα μελέτη, αποδεικνύει ισχυρά ότι η διεγχειρητική νευρική επιμήκυνση μπορεί να αποτελέσει μια σημαντική λύση στην αντιμετώπιση των μικρών νευρικών ελλειμμάτων. Αυτό διαπιστώνεται κυρίως από τις παρατηρήσεις ότι η χρήση νευρικών μοσχευμάτων για την αντιμετώπιση μικρών νευρικών ελλειμμάτων έχει αρκετά μειονεκτήματα^{125,126}. Πολλές εναλλακτικές τεχνικές, όπως είναι τα νευρικά μοσχεύματα, οι βιοαπορροφήσιμοι ή μυϊκοί αγωγοί, τα ξηρο-κατεψυγμένα νεύρα, οι νευροτροφικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί^{19,205,206} αλλά η αξία τους για τα μικτά νεύρα παραμένει αμφισβητήσιμη. Από την άλλη μεριά, οι πειραματικές μελέτες της χρόνιας, προοδευτικής επιμήκυνσης χρονικού διαστήματος μεγαλύτερου των 3 μηνών για την αποκατάσταση ελλείμματος 3 cm του μέσου νεύρου δεν έχουν δώσει καλά υποσχόμενα αποτελέσματα¹⁹⁹.



5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διεγχειρητική διάταση του νεύρου όπως περιγράφηκε στη παρούσα μελέτη επέφερε με επιτυχία τη μέγιστη επιμήκυνση του ισχιακού νεύρου του επίμυος, η οποία υπολογίστηκε περίπου στο 23 %.

Η λειτουργική αξιολόγηση της ανάλυσης βάδισης με τον Sciatic Function Index παρέχει μια πολύ ακριβή και αξιόπιστη εκτίμηση της κατάστασης του ισχιακού νεύρου του επίμυος. Πρόκειται για μια μέθοδο εύκολη, γρήγορη με χαμηλό κόστος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αξιοπιστία σε μεγάλους πληθυσμούς ζώων.

Η οξεία διεγχειρητική διάταση και επιμήκυνση προκαλεί μετρίου έως σοβαρού βαθμού λειτουργικές ανωμαλίες και μορφολογικές αλλαγές όπως διαπιστώθηκε με τον λειτουργικό, ηλεκτροφυσιολογικό και ιστολογικό έλεγχο, τα φαινόμενα αυτά παραμένουν για σχετικά μικρό χρονικό διάστημα και είναι αναστρέψιμα.

Η ιστολογική μελέτη της βλάβης του νεύρου είναι αξιόπιστη μέθοδος κυρίως με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας αλλά περισσότερο με την τολουιδίνη-μπλε σε συνδυασμό με την ανάλυση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

Αν και στην ιστολογική μελέτη φάνηκε ότι υπήρξε παραμονή μικρού βαθμού βλάβης στο ισχιακό νεύρο μετά το τέλος του πειράματος, ο λειτουργικός και ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος κατέδειξαν πλήρη λειτουργική αποκατάσταση.

Ο συνδυασμός της λειτουργικής, ηλεκτροφυσιολογικής και ιστολογικής μελέτης μπορεί να οδηγήσει σε αξιόπιστα συμπεράσματα για την εκτίμηση της λειτουργικής ανάνηψης μετά από άμεση διεγχειρητική επιμήκυνση του ισχιακού νεύρου με διατατήρα ιστών.

Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν ότι η διεγχειρητική διάταση του νεύρου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση μικρών νευρικών ελλειμμάτων, αν και η κλινική εφαρμογή της μεθόδου δεν έχει ακόμα εκτιμηθεί πλήρως.



6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να καθοριστεί η μέγιστη διεγχειρητική επιμήκυνση του ισχιακού νεύρου στο ποντίκι με τη χρήση διατατήρα ιστών και την επίτευξη πλήρους λειτουργικής ανάνηψης. 108 πειραματόζωα χωρίστηκαν σε 5 ομάδες και το δεξί ισχιακό νεύρο διατάθηκε με ένα 10 cc, 12 cc, 14 cc, 16 cc και 18 cc αντίστοιχα πίεση στο διατατήρα για χρονικό διάστημα μίας ώρας. Η λειτουργική ανάνηψη εκτιμήθηκε κατά διαστήματα μέχρι τους 3 μήνες χρησιμοποιώντας τον Sciatic Function Index (SFI), νευροφυσιολογικούς δείκτες και ιστολογική μελέτη. Η μέγιστη διεγχειρητική επιμήκυνση παρατηρήθηκε στην τέταρτη ομάδα και ήταν περίπου 23%. Ο SFI μειώθηκε μεταξύ της 1^{ης} και 7^{ης} μετεγχειρητικής ημέρας αλλά σταδιακά αποκαταστάθηκε πλήρως σε όλες τις πειραματικές ομάδες, όπως αξιολογήθηκε με τη μέθοδο των De Medinaceli και των Bain-Mackinnon-Hunter. Η ταχύτητα κινητικής αγωγής και ο τελικός κινητικός χρόνος εμφάνισαν περιορισμό αμέσως μετά τη διάταση με αποκορύφωμα την 1^η ημέρα. Στη συνέχεια ανένησαν σταδιακά μέχρι το τέλος του πειράματος. Τα ιστολογικά ευρήματα κατέδειξαν ελάχιστες διαταραχές αμέσως μετά τη διάταση με τη μεγαλύτερη απομυελινοποίηση και διαταραχή των αξόνων την 15^η μετεγχειρητική ημέρα. Η διαδικασία της ανάνηψης άρχισε από την 30^η ημέρα και συνεχίστηκε μέχρι την 90^η ημέρα που ελάχιστες αλλαγές παρέμεναν. Συμπερασματικά η διεγχειρητική επιμήκυνση μπορεί να επιτευχθεί σε ποσοστό 23%. Προκαλεί λειτουργικές και μορφολογικές ανωμαλίες μέτριου ή σοβαρού βαθμού, οι οποίες έχουν μικρή διάρκεια και είναι αναστρέψιμες. Η διεγχειρητική επιμήκυνση μπορεί να αποτελέσει μια χρήσιμη λύση στην αντιμετώπιση των μικρών νευρικών ελλειμμάτων, αλλά οι κλινικές της εφαρμογές χρειάζεται ακόμα να εκτιμηθούν.



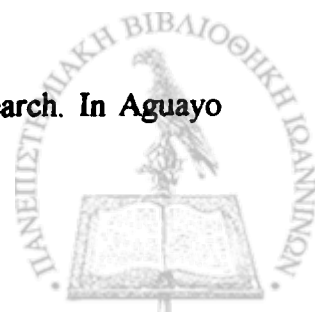
7. SUMMARY

The purpose of this study was to investigate the maximum rapid intraoperative elongation of the rat sciatic nerve with the use of tissue expander and the feasibility of complete functional recovery. 108 rats divided into 5 groups and their right sciatic nerve had expanded with a 10-cc, 12-cc, 14-cc, 16-cc and 18-cc expander correlatively, for one hour. The functional recovery of the nerve was assessed at intervals up to 3 months using the Sciatic Function Index (SFI), neurophysiological indices and histology. The maximum intraoperative elongation was observed at the group 4 and it was about 23%. SFI decreased between the first and the seventh postoperative day but gradually recovered reaching preoperative values to all groups according to De Medinaceli and Bain-Mackinnon-Hunter formulas, respectively. Latency and motor conduction velocity demonstrated deterioration after expansion which peaked on Day 1. Recovery was completed gradually at the end of the experiment. The histological findings indicated minor aberrations immediately after expansion and maximal demyelination with axonal disruption on Day 15. The reparative process started by Day 30 and continued till Day 90 when almost no histological changes were observed. In conclusion, intraoperative nerve expansion successfully elongates the rat sciatic nerve up to 23 %. It also causes functional and morphological abnormalities that are of moderate to severe degree, have short duration and are reversible. Intraoperative nerve expansion might be a valuable solution in the treatment of short nerve gaps, but its clinical application still needs to be evaluated.

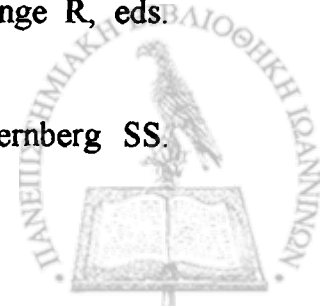


8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

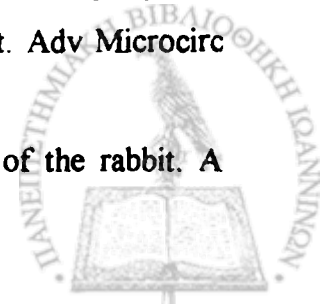
1. Omer GE: Injuries to nerves of the upper extremity. *J Bone Joint Surg*, 56A:1615 - 1624, 1974
2. Seddon HJ: *Surgical Disorder of the Peripheral Nerves*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1972
3. Sunderland S: *Nerve and Nerve Injuries*, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978
4. Millesi H: Nerve grafting. *Clin Plast Surg* 11:105-120, 1984
5. Moberg E: Methods for examining sensibility in the hand. In Flynn JE ed: *Hand Surgery*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1966, pp 435-439
6. Dellon AL: *Evaluation of Sensibility and Re-education of Sensation in the Hand*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1981
7. Mackinnon SE, Dellon AL: Two-point discrimination tester. *J Hand Surg (Am)* 10:906-908, 1985
8. Terzis J, Faibisoff BA, Williams BH: The nerve gap: Suture under tension versus graft. *Plast Reconstr Surg* 56:166-170, 1975
9. Miyamoto Y, Tsuge K: Effects of tension on intraneural microcirculation and end-to-end neurotaphy. In Gorio A, Millesi H, Mingrino S, eds: *Posttraumatic Peripheral Nerve Regeneration*. Raven Press, New York, 1981, pp 81-91
10. Millesi H, Meissl G: Consequences of tension at the suture site. In Gorio A, Millesi H, Mingrino S, eds: *Posttraumatic Peripheral Nerve Regeneration*. Raven Press, New York, 1981, pp 277-279
11. Hammarback JA, Palm SL, Furct LT, Letourneau PC: Guidance of neurite growth by pathways of substra absorbed laminin. *J Neurosci Res* 13:213-222, 1985
12. Weinberg HJ, Spencer PS: The fate of Schwann cells isolated from axonal contact. *J Neurocytol* 7:555-569, 1968
13. Smith BH, Kornblith PL: Axonoplasmic transport and neurological surgery. *Neurosurgery* 10:268-276, 1982
14. Horch K: Guidance of regrowing sensory axons after cutaneous nerve lesions in the cat. *J Neurophysiol* 42:1437-1449, 1979
15. Aguayo AJ, Karpati G: Current topics in nerve and muscle research. In Aguayo AJ, Karpati G, eds: *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1979



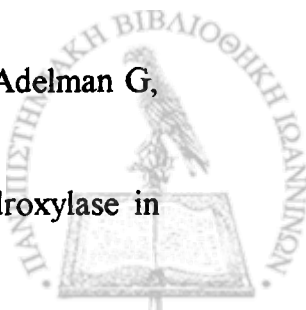
16. Mackinnon SE, Dellon AL: Reply to Thomas Brushart's Letter to the Editor on "Neurotropism versus neurotrophism". *J Hand Surg* 12A: 809, 1987
17. Cajal RS. Degeneration and regeneration of the nervous system. Vol. 1. London: Oxford University Press, 1928.
18. Molander H, Olsson Y, Engkvist O, Bowald S, Eriksson I: Regeneration of peripheral nerve through a polyglactin tube. *Muscle Nerve* 5:54-57, 1982
19. Lundborg G: A 25-Year Perspective of Peripheral Nerve Surgery: Evolving Neuroscientific Concepts and Clinical Significance. *J Hand Surg* 25A: 391-414, 2000
20. Millesi H, Berger A, Meissl G: The interfascicular nerve grafting of the median and ulnar nerve. *J Bone Joint Surg* 54A: 727-750, 1972
21. Sunderland S (ed): *Nerve Injuries and Their Repair*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1991
22. Lundborg G (ed): *Nerve Injury and Repair*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988
23. Lundborg G, Rydevik B, Manthorpe M, Varon S, Lewis J: Peripheral nerve. The physiology of injury and repair, in Woo S, Buckwalter J (eds): *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues*. Savannah, American Academy of Orthopaedic Surgeons Symposium 1991, pp 311-313, 318-319, 333-337
24. Mackinnon SE, Dellon AL: *Surgery of the Peripheral Nerve*. Thieme Medical Publishers, New York, 1988
25. Landon DL, Hall S. The myelinated fibre. In: Landon DN, ed. *The peripheral nerve*. London: Chapman and Hall, pp 1-105, 1976
26. Billings-Gagliardi S. Mode of locomotion of Schwann cells in vivo. *Am J Anat* 150:73-79, 1977
27. Charnas L. Congenital absence of peripheral myelin: abnormal Schwann cell development causes lethal arthrogryposis multiplex congenita. *Neurology* 9:625-638, 1988
28. Aguayo AJ, Bray GM. Cell interactions studies in the peripheral nerve of experimental animals. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds. *Peripheral neuropathy*, vol 1. Philadelphia: Saunders: 360-377, 1984
29. Ortiz-Hidalgo C, Weller RO. Peripheral Nervous System. In: Sternberg SS. *Histology of Pathologists*. Raven Press, Ltd, New York, 1992



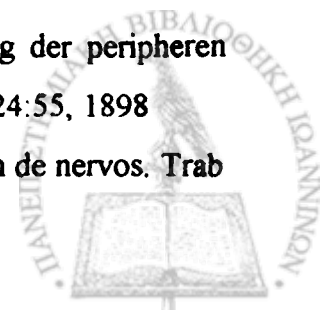
30. Weller RO, Cervós-Navarro J. The pathology of peripheral nerves. London: Butterworths, 1977
31. Thomas PK, Ochoa J. Microscopic anatomy of peripheral nerve fibers. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds. Peripheral neuropathy, 2nd ed., vol 1. Philadelphia: Saunders: 34-96, 1984
32. Weller RO. The pathology of peripheral nerves. *Wiss Z Friedrich-Schiller Univ* 34:442-453, 1985
33. Asbury AK, Johnson PC. Pathology of peripheral nerve, vol 9. Major problems in pathology. Philadelphia: Saunders, 1978
34. Isaacson P. Mast cells in benign nerve sheath tumors. *J Pathol* 119:193-196, 1975
35. Shantaveerappa TR, Bourne GH. The perineural epithelium, nature and significance. *Nature*; 199:577-579, 1963
36. Shantaveerappa TR, Bourne GH. The perineural epithelium-a new concept of its role in the integrity of the peripheral nervous system. *Science* 154:1464-1467, 1966
37. Lazarus SS, Trombetta LD. Ultrastructural identification of a benign perineural cell tumor. *Cancer*; 41:1823-1829, 1978
38. Wendenheim KM, Campbell WG Jr. Perineural cell tumor immunocytochemical and ultrastructural characteristics. Relationship to other perineural tumors with a review of the literature. *Virchows Arch (A)*; 408: 375-383, 1986
39. Gamble HJ. Spinal and cranial nerve roots. In: Landon DN, ed. The peripheral nerve. London: Chapman and Hall; 330-354, 1976
40. Low FN. The perineurium and connective tissue of peripheral nerve. In: Landon DN, ed. The peripheral nerve. London: Chapman and Hall; 159-187, 1976
41. Millesi H, Terzis JK: Nomenclature in peripheral nerve surgery. *Clin Plast Surg* 11:3-8, 1984
42. Ferreira JM, Caldini EM, Montes GS. Distribution of elastic fibers in peripheral nerves in mammals. *Acta Anat (Berlin)*; 130:168-173, 1987
43. Millesi H. The nerve gap. *Hand Clin* 2:651-663, 1986
44. Lundborg G, Branemark PI: Microvascular structure and function of peripheral nerves. Vital microscopic studies of the tibial nerve in the rabbit. *Adv Microcirc* 1:66, 1968
45. Lundborg G, Rydevic B: Effects of stretching the tibial nerve of the rabbit. A



- preliminary study of the intraneural circulation and the barrier function of the perineurium. *J Bone Joint Surg* 55B: 390, 1973
46. Breidenbach WB, Terzis JK: The blood supply of vascularized nerve grafts. *J Reconstr Microsurg* 3:43, 1986
 47. Chow JA, Sunderland S, Van Beek AL: Surgical significance of the motor fascicular group of the ulnar nerve in the forearm. *J Hand Surg (Am)* 9:605, 1985
 48. Jabaley ME, Wallace WH, Heckler FR: Internal topography of major nerves of the forearm and hand. A current view. *J Hand Surg (Br)* 51:1, 1980
 49. Williams HB, Jabaley ME: The importance of internal anatomy of the peripheral nerves to nerve repair in the forearm and hand. *Hand Clin* 2:689-707, 1986
 50. Shizhen Z, Xiangluo T, Muzhil L: The microsurgical anatomy of peripheral nerves. In Shizhen Z, Yongjian M, Wencyun Y eds: *Microsurgical Anatomy*. MTP Press, Lancaster, England, pp 299-350, 1985
 51. Sunderland S: The intraneural topography of the radial, median and ulnar nerves. *Brain* 68:243, 1945
 52. Terzis JK, Feeker BL, Sismour EN: A computerized study of the intraneural organization of the median nerve. *J Hand Surg (Am)* 9:605, 1984
 53. Brushart TM: The central course of primate digital nerve axons. American Society for Surgery of the Hand, Scientific Session, 1985
 54. Olsson Y, Reese T: Permeability of vasa nervorum and perineurium I mouse sciatic nerve studies by fluorescence and electron microscopy. *J Neuropathol Exp Neurol* 30:105-119, 1971
 55. Johnson D, Seeldrayer PA, Weiner HL. The role of mast cells in demyelination. 1. Myelin proteins are degraded by mast cells proteases and myelin basic protein and P2 can stimulate mast cell degradation. *Brain Res* 444:195-198, 1988
 56. Cavanagh JB. Toxic and deficiency disorders. In: Weller RO, ed. *Systemic pathology*, 3rd ed., vol 4, Nervous system, muscle and eyes. Edinburgh: Churchill Livingstone; 244-308. 1990
 57. Scott FH: On the relation of nerve cells to fatigue of their nerve fibers. *J Physiol (Lond)* 34:145, 1906
 58. Forsman DS. Axonal transport: visualization by light microscopy. In: Adelman G, ed. *Encyclopedia of neuroscience*, vol 1. Boston: Birkhauser; 104, 1987
 59. Brimijoin S, Capek P, Dyck PJ. Axonal transport of dopamine β -hydroxylase in

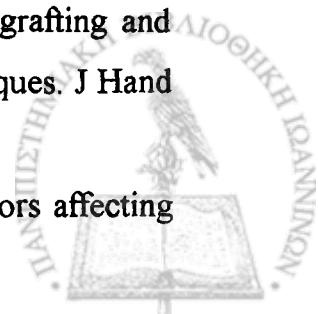


- human sural nerves in vitro. *Science*;180: 1295, 1973
60. Smith BH, Kornblith PL: Axoplasmic transport in neurological surgery. *Neurosurgery* 10:268-276, 1982
 61. Lasek JR, Shelanski ML, Brinkely BR, Condeelis JS, Ellisman MH, Goldman RD, Solomon F, Taylor EW: Cytoskeletons and the architecture of nervous system. *Neurosci Res Programm Bul* 19:1-153, 1981
 62. Droz B, Rambourg A, Koenig HL: The smooth endoplasmic reticulum. Structure and role in the renewal of axonal membrane and synaptic vesicles by fast axonal transport. *Brain Res* 93:1-13, 1975
 63. Day-Allen R. The microtubule as an intracellular engine. *Sci Am* 256:26-33, 1987
 64. Lubinska L, Niemierko S: Velocity and intensity in bidirectional migration of acetyl cholinesterase in transected nerves. *Brain Res* 27:329-342, 1971
 65. Stockel K, Schwab M, Thoenen H: Specificity of retrograde transport of nerve growth factor (NGF) and sensory neurons. A biochemical and morphological study. *Brain Res* 89:1-14, 1975
 66. Ochs S: Basic properties of axoplasmic transport. In Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds: *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1984
 67. Price DL, Griffin JW, Hoffman PN. Axonal transport disorders. In: Adelman G, ed. *Encyclopedia of neuroscience*, vol 1. Boston: Birkhauser; 102, 1987
 68. Lasek RJ, McQuarrie IG, Wujek JR: The central nervous system regeneration problem. Neuron and environment. In Gorio A, Millesi H, Miringo S, eds: *Posttraumatic Peripheral Nerve Regeneration*. Raven Press, New York, pp 59-70, 1981
 69. Schmidt FO, Dev P, Smith BH: Electronic processing of information by brain cells. *Science* 193:114-120, 1976
 70. Knox CA. Morphometric alterations of rat myelinated fibers with aging. *J Neuropathol Exp Neurol*; 42:119-139, 1989
 71. Gluck T: Ueber Neuroplastik aut dem Wege der Transplantation. *Arch Klin Chir* 25:606-616, 1980
 72. Forssman J: ueber de Ursachen, welche die Wachstumstrichtung der peripheren Nervenfasern bei der Regeneration bestimmen. *Beitr Pathol Anat* 24:55, 1898
 73. Ramón y Cajal SR: *Mechanismo de la degeneracion y regeneration de nervos*. Trab

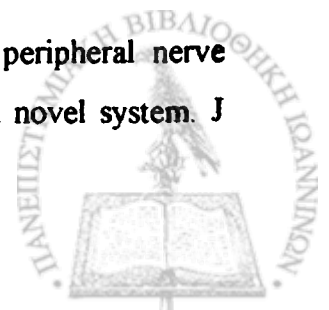


Lab Invest Biol, Madrid 4:119, 1905

74. Weiss P, Taylor AC: Further experimental evidence against (neurotropism) in nerve regeneration. *J Exp Zoo* 95:233-257, 1944
75. Weiss P: The technology of nerve regeneration: A review of sutureless tubulation and related methods of nerve repair. *J Neurosurg* 1:400, 1944
76. Mackinnon SA, Dellon AL, Lundborg G, Hudson AR: A study of neurotropism in the primate model. *J Hand Surg (Am)* 11:888-894, 1986
77. Seckel BR, Ryan SE, Gagne RJ, Tin Ho Chiu CST, Watkins E: Target specific nerve regeneration through a nerve guide in the rat. *Plast Reconstr Surg* 78:793-798, 1986
78. Brushart TM, Seiler WA IV: Selective reinnervation of distal motor stumps by peripheral motor axons. *Exp Neurol* 97:289-300, 1987
79. Horch K: Central responses of cutaneous sensory neurons to peripheral nerve crush in the cat. *Brain Res* 151:581-586, 1978
80. Kristensson K: Retrograde signalling of nerve cell body response to trauma. In Gorio A, Millesi H, Mingrino S, eds: *Posttraumatic Peripheral Nerve Regeneration*. Raven Press, New York, pp 27-34, 1981
81. Morris J, Hudson A, Weddell G: A study of degeneration and regeneration in the divided rat sciatic nerve based on electron microscopy. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 124:76, 1972
82. Sanders FK, Young JZ: The influence of peripheral connections on the diameter of regenerating nerve fibers. *J Exp Biol* 22; 203-212, 1946
83. Cancilla PA: General reactions of muscle to injury. In Heffner RR, ed: *Muscle Pathology. Contemporary Issues in Surgical Pathology*. Churchill Livingstone, New York, pp 15-30, 1984
84. Gorio A, Garmignoto G: Reformation, maturation and stabilization of neuromuscular junctions in peripheral nerve regeneration. In Gorio A, Millesi H, Mingrino S, eds: *Posttraumatic Peripheral Nerve Regeneration*. Raven Press, New York, pp 481-492, 1981
85. McNamara MJ, Garrett WE, Seaber AV, et al: Neurotaphy nerve grafting and neurotization: A functional comparison of nerve reconstruction techniques. *J Hand Surg (Am)* 12:354-361, 1987
86. Kirklin JW, Murphy F, Berkson J: Suture of peripheral nerves; factors affecting



- prognosis. *Surg Gynecol Obstet* 88:719-730, 1949
87. Oester VT, Davis L: Recovery of sensory functions. In Woodhall B, Beebee GW, eds: *Peripheral Nerve Regeneration*, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., pp 241-310, 1956
 88. Levi-Montalcini R, Hamburger V. A diffusible agent of mouse sarcoma producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hypernematization of viscera in the chick embryo. *J Exp Zool* 123:233-278, 1953
 89. Rich KM, Luszczynski JR, Osborne PA, Johnson EM Jr. Nerve growth factor protects adult sensory neurons from cell death and atrophy caused by nerve injury. *J Neurocytol* 16:261-268, 1987
 90. Rich KM, Alexander TD, Pryor JC, Hollowell JP. Nerve growth factor enhances regeneration through silicon chambers. *Exp Neurol* 105:162-170, 1989
 91. Wiberg M, Ljungberg C, O'Byrne A, et al. Primary sensory neuron following target administration of NGF to an injured nerve. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 33:387-392, 1999
 92. Ljungberg C, Novikov L, Kellerth J-O, Ebendal T, Wiberg M. The neurotrophins NGF and NT-3 reduce sensory neuronal loss in adult rat after peripheral nerve lesion. *Neurosci Lett* 262:29-32, 1999
 93. Olson L, Backman L, Ebendal T, et al. Role of growth factors in degeneration and regeneration in the central nervous system; clinical experiences with NGF and Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neurol* 242:12-15 (suppl 1), 1994
 94. Da-Silva CF, Lima GM, Trezena AG. Local administration of interleukin-1 increases sensory neuron regeneration in vivo. *Braz J Med Biol Res* 23:981-984, 1990
 95. Derby A, Engleman VW, Friedrich GE, Neises G, Rapp SR, Roufa DG. Nerve growth factors facilitates regeneration across nerve gaps: morphological and behavioral studies in rat sciatic nerve. *Exp Neurol* 119:176-191, 1993
 96. Wong J, Oblinger MM. NGF rescues substance P expression but not neurofilament or tubulin gene expression in axotomized sensory neurons. *J Neurosci*. 11:543-552, 1991
 97. Santos X, Rodrigo J, Hontanilla B, Bilbao G. Evaluation of peripheral nerve regeneration by nerve growth factor locally administered with a novel system. *J Neurosci Methods* 85:119-127, 1998

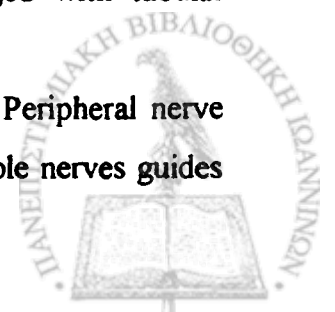


98. Whitworth IH, Brown RA, Dore CJ, Anand P, Green CJ, Terenghi G. Nerve growth factor enhances nerve regeneration through fibronectin grafts. *J Hand Surg* 21B: 514-522, 1996
99. Yin Q, Kemp GJ, Frostick SP. Neurotrophins, neurones and peripheral nerve regeneration. *J Hand Surg* 1998 23B: 433-437, 1998
100. Sahenk Z, Seharaseyon J, Mendell JR. CNTF potentiates peripheral nerve regeneration. *Brain Res* 655:246-250, 1994
101. Lewin SL, Utley DS, Cheng ET, Verity AN, Terris DJ. Simultaneous treatment with BDNF and CNTF after peripheral nerve transection and repair enhances rate of functional recovery compared with BDNF treatment alone. *Laryngoscope* 107: 992-999, 1997
102. Sjöberg J, Kanje M. Insulin-like growth factor (IGF-I) as a stimulator of regeneration in the freeze-injured rat sciatic nerve. *Brain Res* 485:102-108, 1989
103. Kanje M, Skottner A, Sjöberg J, Lundborg G. Insulin-like growth factor I (IGF-I) stimulates regeneration of the rat sciatic nerve. *Brain Res* 486:396-398, 1989
104. Danielsen N, Pettmann B, Vahlsing HL, Manthorpe M, Varon S. Fibroblast growth factor effects on peripheral nerve regeneration in a silicone chamber model. *J Neurosci Res* 20:320-330, 1988
105. Cordeiro PG, Seckel BR, Lipton SA, D' Amore PA, Wagner J, Madison R. Acidic fibroblast growth factor enhances peripheral nerve regeneration in vivo. *Plast Reconstr Surg* 83:1013-1019, 1989
106. Fujimoto E, Mizoguchi A, Hanada K, Yajima M, Ide C. Basic fibroblast growth factor promotes extension of regenerating axons of peripheral nerve. In vivo experiments using a Schwann cell basal lamina tube model. *J Neurocytol* 26:511-528, 1997
107. Gold BG, Katoh K, Storm-Dickerson T. The immunosuppressant FK506 increases the rate of axonal regeneration in rat sciatic nerve. *J Neurosci* 15:7509-7516, 1995
108. Siskin B, Kanje M, Lundborg, Herbst E, Kurtz W. Stimulation of rat sciatic nerve regeneration with pulsed electromagnetic fields. *Brain Res* 485:309-316, 1989
109. Longo FM, Yang T, Hamilton S, et al. Electromagnetic fields influence NGF activity and levels following sciatic nerve transection. *J Neurosci Res* 55:230-237,

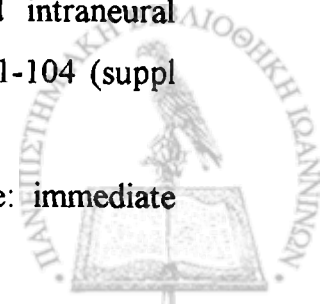


1999

110. Haapaniemi T, Nylander G, Kanje M, Dahlin L. Hyperbaric oxygen treatment enhances regeneration of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol* 149:433-438, 1998
111. Danielsen N, Kerns JM, Holmquist B, Zhao Q, Lundborg G, Kanje M. Pre-degenerated nerve grafts enhance regeneration by shortening the initial delay period. *Brain Res* 666:250-254, 1994
112. Ducker TB, Kempe LG, Hayes GJ. The metabolic background for peripheral nerve surgery. *J Neurosurg* 30:270-280, 1969
113. Lundborg G, Hansson HA. Regeneration of peripheral nerve through a preformed tissue space. Preliminary observations on the reorganization of regenerating nerve fibres and perineurium. *Brain Res* 178:573-576, 1979
114. Lundborg G, Hansson HA. Nerve regeneration through performed pseudosynovial tubes. A preliminary report of a new experimental model for studying the regeneration and reorganization capacity of peripheral nerve tissue. *J Hand Surg* 5:35-38, 1980
115. Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen N, et al. Nerve regeneration in silicone chambers: influence of gap length and of distal stump components. *Exp Neurol* 76:361-375, 1982
116. Dahlin LB, Zhao Q, Bjursten LM. Nerve regeneration in silicone tubes: distribution of macrophages and interleukin-1 β in the formed fibrin matrix. *Restor Neurol Neurosci* 8:199-203, 1995
117. Dahlin LB, Lundborg G. Experimental nerve grafting towards future solutions of a clinical problem. *J Hand Surg*, 3:165-173, 1998
118. Danielsen N, Varon S. Characterization of neurotrophic activity in the silicone chamber model for nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 11:231-235, 1995
119. Madison R, Da Silva CF, Dikkes P, Chiu T-H, Sidman RL. Increased rate of peripheral nerve regeneration using bioresorbable nerve guides and a laminin-containing gel. *Exp Neurol* 88:767-772, 1985
120. Madison RD, Da Silva CF, Dikkes P. Entubulation repair with protein additives increases the maximum nerve gap distance successfully bridged with tubular prostheses. *Brain Res* 447:325-334, 1988
121. Madison RD, Da Silva C, Dikkes P, Sidman RL, Chiu TH. Peripheral nerve regeneration with entubulation repair: comparison of biodegradable nerves guides



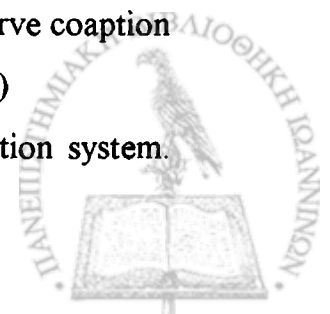
- versus polyethylene tubes and the effects of a laminin-containing gel. *Exp Neurol* 95:378-390, 1987
122. Muller H, Williams RL, Varon S. Nerve regeneration chamber: evaluation of exogenous agents applied by multiple injections. *Brain Res* 413:320-326, 1987
 123. Seckel BR, Jones D, Hekimian KJ, Wang K-K, Chakalis DP, Costas PD. Hyaluronic acid through a new injectable nerve guide delivery system enhances peripheral nerve regeneration in the rat. *J Neurosci Res* 40:318-324, 1995
 124. Guénard V, Kleitman N, Morrisey TK, Bunge RP, Aebischer P. Syngeneic Schwann cells derived from adult nerves seeded in semipermeable guidance channels enhance peripheral nerve regeneration. *J Neurosci* 12:3310-3320, 1992
 125. Dellon AL, Mackinnon SE. An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap. *Plast Reconstr Surg* 82:849-856, 1988
 126. Mackinnon SE, Dellon AL. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast Reconstr Surg* 85:419-424, 1990
 127. Navarro X, Rodríguez FJ, Labrador RO, et al. Peripheral nerve regeneration through bioresorbable and durable nerve guides. *J Periph Nerv Syst* 1:53-64, 1996
 128. Mackinnon SE, Dellon AL. A study of nerve regeneration across synthetic (Maxon) and biologic (collagen) nerve conduits for nerve gaps up to 5 cm in the primate. *J Reconstr Microsurg* 6: 117-121, 1990
 129. Lundborg G, Rosen B, Dahlin L, Danielsen N, Holmberg J. Tubular versus conventional repair of median and ulnar nerves in the human forearm: early results from a prospective, randomised, clinical study. *J Hand Surg* 22A: 99-106, 1997
 130. Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen N. Ulnar nerve repair by the silicone chamber technique: case report. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 25:79-82, 1991
 131. Lundborg G, Rosen B, Abrahamson SO, Dahlin L, Danielsen N. Tubular repair of the median nerve in the human forearm: preliminary findings. *J Hand Surg* 19B: 273-276, 1994
 132. Smith JW. Microsurgery: review of the literature and discussion of microtechniques. *Plast Reconstr Surg* 37:227-245, 1966
 133. Edshage S. Peripheral nerve suture: a technique for improved intraneural topography evaluation of some suture material. *Acta Chir Scand* 1:1-104 (suppl 331), 1964
 134. Bertelli JA, Mira JC. Nerve repair using freezing and fibrin glue: immediate



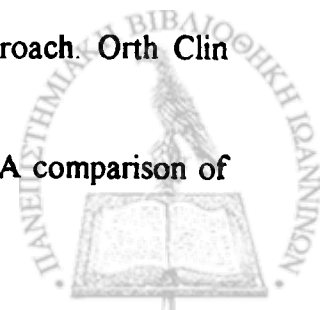
- histological improvement of axonal coaptation. *Microsurgery* 14:135-140, 1993
135. Millesi H. Microsurgery of peripheral nerves. *Hand* 5:157-160, 1973
136. De Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol* 77:634-643, 1982
137. De Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. Peripheral nerve reconnection: improvement of long-term functional effects under simulated clinical conditions in the rat. *Exp Neurol* 81:488-496, 1983
138. Hakstian RW. Functional orientation by direct stimulation. An aid to peripheral nerve repair. *J Bone Joint Surg* 50A: 1178-1186, 1968
139. Williams HB, Terzis JK. Single fascicular recordings: an intraoperative diagnostic tool for the management of peripheral nerve lesions. *Plast Reconstr Surg* 57:562-569, 1976
140. Gruber H, Zenker W. Acetylcholinesterase: histochemical differentiations between motor and sensory nerve fibres. *Brain Res* 51:207-214, 1973
141. Gruber H. Identification of motor and sensory funiculi in cut nerves and their selective reunion. *Br J Plast Surg* 29:70-73, 1976
142. Deutinger M, Girsch W, Burggasser G, Windisch A, Mayr N, Freilinger G. Clinical and electroneurographic evaluation of sensory/motor-differentiated nerve repair in the hand. *J Neurosurg* 78:709-713, 1993
143. Hansson HP. Histochemical demonstration of carbonic anhydrase activity. *Histochemie* 11:112-128, 1967
144. Riley DA, Lang DH. Carbonic anhydrase activity of human peripheral nerves: a possible histochemical aid to nerve repair. *J Hand Surg* 9A: 112-120, 1984
145. Carson KA, Terzis JK. Carbonic anhydrase histochemistry. A potential diagnostic method for peripheral nerve repair. *Clin Plast Surg* 12:227-232, 1985
146. Brunelli G, Monini L. Direct muscular neurotization. *J Hand Surg* 10A: 993-997, 1985
147. Carlstedt TP, Hallin RG, Hedstrom KG, Nilsson-Remahl IA. Functional recovery in primates with brachial plexus injury after spinal cord implantation of avulsed ventral roots. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:649-654, 1993
148. Carlstedt T. Functional recovery after ventral root avulsion and implantation in the spinal cord. *Clin Neurol Neurosurg* 95:109-111, 1993



149. Carlstedt T, Grane P, Hallin RG, Norén G. Return of function after spinal cord implantation of avulsed nerve roots. *Lancet* 346:1323-1325, 1995
150. Viterbo F, Trindade JC, Hoshino K, Mazzonineto A. Latero-terminal neurorrhaphy without removal of the epineural sheath. Experimental study in rats. *Rev Paul Med* 1992; 110:267-275
151. Viterbo F, Trindade JC, Hoshino K, Mazzoni Neto A. End-to-side neurorrhaphy without removal of the epineural sheath: an experimental study in rats. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94:1038-1047
152. Viterbo F, Trindade JC, Hoshino K, Mazzoni A. Two end-to-side neurorrhaphies and nerve graft with removal of the epineural sheath: experimental study in rats. *Br J Plast Surg* 1994; 47:75-80
153. Bertelli JA, dos Santos AR, Calixto JB. Is axonal sprouting able to traverse the conjunctival layers of the peripheral nerve? A behavioral, motor, and sensory study of end-to-side nerve anastomosis. *J Reconstr Microsurg* 1996; 12: 559-563
154. Noah EM, Williams A, Fortes W, Terzis JK. A new animal model to investigate axonal sprouting after end-to-side neurorrhaphy. *J Reconstr Microsurg* 1997; 13: 317-325
155. Noah EM, Williams A, Jorgenson C, Skoulis TG, Terzis JK. End-to-side neurorrhaphy: a histologic and morphometric study of axonal sprouting into an end-to-side nerve graft. *J Reconstr Microsurg* 1997; 12: 99-106
156. Al-Qattan MM, Al-Thunyan A. Variables affecting axonal regeneration following end-to-side neurorrhaphy. *Br J Plast Surg* 1998; 51: 238-242
157. Zhao J, Chen Z, Chen T. Nerve regeneration after terminolateral neurorrhaphy: experimental study in rats. *J Reconstr Microsurg* 1997; 13: 31-37
158. Tham SK, Morisson WA. Motor collateral sprouting through an end-to-side nerve repair. *J Hand Surg* 1998; 23A: 844-851
159. Lundborg G, Zhao Q, Kanje M, Danielsen N, Kerns JM. Can sensory and motor collateral sprouting be induced from intact peripheral nerve by end-to-side anastomosis? *J Hand Surg* 1994; 19B: 227-282
160. Frey M, Giovanoli P, Girsch W. Clinical application of end-to-side nerve coaption for sensory or motor reinnervation. *J Hand Surg* 1999; 24B: 9 (suppl 1)
161. Bach-y-Rita P. Sensory plasticity. Applications to a vision substitution system. *Acta Neurol Scand* 1967; 43: 417-426

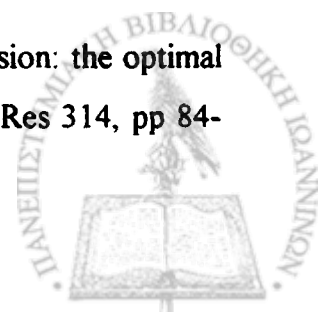


162. Bach-y-Rita P. The brain beyond the synapse: a review. *Neuroreport* 1994; 5: 1553-1557
163. Wynn Parry CB, Salter M. Sensory re-education after median nerve lesions. *Hand* 1976; 8: 250-257
164. Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted differentiation. *Neuroscience* 1983; 8: 33-55
165. Wall JT, Kaas JH, Sur M, Nelson RJ, Felleman DJ, Merzenich MM. Functional reorganization in somatosensory cortical areas 3b and 1 of adult monkeys after median nerve repair: possible relationships to sensory recovery in humans. *J Neurosci* 1986; 6: 218-233
166. Wall JT, Kaas JH. Long-term cortical consequences of reinnervation errors after nerve regeneration in monkeys. *Brain Res* 1986; 372: 400-404
167. Rosen B, Lundborg G, Dahlin LB, Holmberg J, Karlson B. Nerve repair: correlation of restitution of functional sensibility with specific cognitive capacities. *J Hand Surg* 1994; 19B: 452-458
168. Imai H, Tajima T, Natsumi Y. Successful reeducation of functional sensibility after median nerve repair at the wrist. *J Hand Surg* 1991; 16A: 60-65
169. Lundborg G. Nerve repair: current concept and future perspectives. *Br J Hand Ther* 4:5-7, 1999
170. Wang GY, Hirai K, Shimada H, Taji S, Zhong SZ. Behavior of axons, Schwann cells and perineurial cells in nerve regeneration within transplanted nerve grafts: effects of anti-laminin and anti-fibronectin antisera. *Brain Res* 583:216-226, 1992
171. Zamboni WA, Brown RE, Roth AC, Mathur A, Stephenson LL. Functional evaluation of peripheral nerve repair and the effect of hyperbaric oxygen. *J Reconstr Microsurg* 11:27-29, 1995
172. Millesi H, Meissl G, Berger A. The interfascicular nerve grafting of the median, ulnar and radial nerves. *J Bone Joint Surg* 58A: 209-218, 1976
173. Terzis JK, Smith KL. The peripheral nerve: structure, function and reconstruction: New York, Raven Press, 1990
174. Breindenbach WC. Vascularized nerve grafts. A practical approach. *Orth Clin North Am* 19:81-89, 1988
175. Doi K, Tamaru K, Sakai K, Kuwata N, Kurafuji Y, Kawai S. A comparison of

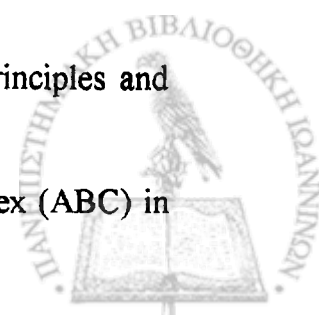


- vascularized and conventional sural nerve grafts. *J Hand Surg* 17A: 670-676, 1992
176. Merle M, Dautel G. Vascularized nerve grafts. *J Hand Surg* 16:483-488, 1991
177. Mackinnon SE, Hudson AR, Bain JR, Falk RE, Hunter DA. The peripheral nerve allograft: an assessment of regeneration in the immunosuppressed host. *Plast Reconstr Surg* 79:436-446, 1987
178. Gulati AK, Cole GP. Nerve graft immunogenicity as a factor determining axonal regeneration in the rat. *J Neurosurg* 72:114-122, 1990
179. Ide C, Tohyama K, Tajima K, et al. Long acellular nerve transplants for allergic grafting and the effects of basic fibroblast growth factor on the growth of regenerating axons in dogs: a preliminary report. *Exp Neurol* 154:99-112, 1998
180. Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Regeneration of the rat sciatic nerve into allografts made acellular through chemical extraction. *Brain Res* 795:44-54, 1998
181. Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates Schwann cell invasion and neovascularization in acellular nerve grafts. *J Neurosci* 19:5731-5740, 1999
182. Mackinnon SE. Nerve allotransplantation following severe tibial nerve injury. Case report. *J Neurosurg* 84:671-676, 1996
183. Dubernard J-M, Owen E, Herzberg G, et al. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 353:1315-1320, 1999
184. Hebebrand D, Zohman G, Jones NF. Nerve xenograft transplantation: immunosuppression with FK-506 and RS-61443. *J Hand Surg* 22B: 304-307, 1997
185. Ide C, Tohyama K, Yokota R, Nitatori T, Onodera S. Schwann cell basal lamina and nerve regeneration. *Brain Res* 288:61-75, 1983
186. Glasby MA, Gschmeissner SE, Huang CL, De Souza BA. Degenerated muscle grafts used for peripheral nerve repair in primates. *J Hand Surg* 11B: 347-351, 1986
187. Glasby MA, Carrick MJ, Hems TEJ. Freeze-thawed skeletal muscle autografts used for brachial plexus repair in the non-human primate. *J Hand Surg* 17B: 526-535, 1992
188. Whitworth IH, Doré C, Hall S, Green CJ, Terenghi G. Different muscle graft denaturing methods and their use for nerve repair. *Br J Plast Surg* 48:492-499, 1995
189. Calder JS, Green CJ. Nerve-muscle sandwich grafts: the importance of Schwann

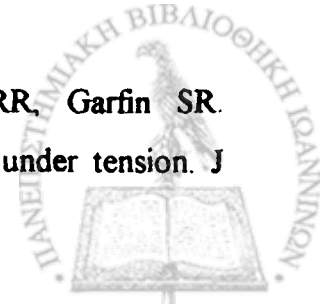
- cells in peripheral nerve regeneration through muscle basal lamina conduits. *J Hand Surg* 20B: 423-428, 1995
190. Norris RW, Glasby MA, Gattuso JM, Bowden REM. Peripheral nerve repair in humans using muscle autografts: a new technique. *J Bone Joint Surg* 70B: 530-533, 1988
191. Hems TEJ, Glasby MA. The limit of graft length in the experimental use of muscle grafts for nerve repair. *J Hand Surg* 18B: 165-170, 1993
192. Calder JS, Norris RW. Repair of mixed peripheral nerves using muscle autografts: a preliminary communication. *Br J Plast Surg* 46:557-564, 1993
193. Foidart-Dessalle M, Dubuisson A, Lejeune A, et al. Sciatic nerve regeneration through venous or nervous grafts in the rat. *Exp Neurol* 148:236-246, 1997
194. Lundborg G, Dahlin L, Dohi D, Kanje M, Terada N. A new type of "bioartificial" nerve graft for bridging of extended defects in nerves. *J Hand Surg* 22B: 299-303, 1997
195. Brandt J, Dahlin LB, Lundborg G. Autologous tendons used as grafts for bridging peripheral nerves defects. *J Hand Surg* 24B: 284-290, 1999
196. Suzuki Y, Tanihara M, Ohnishi K, Suzuki K, Endo K, Nishimura Y. Cat peripheral nerve regeneration across 50 mm gap repaired with a novel nerve guide composed of freeze-dried alginate gel. *Neurosci Lett* 259:75-78, 1999
197. Newman CG. The expansion of an area of skin by progressive distention of a subcutaneous ballo. *Plast Reconstr Surg* 19:124, 1957
198. Milner RH. The effect of tissue expansion of peripheral nerves. *Br J Plast Surg* 42:414, 1989
199. Manders EK, Saggars GC, Diaz-Alonso P, et al. Elongation of peripheral nerve and viscera containing smooth muscle. *Clin Plast Surg* 14:551, 1987
200. Wood RJ, Adson MH, VanBeek AL, et al. Controlled expansion of peripheral nerves: comparison of nerve grafting and nerve expansion/repair for canine sciatic nerve defects. *J Trauma* 31:686, 1991
201. Hall GD, Van Way III CW. A comparison of nerve grafting and tissue expansion techniques in the rat. *Microsurgery* 15:439-442, 1994
202. Skoullis TG, Lovice D, Von Fricken K, Terzis JK. Nerve expansion: the optimal answer for the short nerve gap. Behavioral analysis. *Cl Orth Rel Res* 314, pp 84-94, 1995



203. Beris AE, Naka KK, Skopelitou A, Kostas I, Vragalas V, Konitsiotis S, Bontioti E, Soucacos PN. Functional assessment of the rat sciatic nerve following intraoperative expansion: the effect of recovery duration on behavioural, neurophysiological, and morphological measures. *Microsurgery* 17:568-577, 1996
204. Brunelli GA, Viggasio A, Brunelli GR. Different conduits in peripheral nerve surgery. *Microsurgery* 15:176-178, 1994
205. Tang JB. Group fascicular vein grafts with interposition of nerve slices for long ulnar nerve defects. Report of three cases. *Microsurgery*, 14:404-408, 1993
206. Fujisawa K, Hirata H, Inada H, Morita A, Hibasami H. Elongation of Wallerian degenerating nerve with tissue expander: A functional, morphometrical and immunohistochemical study. *Microsurgery* 16:684-691, 1995
207. Van der Wey LP, Polder TW, Stegeman DF, Dabreels-Festen AA, Spanwen PH, Gabreels FJ. Peripheral nerve elongation by Laser Doppler flowmetry-monitored expansion: An experimental basis for future application in the management of peripheral nerve defects. *Plast Reconstr Surg* 97:568-576, 1996
208. Milner RH. The effect of tissue expansion on peripheral nerves. *Br J Plast Surg* 42:414-421, 1989
209. Milner RH, Wilkins PR. The recovery of peripheral nerves following tissue expansion. *J Hand Surg* 17B: 78-85, 1992
210. Hall GD, Van Way CW, Tau Kung F, Compton-Allen M. Peripheral nerve elongation with tissue expansion techniques. *J Trauma* 34:401-405, 1993
211. Ruiz-Razura A, Layton EG, Williams JL, Cohen BE. Clinical applications of acute intraoperative arterial elongation. *J Reconstr Microsurg* 9:335-340, 1993
212. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg* 83:129-136, 1989
213. Mori K, Kawamata M, Mitani H, Yamazaki Y, Fujita M. A neurophysiologic study of ketamine anaesthesia in the cat. *Anesthesia* 35:373-383, 1971
214. Tang AH, Schroeder LA. Spinal cord depressant effects of ketamine and etoxadrol in the cat and the rat. *Anesthesia* 39:37, 1973
215. Kimura J (ed). *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practices*, 2nd ed. Philadelphia, F.A. Davis, 1989
216. Hsu SM, Reine I, Fanger H. Use of avidin-biotin peroxidase complex (ABC) in



- immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabelled antibody (PAP) procedures. *J Histochem*; 29:577-580, 1981
217. Χαρχαντή ΑΒ: Μορφολογική και Ανοσοϊστοχημική Μελέτη του Φυσιολογικού και Παθολογικού Μαστικού Παρεγχύματος και με Μεθόδους Ηλεκτρονικής Μικροσκοπίας. Διδακτορική διατριβή, Ιωάννινα, 2002
218. Buehler MJ, Seaber AV, Urbaniak JR. The relationship of functional return to varying methods of nerve repair. *J Reconstr Microsurg* 6:61-69, 1990
219. Dellon ES, Dellon AL. Functional assessment of neurological impairment: Track analysis in diabetic and compression neuropathies. *Plast Reconstr Surg* 88:686-694, 1991
220. Hare GM, Evans PJ, Mackinnon SE, Best TJ, Bain JR, Szalai JR, Hunter DA. Walking track analysis: A long term assessment of peripheral nerve recovery. *Plast Reconstr Surg* 89:251-258, 1992
221. Chen LA, Seaber AV, Glisson RR, Davies H, Murrell GA, Anthony DC, Urbaniak JR. The functional recovery of peripheral nerves following defined acute crush injuries. *J Orthop Res* 10:657-664, 1992
222. Shen N, Zhu J. Application of sciatic function index in nerve functional assessment. *Microsurgery* 16:552-555, 1995
223. Chen LA, Seaber AV, Urbaniak JR. The influence of magnitude and duration of crush load on functional recovery of the peripheral nerve. *J Reconstr Microsurg* 9:299-306, 1993
224. Weber RA, Proctor WH, Warner MR, Verheyden CN. Autotomy and the sciatic functional index. *Microsurgery* 14:323-327, 1993
225. Ruiz-Razura A, Sozer SO, Layton EG, Hill LH, Cohen BE. Comparative study between acute intraoperative arterial elongation and the use of the interpositional vein graft for arterial reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 11:145-150, 1995
226. Spiegel DA, Seaber AV, Chen L, Urbaniak JR. Recovery following stretch injury to the sciatic nerve of the rat: An in vivo study. *J Reconstr Microsurg* 9:69-74, 1993
227. Ogata K, Naito M. Blood flow of peripheral nerve, effects of dissection, stretching and compression. *J Hand Surg* 118:10-14, 1986
228. Wall EJ, Massie JB, Kwan MK, Rydevik BL, Myers RR, Garfin SR. Experimental stretch neuropathy. Changes in nerve conduction under tension. *J*



Bone Joint Surg 74B: 126-129, 1992

229. Malizos KN, Pappa SG, Ioachim E, Dailiana ZH, Soucacos PN. Vein conduits for the management of neuromas and short defects of sensory nerves. Experimental data and clinical evidence. Rom J Reconstr Microsurgery 2:31-36, 1997

