

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Η. ΜΠΑΣΤΟΥΝΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΤΟΥ
ΜΑΡΚΟΥ ΚΩΝ. ΚΑΡΒΕΛΑ

Συγκριτική μελέτη γεφυρώσεως νευρικών ελλειμμάτων
με βιολογικά και συνθετικά μοσχεύματα

– πειραματική μελέτη –

ΑΘΗΝΑ 2004

Συγκριτική μελέτη γεφυρώσεως νευρικών ελλειμμάτων

με βιολογικά και συνθετικά μοσχεύματα

– πειραματική μελέτη –

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΟΥ

ΜΑΡΚΟΥ ΚΩΝ. ΚΑΡΒΕΛΑ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Η. ΜΠΑΣΤΟΥΝΗΣ

Συγκριτική μελέτη γεφυρώσεως νευρικών ελλειμμάτων
με βιολογικά και συνθετικά μοσχεύματα

– πειραματική μελέτη –

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΤΟΥ
ΜΑΡΚΟΥ ΚΩΝ. ΚΑΡΒΕΛΑ

Βαθμός διδακτορικής διατριβής: «ΠΑΜΨΗΦΕΙ ΑΡΙΣΤΑ»

ΑΘΗΝΑ 2004

Copyright © Μάρκος Κων. Καρβέλας

mkarvelas@hotmail.com

Η πνευματική ιδιοκτησία αποκτάται χωρίς καμία διατύπωση και χωρίς την ανάγκη ρήτρας απαγορευτικής των προσβολών της. Επισημαίνεται πάντως ότι απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η ολική ή μερική αναπαραγωγή του παρόντος έργου με οποιοδήποτε μέσο, τρόπο ή μορφή, στο πρωτότυπο ή σε μετάφραση ή σε άλλη διασκευή, χωρίς τη γραπτή άδεια του συγγραφέα (Ν. 2121/1993 και Διεθνής Σύμβαση της Βέρνης που έχει κυρωθεί με το Ν. 100/1975).

Γλυκεία Μητρί,

Φιλτάτω Πατρί

Αγάπης δείγμα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Εισαγωγή

II. Πρόλογος

III Α. Γενικό Μέρος: Ανατομία, Φυσιολογία, Παθολογία και Κλινική του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος

1. Ανατομία και ιστολογία των περιφερικών νεύρων

1.1 Νευρώνας και νευρικές ίνες

1.2 Μυελίνη περιφερικών νεύρων και εμμύελες νευρικές ίνες

1.3 Αμύελες νευρικές ίνες (Remak-ίνες)

1.4 Αρχιτεκτονική των περιφερικών νεύρων

1.5 Αιμάτωση των περιφερικών νεύρων

2. Φυσιολογία των περιφερικών νεύρων

2.1 Δυναμικό νευρικής μεμβράνης

2.2 Δυναμικό ενέργειας

2.3 Μετάδοση του δυναμικού ενέργειας κατά μήκος της νευρικής ίνας

2.4 Ταξινόμηση των νευρικών ινών των περιφερικών νεύρων

3. Ιστοπαθολογία της μετατραυματικής εκφύλισης και της αναγέννησης των περιφερικών νεύρων

3.1 Τραυματικές επιδράσεις επί των περιφερικών νεύρων

**3.2 Μετατραυματική εκφύλιση των περιφερικών νεύρων
(Waller – Degeneration)**

3.3 Αναγέννηση των περιφερικών νεύρων

**4. Κλινική ταξινόμηση των τραυματικών κακώσεων των
περιφερικών νεύρων**

**5. Χειρουργική αποκατάσταση των τραυματικών κακώσεων των
περιφερικών νεύρων**

**5.1 Η μικροχειρουργική τεχνική στην αποκατάσταση των
κακώσεων των περιφερικών νεύρων –Τύποι μοσχευμάτων**

5.2 Είδη συρραφής και αναστόμωσης

5.3 Αιμάτωση του μοσχεύματος

Πίνακας I

Πίνακας II

**IIIB. Ειδικό Μέρος: Παράπλευρη αναγέννηση νευρικών ινών
διαμέσου νευρικών αγωγών συρραφθέντων τελικοπλάγια σε
περινευρικό παράθυρο ακέραιων ισχιακών νεύρων σε επίμυες**

1. Σκοπός της εργασίας

2. Πειραματικό υλικό και μέθοδος

2.1 Περιγραφή του πειράματος–Τεχνική

2.2 Πειραματικές ομάδες

3. Αξιολόγηση του πειράματος

**3.1 Λειτουργική αξιολόγηση (λειτουργικότητα μέλους – Peroneal
functional index)**

3.2 Ιστολογική – Μικροσκοπική μελέτη

3.3 Μορφομετρική ανάλυση

4. Αποτελέσματα της εργασίας

4.1 Λειτουργική θεώρηση – Υπολογισμός της λειτουργικότητας του μέλους

4.2 Ιστολογική – Μικροσκοπική τεκμηρίωση

4.3 Μορφομετρική μελέτη

5. Συζήτηση

6. Συμπεράσματα

IV.Περίληψη

– Summary

V. Βιβλιογραφία

I. Εισαγωγή

Επιστήμη είναι η εξερεύνηση του εσχάτου λόγου ιδεών και πραγμάτων. Η διαφορά μεταξύ της «απλής» γνώσεως και της «επιστημονικής» έγκειται εις το ότι η μεν πρώτη περιορίζεται εις το «ότι», η δε δευτέρα επιζητεί και το «διότι», όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο αείμνηστος ιατροφιλόσοφος καθηγητής της Χειρουργικής Κ. Μέρμηγκας στο έργο του «Επιστημολογία». Όταν αυτή η εξερεύνηση στοχεύει στην, κατά το δυνατόν πλήρη, αποκατάσταση της υγείας του πάσχοντος συνανθρώπου μας, τότε επιτυγχάνεται και ο ύψιστος και θεάρεστος σκοπός της Ιατρικής, που θεολογικά είναι «η αρωγή στον πεπτοκώτα άνθρωπο».

Το έτος 1873 πραγματοποιήθηκε από τον Hüter η πρώτη συρραφή νευρικών κολοβωμάτων περιφερικών νεύρων. Η πρώτη αυτή προσπάθεια έγινε στο ανατομικό επίπεδο του περινεύριου. Η ελλιπής γνώση στην ενδονευρική τοπογραφία καθώς και στον προσανατολισμό των νευρικών ινών και δεσμίδων ήταν τα βασικά ανατομικά αίτια των πενιχρών αποτελεσμάτων στην αποκατάσταση των τραυματισμών των περιφερικών νεύρων.

Οι εφαρμογές της γνώσης, που περιέγραψαν πρωτεργάτες ερευνητές, όπως ο Glisson, ο Galvani, ο Schwann, ο Remak, ο οποίος ξεχώρισε τις εμμύελες από τις αμύελες νευρικές ίνες, ο Purkinje, που περιέγραψε τις συνάψεις μεταξύ των νευρώνων καθώς και ο Waller, ο οποίος πρώτος ασχολήθηκε και περιέγραψε την ιστοπαθολογία, που επέρχεται μετά από μία κάκωση περιφερικού νεύρου, διαδραμάτισαν προεξάρχοντα ρόλο στην περαιτέρω μελέτη

και χειρουργική αποκατάσταση των τραυματικών κακώσεων των περιφερικών νεύρων.

Η πρώτη εφαρμογή του χειρουργικού μικροσκοπίου από τον Smith, το έτος 1964, και κατά συνέπεια η πρόοδος της μικροχειρουργικής οδήγησε στην καλύτερη χειρουργική παρασκευή των νευρικών κολοβωμάτων και κατ' επέκταση στην τελειότερη συρραφή αυτών με διαφορετικές μεθόδους και τεχνικές.

Η γνώση, ότι η χειρουργική αποκατάσταση της ανατομικής συνέχειας ενός περιφερικού νεύρου δεν πρέπει να πραγματοποιείται υπό τάση διότι διαφορετικά αναπτύσσεται συνδετικός ουλώδης ιστός, ο οποίος περιορίζει την αναγέννηση του νευρικού ιστού, αποτελεί μία μείζονα κατάκτηση στην τεχνική της μικροχειρουργικής αποκατάστασης των κακώσεων των περιφερικών νεύρων.

Ο Millesi το 1972 μετά από πειραματικές μελέτες κατέληξε στο σημαντικό συμπέρασμα, ότι η ανατομική αναγέννηση και κατά συνέπεια και η αποκατάσταση στη λειτουργικότητα των νευραξόνων, όταν υφίσταται νευρικό ανατομικό έλλειμμα μεταξύ των κολοβωμάτων, είναι επιτυχεστέρα με την παρεμβολή μοσχευμάτων.

Σύγχρονοι ερευνητές όπως οι Terzis, Synderland και Berger μελέτησαν τη χειρουργική αποκατάσταση των κακώσεων των περιφερικών νεύρων χρησιμοποιώντας είτε βιολογικά είτε συνθετικά μοσχεύματα εφαρμόζοντας διαφορετικές τεχνικές συρραφής. Τα μοσχεύματα αυτά χρησιμοποιούνται ως οδηγοί-αγωγοί, μέσω των οποίων κατευθύνεται η αναγέννηση των νευρικών ινών.

Τελικώς θεωρείται, ότι πλήρης αποκατάσταση στη λειτουργικότητα ενός περιφερικού νεύρου μετά από μία πλήρη διατομή αυτού πρακτικά σπανίως επιτυγχάνεται.

II. Πρόλογος

Η μικροχειρουργική αποκατάσταση των κακώσεων του περιφερικού νευρικού συστήματος αποτελεί στις μέρες μας μία μείζονα πρόκληση. Η πολύπλοκη ανατομία και φυσιολογία των περιφερικών νεύρων καθώς και η δυσπροσπέλαστη ιστοπαθολογία και παθοφυσιολογία του τραυματισμού αυτών καθιστούν ιδιαίτερος δύσκολη την επανορθωτική νευροχειρουργική για το περιφερικό νευρικό σύστημα. Η πρόοδος της επιστημονικής γνώσης στον τομέα της νευροβιολογίας και νευροβιοχημείας μαζί με τη συνεχόμενη τελειοποίηση των τεχνικών της μικροχειρουργικής καθώς και με τη σύγχρονη τεχνολογική υποστήριξη, όπως π.χ. αρτιότερο και με περισσότερες δυνατότητες χειρουργικό μικροσκόπιο, παρέχει μεγάλες δυνατότητες στη χειρουργική των περιφερικών νεύρων και μετατρέπει προσδοκίες προηγούμενων δεκαετιών σε σύγχρονη κλινική πραγματικότητα. Νεότερα δεδομένα, τρέχουσες ανακαλύψεις και εξελίξεις και τέλος σύγχρονα πειραματικά μοντέλα στον τομέα της χειρουργικής αποκατάστασης των κακώσεων των περιφερικών νεύρων υπόσχονται ένα ευοίωνο μέλλον.

Η παρούσα πειραματική μελέτη διαιρείται σε δύο μέρη:

Στο Πρώτο (Γενικό) Μέρος γίνεται πρωτίστως μία περιγραφή στην ανατομία, μακροσκοπική και μικροσκοπική καθώς και στη φυσιολογία του περιφερικού νευρικού συστήματος. Ακολουθεί η περιγραφή της ιστοπαθολογίας των κακώσεων των περιφερικών νεύρων και μία κλινική θεώρηση και ταξινόμηση αυτών. Το Γενικό Μέρος τελειώνει με μία ιδιαίτερη αναφορά στη μικροχειρουργική τεχνική και αποκατάσταση των τραυματισμών των περιφερικών

νεύρων καθώς και στις δυνατότητες, που υπάρχουν προκειμένου να γεφυρωθούν τραυματικά ελλείμματα χρησιμοποιώντας διάφορους τύπους μοσχευμάτων ως αγωγούς για την ανάπτυξη των νευρικών ινών.

Στο Δεύτερο (Ειδικό) Μέρος αρχικά καθορίζεται ο σκοπός της συγκεκριμένης πειραματικής μελέτης, όπου αναπτύσσεται και το πειραματικό μοντέλο της εργασίας. Στη συνέχεια ακολουθεί η αξιολόγηση του πειράματος και των αποτελεσμάτων αυτού. Κατόπιν, στα πλαίσια μιας συζήτησης, γίνεται ένας εκτενής σχολιασμός των ευρημάτων και η σύγκριση αυτών με προηγούμενες παρόμοιες πειραματικές μελέτες. Εν κατακλείδι παρουσιάζονται τα τελικά συμπεράσματα της εργασίας.

Στην παρούσα στιγμή της εκπονήσεως αυτής της πειραματικής μελέτης αισθάνομαι βαθιά και ιερή υποχρέωση όπως αναφερθώ, εκφράζοντας τις ολόθερμες και εγκάρδιες ευχαριστίες μου, στους Ακαδημαϊκούς συντελεστές, στους συνεργάτες και φίλους, που όχι απλά υποστήριξαν, αλλά και βοήθησαν σημαντικά, προκειμένου να πραγματοποιηθεί και να ολοκληρωθεί αυτή η πειραματική μελέτη.

Τις πιο θερμές και ευγνώμονες ευχαριστίες μου επιθυμώ πρωτίστως να απευθύνω στον Καθηγητή Χειρουργικής κ. Ηλία Μπαστούνη για την αμέριστη βοήθεια και υποστήριξη του σε όλη τη διάρκεια εκτέλεσης και συγγραφής της εργασίας.

Με βαθιά συγκίνηση εκφράζω ένα μεγάλο «ευχαριστώ» στον αείμνηστο Αναπλ. Καθηγητή Πλαστικής Χειρουργικής και Μικροχειρουργικής Ι. Ιωάννοβιτς διότι ήταν από τους εμπνευστές και καθοδηγητές της παρούσας πειραματικής μελέτης.

Τον Επικ. Καθηγητή Νευροχειρουργικής κ. Ε. Μποβιάτση ευχαριστώ θερμά διότι η κάθε συνάντηση και συζήτηση μαζί του ήταν ιδιαίτερος ζεστή και εποικοδομητική αποσκοπώντας στην καλύτερη και επιτυχεστέρα παρουσίαση της συγκεκριμένης εργασίας.

Ιδιαίτερος εγκάρδιες ευχαριστίες εκφράζω στο Λέκτορα Χειρουργικής κ. Εμμ. Πικουλή διότι πάντοτε πρόθυμα και καλοπροαίρετα έκανε τις επιστημονικές του επισημάνσεις.

Από τη θέση αυτή επιθυμώ να διατυπώσω εκ βάθους καρδιάς τις ολόθερμες ευχαριστίες μου για τις πολύτιμες οδηγίες και παρατηρήσεις του στη συνολική επεξεργασία της παρούσας μελέτης, στον Αναπλ. Διευθυντή της Κλινικής της Πλαστικής Χειρουργικής-Μικροχειρουργικής και Κέντρου Εγκαυμάτων του Περ. Γεν. Νοσοκ. Αθηνών «Γ.Γεννηματάς», Δρ. κ. Κ. Σταματόπουλο, τον οποίο ιδιαίτερος και με κάθε σεβασμό θεωρώ ως διδάσκαλο και εμπνευστή μου στη σπουδή της Ιατρικής.

Εγκάρδια ευχαριστώ επίσης το Διευθυντή του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Περ. Γεν. Νοσοκ. Αθηνών «Γ.Γεννηματάς», Δρ. κ. Κοντογιώργο, για τη σημαντική προσφορά του στη μελέτη και αξιολόγηση των ιστολογικών παρασκευασμάτων της παρούσας εργασίας.

Η πειραματική αυτή εργασία θα ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθεί χωρίς την ύπαρξη ενός άρτια εξοπλισμένου πειραματικού εργαστηρίου με σωστά και επιστημονικά εκπαιδευμένο προσωπικό, το οποίο διαρκώς και με ιδιαίτερη προθυμία ήταν πάντοτε παρόν, για να επιλύει τυχόν προβλήματα, που αναφύονταν κατά τη διάρκεια των πειραμάτων. Για τους πιο πάνω λόγους, αλλά και για την πάντοτε φιλική και οικεία βοήθεια, συνεργασία και καθοδήγηση,

ευχαριστώ εγκάρδια το Διευθυντή του Ερευνητικού-Πειραματικού Τμήματος της Φαρμακοβιομηχανίας ELPEN Α.Ε. Βιολόγο Δρ. κ. Α. Παπαλόη.

Επίσης επιθυμώ να διατυπώσω έναν ολόθερμο και εγκάρδιο ευχαριστήριο χαιρετισμό στον εξάίρετο φίλο και συνάδελφο ιατρό, ειδικευόμενο της Πλαστικής Χειρουργικής στην Κλινική της Πλαστικής Χειρουργικής-Μικροχειρουργικής και Κέντρου Εγκαυμάτων του Περ. Γεν. Νοσοκ. Αθηνών «Γ.Γεννηματάς», Δρ. κ. Α. Γραββάνη, για την αμέριστη, προθυμότατη και ανεκτίμητη προσφορά του στην εκτέλεση των πειραμάτων και στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της εργασίας.

Η συγκεκριμένη μελέτη θα ήταν πρακτικά δύσκολο να ολοκληρωθεί χωρίς την υψηλή γνώση και επιστημονική συνεισφορά, ειδικά στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων και κειμένου, του εξάιρετου συναδέλφου και φίλου ιατρού, ειδικευόμενου της Γενικής Ιατρικής στο Περ. Γεν. Νοσοκ. Ελευσίνας «Θριάσιο», κ. Κ. Μίχα. MD, MSc Βιοστατιστικού.

Στο χρονικό επίλογο αυτής της εργασίας επιθυμώ ολόψυχα να ευχαριστήσω όλους εκείνους, φίλους και γνωστούς, που καθ' όλη τη διάρκεια της, μου συμπαραστάθηκαν ποικιλοτρόπως, ενισχύοντας την προσπάθειά μου «στην εξερεύνηση του εσχάτου λόγου ιδεών και πραγμάτων».

ΙΙΙΑ. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ανατομία, Φυσιολογία, Παθολογία και Κλινική του

Περιφερικού Νευρικού Συστήματος

1. Ανατομία και Ιστολογία των περιφερικών νεύρων

1.1 Νευρώνας και νευρικές ίνες

Ο νευρικός ιστός κατά την εμβρυϊκή περίοδο δημιουργείται από το εμβρυϊκό εξώδερμα. Από τη **νωτιαία χορδή** αναπτύσσεται το νευρικό σύστημα. Αρχικά σχηματίζεται ο **νευρικός δίσκος**, κατόπιν τα ακραία μέρη του δίσκου μεγαλώνουν σε εύρος σχηματίζοντας τη **νευρική αύλακα**. Οι άκρες αυτής της αύλακας αναπτύσσονται, πλησιάζοντας μεταξύ τους και τελικά συγχωνεύονται σχηματίζοντας το **νευρικό σωλήνα**. Κατ' αυτόν τον τρόπο δημιουργείται **δομικά** ολόκληρο το νευρικό σύστημα. Ένα τμήμα των κυττάρων, πλάγια προς τη νευρική αύλακα, που περιλαμβάνουν τη **νευρική ακρολοφία**, μεταναστεύουν σε μεγάλη απόσταση δημιουργώντας έτσι το μεγαλύτερο μέρος του **περιφερικού νευρικού συστήματος**.

Το νευρικό κύτταρο ή **νευρώνας** αποτελεί μία ανεξάρτητη ανατομική και λειτουργική μονάδα με ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά. Κατά κανόνα ο κάθε νευρώνας αποτελείται από τρία ανατομικά στοιχεία: α) από το **κυτταρικό σώμα ή περικάρυο**, β) από τους **δενδρίτες** και γ) από το **νευράξονα ή νευρίτη**. Το περικάρυο αντιπροσωπεύει το τροφικό κέντρο για ολόκληρο το νευρικό κύτταρο ενώ ταυτόχρονα είναι δεκτικό και σε ερεθίσματα. Οι δενδρίτες, ως πολλαπλές επιμήκεις αποφυάδες, είναι εξειδικευμένες να δέχονται ερεθίσματα από το περιβάλλον. Τέλος ο νευρίτης αποτελεί μία μόνη αποφυάδα ειδικευμένη να παράγει και να μεταφέρει νευρικές ώσεις σε άλλα κύτταρα. Το απώτερο τμήμα του νευράξονα διακλαδίζεται, συνήθως, σχηματίζοντας την **τελική**

διακλάδωση. Κάθε τέτοιος κλάδος καταλήγει στο επόμενο κύτταρο με μία διεύρυνση, που καλείται **τελικός βολβός ή τελικό κομβίο.**

Οι νευρώνες δέχονται ερεθίσματα-πληροφορίες διαμέσου των δενδριτών και των κυτταρικών σωμάτων. Η μετάβαση των ερεθισμάτων περιφερικά γίνεται από τους νευρίτες. Αυτή η λειτουργική αλληλουχία ονομάζεται **δυναμική πόλωση.**

Το ανατομικό σύμπλεγμα, που αποτελείται από το νευράξονα και το ειδικό έλυτρο που τον περιβάλλει σε όλο το μήκος του καλείται **νευρική ίνα.** Η λειτουργική μονάδα, που μεταφέρει τη νευρική ώση είναι ο νευρίτης. Τα έλυτρα των νευραξόνων προέρχονται από το εξώδερμα και ανατομικά αποτελούνται από ένα εξειδικευμένο κύτταρο, που περιβάλλει το νευρίτη και ενίοτε από τα παράγωγα-εναποθέσεις αυτού του κυττάρου πέριξ του νευρίτου δίκην μονήρων ή πολλαπλών μεμβρανών. Συγκροτημένες ομάδες νευρικών ινών αποτελούν τις νευρικές οδούς στον εγκέφαλο, στο νωτιαίο μυελό καθώς και τα περιφερικά νεύρα. Στις νευρικές ίνες του κεντρικού νευρικού συστήματος το κύτταρο, που περιβάλλει το νευρίτη είναι τα ολιγοδενδροκύτταρα ενώ στις περιφερικές νευρικές ίνες είναι το **κύτταρο του Schwann.**

Με βάση μορφολογικά και λειτουργικά κριτήρια οι νευρικές ίνες κατηγοριοποιούνται σε **εμύελες** και σε **αμύελες** νευρικές ίνες (Remak-ίνες), ανάλογα με το αν επικαλύπτονται από τη **μυελίνη**, ουσία, η οποία παράγεται και εναποτίθενται κυκλοτερώς επί του νευράξονα από τα ειδικά κύτταρα, που τον περιβάλλουν και τα οποία, όπως προαναφέρθηκε, στο περιφερικό νευρικό σύστημα είναι τα **κύτταρα του Schwann.**

1.2 Μυελίνη περιφερικών νεύρων και εμμύελες νευρικές ίνες

Παρατηρώντας μία εμμύελη νευρική ίνα σε εγκάρσια τομή διακρίνονται σε μικροσκοπικό επίπεδο τρεις βασικές ανατομικές δομές: ο νευράξονας, ο οποίος περιβάλλεται σε όλη του τη διάμετρο κυκλοτερώς από μεμβρανοειδείς στιβάδες μυελίνης, ενώ ταυτόχρονα νευράξονας και στρώματα μυελίνης είναι εγκατεστημένα στο σώμα του κυττάρου του Schwann.

Η μυελίνη είναι ένα παράγωγο του κυττάρου του Schwann, η οποία εναποτίθενται γύρω από το νευράξονα με σπироειδή ανοίγματα, που κάνει η κυτταροπλασματική μεμβράνη αυτού του εξειδικευμένου κυττάρου. Αυτή η διεργασία καλείται **μυελίνωση ή μυελινοποίηση του νευράξονα** και διαρκεί από τη 15^η εμβρυϊκή εβδομάδα μέχρι την ενηλικίωση του ανθρώπου (κυρίως για το κεντρικό νευρικό σύστημα). Εμβρυολογικές μελέτες απέδειξαν, ότι το πρώτο στάδιο για το σχηματισμό της μυελίνης είναι η διείσδυση του νευράξονα σε μία υπάρχουσα σχισμή του κυτταροπλάσματος του κυττάρου του Schwann. Οι άκρες αυτής της σχισμής συμπλησιάζουν για να σχηματίσουν ένα **μεσάξονα**, με τέτοιο τρόπο ώστε οι πλασματικές μεμβράνες των δύο άκρων να συγχωνεύονται στην εξωτερική τους επιφάνεια. Στο επόμενο στάδιο αυτός ο μεσάξονας τυλίγεται γύρω από το νευράξονα αρκετές φορές και ο **αριθμός των περιστροφών καθορίζει το πάχος της στοιβάδας της μυελίνης**. Το πάχος του ελύτρου της μυελίνης ποικίλλει ανάλογα με τη διάμετρο του νευράξονα. Μικροσκοπικά παρουσιάζει το έλυτρο της μυελίνης κωνοειδείς σχισμές, που ονομάζονται **σχισμές ή εντομές του Schmidt-Lanterman** και οι οποίες είναι κυτταροπλασματικές

σήραγγες από το εξωτερικό μέρος του ελύτρου προς το εσωτερικό και αντιπροσωπεύουν διατάξεις μέσα στις στιβάδες της μυελίνης του κυττάρου, που οφείλονται στην εντοπισμένη παρουσία του κυτταροπλάσματος του κυττάρου του Schwann. Γι' αυτό το λόγο και συσχετίζονται άμεσα με τη συντήρηση και θρέψη του νευράξονα.

Οι παράγοντες, οι οποίοι εισάγουν και κατευθύνουν τη μυελίνωση του νευράξονα δεν είναι πλήρως εξακριβωμένοι. Υπάρχει όμως απόλυτη και ανάλογη συσχέτιση ανάμεσα στη διάμετρο του νευράξονα και στο βαθμό μυελίνωσης αυτού. Αυτό σημαίνει, ότι νευρίτες μικρής διαμέτρου παρουσιάζουν μικρό εύρος ελύτρου μυελίνης και αντίστοιχα νευράξονες μεγάλης διαμέτρου περιβάλλονται από παχύ έλυτρο μυελίνης. Μελέτες έχουν δείξει, πως ο αριθμός των στιβάδων της μυελίνης οριοθετείται ανάμεσα σε λιγότερες από 10 και περισσότερες από 120. Κατά την οντογένεση η μυελίνωση εμφανίζεται αρχικά σε νευράξονες, των οποίων η διάμετρος είναι από 1–2μm. Αυτό αποδεικνύει και το γεγονός, ότι στον ενήλικα πρακτικά δεν υπάρχουν εμμύελοι νευράξονες, των οποίων η διάμετρος να είναι κάτω από 1μm, αλλά ταυτόχρονα υπάρχουν ελάχιστοι αμύελοι νευρίτες, που να έχουν εύρος άνω των 2μm.

Οι εμμύελοι νευράξονες κατά το μήκος της διαδρομής τους δεν περιβάλλονται συνεχόμενα από μυελίνη. Εκεί όπου δύο μυελινικά έλυτρα οριοθετούνται μεταξύ τους δημιουργείται μία ιδιαίτερη ανατομική οντότητα, που ονομάζεται **περισφίξη του Ranvier**. Αυτές οι περισφίξεις του Ranvier, που, όπως θα τονισθεί παρακάτω, έχουν μείζονα λειτουργική σημασία, παρουσιάζουν μήκος 1,0–4,2μm και αντιπροσωπεύουν τα διαστήματα μεταξύ γειτονικών κυττάρων του

Schwann κατά μήκος του νευράξονα. Ενδιάμεσες προσεκβολές των κυττάρων του Schwann καλύπτουν μερικά την περισφιξη, έτσι ώστε το εντελώς ελεύθερο τμήμα του νευρίτη να ανέρχεται σε 0.7–2.1 μm . Η απόσταση μεταξύ δύο περισφίξεων ονομάζεται **μεσοκομβική**. Το μήκος της μεσοκομβικής απόστασης κυμαίνεται μεταξύ 1,0–2,0mm και εξαρτάται από τη διάμετρο του νευράξονα.

Στη χημική της σύσταση η μυελίνη αποτελείται κατά 60–70% από νερό καθώς και από ένα υψηλό ποσοστό από λιπίδια. Οι πρωτεΐνες αντιπροσωπεύουν μόνο ένα μικρό ποσοστό σε σχέση με άλλες κυτταρικές μεμβράνες. Ως μείζωνος σημασίας πρέπει να αναφερθούν η Ρο, η περιφερική μυελινοπρωτεΐνη καθώς και η μυελινική-βασική πρωτεΐνη (MBP). Από τα γλυκολιπίδια το σημαντικότερο, που χρήζει αναφοράς είναι το Galaktocerebrosid ενώ από τα λιποειδή, που αναλογούν περίπου στο 80% του ξηρού βάρους της μυελίνης, πρέπει να αναφερθούν, η χοληστερίνη, τα φωσφατίδια και τα Cerebroside.

1.3 Αμύελες νευρικές ίνες (Remak-ίνες)

Όλοι οι νευράξονες, τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα, δεν περιβάλλονται από μυελίνη. Στο περιφερικό σύστημα οι αμύελοι νευρίτες περιβάλλονται μέσα σε απλές σχισμές του κυττάρου του Schwann. Κάθε κύτταρο του Schwann δύναται να περιβάλλει πολλούς αμύελους νευράξονες, σε αντίθεση με τους εμμύελους νευρίτες, όπου η αναλογία είναι αποκλειστικά 1:1. Αυτή η αναλογία στις αμύελες νευρικές ίνες κυμαίνεται από 1:1 έως 1:18. Η διάμετρος των αμύελων νευραξόνων είναι από 0,3–2,3μm και κατ' αυτόν τον τρόπο βρίσκεται στα κατώτερα όρια όπου κατά την οντογένεση αρχίζει να εμφανίζεται η μυελίνωση, όπως παραπάνω επισημάνθηκε. Τέλος αξίζει να τονισθεί, ότι οι περισσότερες διαφορές στη διάμετρο των αμύελων νευραξόνων εμφανίζονται στο αυτόνομο νευρικό σύστημα.

1.4 Αρχιτεκτονική των περιφερικών νεύρων

Στο περιφερικό νευρικό σύστημα οι νευρικές ίνες αθροίζονται σε δεσμίδες και σχηματίζουν την ανατομική οντότητα, που ονομάζεται περιφερικό **νεύρο**. Με εξαίρεση λίγων, πολύ λεπτών νεύρων, αποτελούμενων από αμύελες ίνες τα νεύρα έχουν λευκωπή όψη λόγω του περιεχομένου τους σε μυελίνη.

Τα περιφερικά νεύρα αποτελούνται από ένα εξωτερικό ινώδες επικάλυμμα από συνδετικό ιστό, που καλείται **επινεύριο** και το οποίο γεμίζει επίσης το διάμεσο χώρο μεταξύ των δεσμίδων των νευρικών ινών. Το επινεύριο, δηλαδή, διαχωρίζεται στο **εξωτερικό επινεύριο**, που περιβάλλει ομάδες από νευρικές ίνες ως ένα ενιαίο σύνολο και στο **εσωτερικό επινεύριο**, το οποίο συνεχίζεται ανάμεσα σ'αυτές και τις χωρίζει μεταξύ τους. Ιστολογικά αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό, αρκετά πλούσιο σε λιποκύτταρα, που διηθείται και ενισχύεται από ίνες κολλαγόνου. Επίσης πρέπει να τονισθεί, ότι το επινεύριο περιέχει και τα τροφοφόρα αγγεία (**Vasa nervorum**) για τις νευρικές ίνες, που οριοθετεί. Τέλος αποτελεί το μορφολογικό σύνδεσμο του νεύρου με τους γύρω παρακείμενους ιστούς.

Κάθε δεσμίδα από νευρικές ίνες περιβάλλεται από το **περινεύριο**. Αυτό αποτελείται από κυκλοτερώς και σε πολλές στιβάδες διατεταγμένα, επίπεδα επιθηλιοειδή κύτταρα νευροεξωδερμικής προέλευσης. Χαρακτηριστικό είναι, ότι τα κύτταρα αυτά καλύπτονται και στις δύο τους επιφάνειες από βασική μεμβράνη και συνδέονται μεταξύ τους από σφιχτές συνάψεις-συνδέσεις (**zonulae occludentes**, “**tight junctions**”). Περαιτέρω το περινεύριο ενισχύεται στη διάταξη

του από ελαστικές και κυρίως από ισχυρές ίνες κολλαγόνου τοποθετημένες εγκάρσια και κατά μήκος ανάμεσα στις κυτταρικές στιβάδες του. Αυτές οι μορφολογικές ιδιαιτερότητες σχετίζονται άμεσα με τη λειτουργικότητα του περινεύριου, που το καθιστούν πρακτικά αδιαπέραστο στο πέρασμα των περισσότερων μακρομορίων ανάμεσα στον εσωτερικό και στον εξωτερικό χώρο των νευρικών ινών της δεσμίδας, που περικλύει. Γι'αυτό το λόγο **το περινεύριο αποτελεί την ανατομική οντότητα του αίματο-νευρικού φραγμού**. Μία τραυματική τρώση του περινεύριου έχει ως επακόλουθο, πρακτικά, την άρση του αίματο-νευρικού φραγμού και ουσιαστικά τη διακοπή της λειτουργίας των νευρικών δεσμίδων, που περιβάλλει.

Μέσα στα περινευρικά έλυτρα πορεύονται οι νευράξονες περικλειόμενοι από τα κύτταρα του Schwann και ο συνδετικός ιστός, που τους περιβάλλει καλείται **ενδονεύριο**. Το ενδονεύριο αποτελείται από μία λεπτή στιβάδα δικτυωτών ινών, μερικούς ινοβλάστες καθώς και αραιά εμφανιζόμενα μαστοκύτταρα. Οι ελαστικές ίνες και οι ίνες κολλαγόνου είναι χαλαρά διατεταγμένες. Ανάμεσα στα κυτταρικά στοιχεία και τις συνδετικές ίνες του ενδονεύριου υπάρχει υγρό με χαμηλή συγκέντρωση πρωτεϊνών και το οποίο κινείται πολύ αργά, αλλά σταθερά, περιφερικά. **Η ομοιόσταση αυτού του υγρού καθορίζεται από τον προαναφερθέντα αίματο-νευρικό φραγμό**. Πρέπει ιδιαιτέρως να τονισθεί, ότι ο χώρος, που ορίζεται και περιβάλλεται από το ενδονεύριο δεν αποτελεί μία στεγανή απομονωμένη διάσταση, αλλά ανοίγεται στην περιοχή των νευρικών ριζών προς τον υπαρχνοειδή χώρο, περιφερικά δε, κοντά

στις νευρικές απολήξεις προς το διάμεσο και διακυττάριο χώρο του τελικού οργάνου, που νευρώνεται.

Κατά μήκος ενός νεύρου οι νευρικές δεσμίδες δεν πορεύονται παράλληλα σε όλο το μήκος και την έκταση αυτού. Ανατομικό χαρακτηριστικό είναι η δημιουργία **διαδεσμικών πλεγμάτων** μεταξύ των νευρικών δεσμίδων. Κατ'αυτόν τον τρόπο καθίσταται δυνατή η αλλαγή θέσης μιας δεσμίδος στην πορεία του νεύρου καθώς και η ανταλλαγή νευρικών ινών μεταξύ των νευρικών δεσμίδων. Αυτή η δημιουργία των διαδεσμικών πλεγμάτων δεν είναι σταθερή για το ίδιο νεύρο σε διαφορετικά άτομα. Γι'αυτό δεν μπορεί να γίνει λόγος για μία «νομοτελειακή εσωτερική τοπογραφία» των νευρικών δεσμίδων. Με βάση τη μέχρι σήμερα υπάρχουσα γνώση εμφανίζονται διαδεσμικά πλέγματα κυρίως κοντά σε αρθρώσεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το νευρικό στέλεχος να είναι λιγότερο επιρρεπές σε μηχανικές πιέσεις και κακώσεις παρουσιάζοντας έτσι καλύτερη και μεγαλύτερη ευκινησία και προσαρμοστικότητα. Κατά έναν παράδοξο τρόπο σε μερικά νεύρα δεν φαίνεται να ισχύει αυτός ο νόμος, όπως για παράδειγμα στο ωλένιο νεύρο. Το γεγονός αυτό αποτελεί ίσως και την αιτία, που το ωλένιο νεύρο είναι περισσότερο επιρρεπές σε μηχανικές πιέσεις.

Η δημιουργία διαδεσμικών πλεγμάτων σταματάει εντελώς στην περιφέρεια, λίγο πριν τη νεύρωση του τελικού οργάνου. Εδώ διατρέχουν οι νευρικές δεσμίδες παράλληλα η μία προς την άλλη μέσα στο νευρικό στέλεχος, χωρίς να εμπλέκονται μεταξύ τους. Αυτός ο πολύπλοκος σχηματισμός μέσα σε ένα νεύρο καθιστά κατανητό και το γεγονός, ότι μετά από μία διατομή περιφερικού νεύρου πρακτικά δεν είναι ποτέ δυνατή η πλήρης ανατομική-και

κατ'επέκταση και η λειτουργική- αποκατάσταση, όταν αυτό συρραφεί.

Τέλος πρέπει να επισημανθεί, πως αναστομώσεις μεταξύ διαφορετικών περιφερικών νεύρων πραγματοποιούνται πολύ σπάνια. Από πρακτική κλινική σημασία είναι αυτή μεταξύ του μέσου νεύρου και του ωλενίου στην περιοχή του αντιβραχίου, η γνωστή και ως Martin-Gruber-αναστόμωση.

1.5 Αιμάτωση των περιφερικών νεύρων

Η γνώση της αιμάτωσης των περιφερικών νεύρων έχει πολύ μεγάλη πρακτική σημασία όταν πρόκειται να πραγματοποιηθούν αναστομώσεις με μοσχεύματα, προκειμένου να αποκατασταθούν τραυματισμοί και διατομές αυτών.

Ο τρόπος, που αιματούται ένα περιφερικό νεύρο χαρακτηρίζεται από δύο βασικές ιδιότητες:

- α) τη μεγάλη ποικιλία των αρτηριών, που το αιματώνουν (Aa. nutritiae) και
- β) το πλήθος των αναστομώσεων και παράπλευρης κυκλοφορίας στο επινευρικό και ενδονευρικό δίκτυο.

Οι τροφοφόρες αρτηρίες προέρχονται, κατά κανόνα, κατευθείαν από μεγάλα αγγεία. Σε πολύ λίγες περιπτώσεις πρόκειται για κλάδους από παρακείμενους ιστούς. Όταν μία αρτηρία φτάσει ένα περιφερικό νεύρο, το ακολουθεί προς την περιφέρεια δίνοντας μία σειρά από μικρότερους κλάδους, οι οποίοι αναστομώνονται μεταξύ τους σε όλο το μήκος του επινεύριου. Για παράδειγμα στο N. suralis του ανθρώπου αριθμούν 34-76 επινευρικά τριχοειδή, αρτηρίδια και

φλέβες με μία μεγάλη αρτηρία. Από αυτό το αρτηριακό πλέγμα του επινεύριου διεισδύουν πολυάριθμα αρτηρίδια (Arteriolen) και τριχοειδή αγγεία (Kapillaren) δια μέσου του περινεύριου για να φτάσουν στο εσωτερικό των νευρικών δεσμίδων, όπου θα σχηματίσουν ένα πλούσιο τριχοειδικό πλέγμα αναστομώνσεων. Τόσο στο επινεύριο όσο και στο ενδονεύριο πορεύονται τα αγγεία παράλληλα με το μήκος του νεύρου. Δια μέσου δε εγκαρσίων αναστομώνσεων συνδέονται πολυπληθώς μεταξύ τους. Αυτή η πλεγματική διάταξη του αγγειακού συστήματος εγγυάται την αιμάτωση του νεύρου ακόμα και σε περίπτωση τρώσης περινευρικών αρτηριών. Περαιτέρω αυτό επιτρέπει, κατά τη χειρουργική αποκατάσταση τραυματισμών του νεύρου, την ελεύθερη κινητοποίηση και παρασκευή αυτού από του παρακείμενους ιστούς, χωρίς να προκαλούνται ισχαιμικές αλλοιώσεις. Επιπλέον γίνεται κατανοητό, ότι κατά τη διενέργεια διαδεσμικών νευρολύσεων πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα αγγεία, να αποφεύγεται η κακοποίηση τους, προκειμένου να μη δημιουργούνται ισχαιμικού τύπου αντιδράσεις και αλλοιώσεις. Εδώ πρέπει να επισημανθεί και το γεγονός, πως πολύ μικρές νευρικές δεσμίδες δεν περιέχουν αγγεία, αλλά τροφοδοτούνται με τη μέθοδο της διάχυσης (Diffusion). Οι από το τριχοειδικό δίκτυο προερχόμενες φλέβες δεν σχηματίζουν, κατά κανόνα, μεγαλύτερα φλεβικά αγγεία στο επινεύριο, αλλά, μετά από μία σύντομη διαδρομή, ενώνονται με φλέβες παρακείμενων οργάνων.

Το ενδοθήλιο των ενδοδεσμικών τριχοειδικών αγγείων συμμετέχει μαζί με το περινεύριο στη δημιουργία του προαναφερθέντος **αίματο-νευρικού φραγμού**. Αυτός ο αίματο-νευρικός φραγμός μπορεί

να καταργηθεί υπό την επήρεια τοξικών, ισχαιμικών και μηχανικών παραγόντων.

Εν κατακλείδι, πρέπει επίσης να τονισθεί, ότι τα αγγεία, που αιματώνουν τα περιφερικά νεύρα (Vasa nervorum) νευρώνονται και αυτά από αμύελες αδρενεργικές νευρικές ίνες.

2. Φυσιολογία των περιφερικών νεύρων

Η λειτουργικότητα της νευρικής ίνας εξαρτάται από την ικανότητα, που έχει να παράγει και να μεταφέρει νευρικές ώσεις. Η αγωγή των νευρικών ώσεων των νευραξόνων (δυναμικό ενέργειας) είναι από τις βασικές λειτουργίες του νευρικού ιστού. Δομικό ρόλο στην αγωγή της νευρικής ώσης διαδραματίζει η κυτταρική μεμβράνη με την πολικότητα, που παρουσιάζει (δυναμικό ηρεμίας). Ακολούθως θα μελετηθεί η φυσιολογία του δυναμικού της νευρικής μεμβράνης, η παραγωγή του δυναμικού ενέργειας και πώς το δυναμικό ενέργειας μεταφέρεται κατά μήκος του νευράξονα με τη μορφή νευρικής ώσης.

2.1 Δυναμικό νευρικής μεμβράνης

Στην κυτταρική μεμβράνη των νευρώνων υπάρχουν ενεργειακοί μηχανισμοί μεταφοράς ιόντων, οι οποίοι καταναλώνοντας ATP, παράγουν σημαντικές διαφορές στη συγκέντρωση συγκεκριμένων ιόντων επί τα εντός και εκτός της κυτταρικής μεμβράνης. Σημαντικότερος αυτών των μηχανισμών είναι η **αντλία K/Na**, μία πρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία χρησιμοποιώντας ενεργειακά ένα μόριο ATP, μεταφέρει τρία ιόντα Na από το εσωτερικό του νευρικού κυττάρου στον εξωκυττάριο χώρο και δύο ιόντα K από τον περιβάλλοντα χώρο στο εσωτερικό του νευρώνα. Επειδή αυτή η ανταλλαγή ιόντων νατρίου – καλίου είναι τρία προς δύο, δημιουργείται μία διαφορά δυναμικού μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού της κυτταρικής μεμβράνης και η **αντλία K/Na λειτουργεί ηλεκτρογενώς, δηλαδή παράγει αυτή τη διαφορά δυναμικού**. Κατ'αυτόν τον τρόπο το εσωτερικό του κυττάρου εμπλουτίζεται με ιόντα καλίου ενώ ταυτόχρονα αφαιρούνται από αυτό ιόντα νατρίου, σε σχέση πάντα με τον εξωκυττάριο χώρο. Ειδικός αναστολέας της αντλίας K/Na είναι η g-στροφαντίνη (g-Strophanthin), ενώ μία αναστολή της ενέργειας, που απαιτείται για τη λειτουργία της συγκεκριμένης αντλίας, δηλαδή της παραγωγής ATP από ADP, προκαλείται με δινιτροφενόλη (DNP-Dinitrophenol), υδροκυάνιο (HCN) ή και με πτώση της θερμοκρασίας κάτω από 36 βαθμούς Κελσίου. Η συγκέντρωση του καλίου στο εσωτερικό του νευρώνα είναι είκοσι φορές μεγαλύτερη από τη συγκέντρωσή του στο εξωκυττάριο υγρό. Αντιστρόφως τα ιόντα νατρίου εμφανίζουν μία συγκεντρωτική κατανομή στον εξωκυττάριο χώρο δέκα φορές

μεγαλύτερη από αυτή στο εσωτερικό του νευρικού κυττάρου. Η κυτταρική μεμβράνη, σε κατάσταση ηρεμίας, έχει πολύ μεγαλύτερη διαπερατότητα για το κάλιο απ' ότι για οποιοδήποτε άλλο ηλεκτρικά φορτισμένο στοιχείο. Γι' αυτό το λόγο τα ιόντα του καλίου έχουν την τάση να κινούνται προς το εξωκυττάριο υγρό ακολουθώντας αυτή τη διαφορά της συγκέντρωσής τους, η οποία δρα και ως δύναμη μεταφοράς σ' αυτή την κίνηση. Αυτή η διαμεμβρανική μεταφορά των ιόντων, που είναι μετακίνηση ηλεκτρικών φορτίων, συνιστά ένα είδος ηλεκτρικού ρεύματος.

Το διπλό από λιπίδια στρώμα της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων δεν είναι σχεδόν καθόλου διαπερατό για ηλεκτρικά φορτισμένα, υδρόφιλα στοιχεία και μόρια, διαθέτει όμως πρωτεΐνες, οι οποίες διαδραματίζουν το ρόλο καναλιών-αγωγών, μέσω των οποίων δύνανται, δυνητικά κάτω από προϋποθέσεις, να διέλθουν συγκεκριμένα ιόντα (π.χ. κανάλι- Na , $-\text{K}$, $-\text{Ca}$, $-\text{Cl}$).

Η άνω αναφερθείσα διαπερατότητα και κίνηση των ιόντων του καλίου διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης προς τα έξω έχει ως συνέπεια θετικά φορτία να αθροίζονται στην εξωτερική επιφάνεια αυτής. Αυτά πάλι αντισταθμίζονται από τα αρνητικά φορτία, τα οποία υπάρχουν μέσα στο νευρικό κύτταρο από μακρομόρια, που δεν μπορούν να διαφύγουν. Η συγκεκριμένη διαδικασία συνεχίζεται μέχρι η δύναμη, που οφείλεται στη διαφορά συγκέντρωσης ιόντων καλίου μέσα και έξω από το νευρώνα, αντirroπιστεί ακριβώς από τη διαρκώς αυξανόμενη δυσκολία της κίνησης του θετικού φορτίου προς μία περιοχή, που είναι ήδη φορτισμένη θετικά. Σ' αυτή την κατάσταση δεν υπάρχει εμφανής κίνηση των ιόντων του καλίου. Αυτός ο χωρισμός φορτίων διαμέσου της κυτταρικής νευρικής

μεμβράνης αποτελεί και ορίζει το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης, το οποίο είναι -60 έως -90mV , όπου το εσωτερικό της μεμβράνης είναι αρνητικά φορτισμένο σε σχέση με το εξωτερικό. Επειδή η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης, σε κατάσταση ηρεμίας, για τα ιόντα καλίου είναι μεγαλύτερη σε σχέση με άλλα ιόντα, το δυναμικό ηρεμίας είναι εκείνη η διαφορά δυναμικού των ιόντων καλίου, κατά την οποία αντirroπείται η διαμεμβρανική κίνηση αυτών λόγω της διαφορετικής συγκέντρωσης τους μεταξύ του ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου, έτσι ώστε η απόλυτη τιμή των διερχομένων ιόντων καλίου να είναι μηδέν, δηλαδή όσα ιόντα καλίου εισέρχονται στο κύτταρο τόσα και να εξέρχονται. Η άνω τιμή του δυναμικού ηρεμίας υπολογίζεται και από την εξίσωση του Nernst για τη διαφορά δυναμικού μεταξύ των δύο πλευρών της κυτταρικής μεμβράνης:

$$E = \frac{-RT}{F} \frac{1}{z} \ln\left(\frac{C1}{C2}\right),$$

όπου E : δυναμικό ηρεμίας

R : σταθερά αερίων

T : απόλυτη θερμοκρασία

F : σταθερά Faraday

z : σθένος του ιόντος

$C1$: συγκέντρωση του ιόντος στο εσωτερικό της μεμβράνης

$C2$: συγκέντρωση του ιόντος στο εξωτερικό της μεμβράνης.

2.2 Δυναμικό ενέργειας

Όπως προαναφέρθηκε η πλασματική μεμβράνη των νευρώνων εμπεριέχει ενσωματωμένες πρωτεΐνες, οι οποίες λειτουργούν ως εκλεκτικοί αγωγοί για συγκεκριμένα ιόντα. Σε κάθε δεδομένη στιγμή αυτοί οι αγωγοί μπορούν να βρίσκονται σε μία από τις τρεις παρακάτω καταστάσεις, δηλαδή να είναι ανοιχτοί, κλειστοί ή αδρανείς. Στο νευρικό κύτταρο, που βρίσκεται σε ηρεμία, το δυναμικό της κυτταρικής του μεμβράνης είναι, όπως ανωτέρω τονίσθηκε και εξηγήθηκε, περίπου -90mV . Σε αυτή την ουδέτερη ενεργειακή κατάσταση οι περισσότεροι από τους αγωγούς νατρίου και καλίου είναι κλειστοί.

Όταν, υπό την επίδραση εξωτερικών ή εσωτερικών παραγόντων με τη μορφή ερεθισμάτων πάνω στην κυτταρική μεμβράνη, η διαπερατότητα της νευρικής μεμβράνης για τα ιόντα νατρίου αυξάνει, τότε η είσοδος των ιόντων του νατρίου είναι μεγαλύτερη από την έξοδο των ιόντων του καλίου. Σε αυτή την περίπτωση, που καλείται και **εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης**, παρατηρείται μία μετάθεση του δυναμικού της μεμβράνης προς θετικές τιμές (ή λιγότερο αρνητικές). Σε χαμηλές τιμές εκπόλωσης (δηλαδή μικρή εκπόλωση της μεμβράνης) είναι δυνατόν η αυξανόμενη είσοδος των ιόντων του νατρίου να αντirroπείται από την επίσης κατά την εκπόλωση αυξανόμενη έξοδο ιόντων καλίου από το εσωτερικό του κυττάρου. Όταν οι τιμές της εκπόλωσης φτάσουν ένα κρίσιμο επίπεδο, που ονομάζεται **ουδός** (π.χ. -70mV) οι αγωγοί του νατρίου ανοίγουν και κατ' αυτόν τον τρόπο ιόντα νατρίου, των οποίων η συγκέντρωση στον εξωκυττάριο χώρο είναι είκοσι φορές μεγαλύτερη

απ' ότι στον ενδοκυττάριο, εισέρχονται **ραγδαία** δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης στο εσωτερικό του κυττάρου. Το φαινόμενο αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επιπλέον εκπόλωση της νευρικής κυτταρικής μεμβράνης και ταυτόχρονα τη διάνοιξη περισσότερων αγωγών νατρίου, γεγονός, που οδηγεί στην αναστροφή του δυναμικού της μεμβράνης στην περιοχή αυτή.

Η ενεργοποίηση των αγωγών ιόντων νατρίου, που πραγματοποιείται κατά την εκπόλωση, διαρκεί για ένα πολύ βραχύ χρονικό διάστημα (υπολογίζεται λιγότερο από 1 msec). Κατόπιν οι αγωγοί των ιόντων του νατρίου υφίστανται αυτόματη αδρανοποίηση και παραμένουν σε αυτή την κατάσταση 1-2 msec μέχρι να απενεργοποιηθούν εντελώς. Κατά τη διάρκεια του φαινομένου της εκπόλωσης συντελείται, όπως προαναφέρθηκε, και διάνοιξη των αγωγών των ιόντων του καλίου της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτή η ενεργοποίηση των αγωγών του καλίου πραγματοποιείται με αργότερο ρυθμό και διαρκεί για πιο παρατεταμένη χρονική περίοδο. Το φαινόμενο αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επαναφορά της τιμής του δυναμικού της μεμβράνης στην αρχική του τιμή, δηλαδή στην **αναπόλωση** της κυτταρικής μεμβράνης. Επίσης είναι δυνατόν η τιμή του δυναμικού της νευρικής μεμβράνης, λόγω μεγάλης ενεργοποίησης των αγωγών των ιόντων του καλίου, να υπερβεί την αρχική τιμή και να μετατοπιστεί σε ακόμα περισσότερο αρνητικές τιμές για σύντομο χρονικό διάστημα. Αυτό καλείται **υπερπόλωση** της κυτταρικής μεμβράνης.

Η παραπάνω περιγραφείσα επαγωγική αλληλουχία φαινομένων ονομάζεται **δυναμικό ενέργειας** της νευρικής κυτταρικής μεμβράνης.

Το δυναμικό ενέργειας ακολουθεί το νόμο του όλου ή μηδενός, επειδή μόνο από τον ουδό και πάνω τα ερεθίσματα μπορούν να προκαλέσουν την επαγωγή των συμβάντων και το δυναμικό ενέργειας να έχει σταθερό μέγεθος και διάρκεια.

Κατά τη διάρκεια της εκπόλωσης και της πρώιμης φάσης της αναπόλωσης το σύστημα των αγωγών των ιόντων του νατρίου δεν είναι δυνατόν να ξαναενεργοποιηθεί. Αυτό το χρονικό διάστημα αποτελεί την απόλυτη ανενεργό περίοδο του νευρικού κυττάρου. Κατά τη διάρκεια της αναπόλωσης οι αγωγοί των ιόντων νατρίου επιστρέφουν σταδιακά στην αρχική τους κατάσταση και κατ' αυτόν τον τρόπο και η κυτταρική μεμβράνη μπορεί εκ νέου να ανταποκριθεί επαγωγικά σε ένα άλλο καινούριο ερέθισμα. Το χρονικό διάστημα, κατά το οποίο η δυνατότητα ενεργοποίησης του συστήματος των ιόντων του νατρίου υφίσταται, αλλά είναι μειωμένη, ονομάζεται σχετική ανενεργός περίοδος του νευρικού κυττάρου.

Οι νευράξονες έχουν τη δυνατότητα να παράγουν δυναμικό ενέργειας μέχρι χίλιες φορές ανά δευτερόλεπτο.

Στο σημείο αυτό πρέπει να σταθούμε και σε δύο χρήσιμους, για τη φυσιολογία του νευρώνα, ορισμούς. Εάν για την έκλυση και δημιουργία ενός δυναμικού ενέργειας χρησιμοποιηθεί ένα εξωτερικό ηλεκτρικό ερέθισμα, τότε η ελάχιστη ένταση ρεύματος, που απαιτείται για να προκληθεί το δυναμικό ενέργειας ονομάζεται ρεοβάση. Η χρονική διάρκεια, που χρειάζεται να ενεργήσει ένα ηλεκτρικό ρεύμα με τιμή έντασης ίσης με τη διπλή ρεοβάση, για να προκαλέσει ένα δυναμικό ενέργειας, καλείται χροναξία.

Η χροναξία ενός εμμύελου νευρίτη του ανθρώπου υπολογίζεται, ότι κυμαίνεται μεταξύ 0,1–1msec.

2.3 Μετάδοση του δυναμικού ενέργειας κατά μήκος της νευρικής ίνας

Όταν σε μία περιοχή του νευράξονα προκληθεί και δημιουργηθεί ένα δυναμικό ενέργειας, τότε ρέουν τοπικά ρεύματα με τη μορφή ιόντων νατρίου, λόγω της διαφοράς δυναμικού, και στα παρακείμενα τμήματα του νευράξονα μεταξύ διεγερμένων και μη διεγερμένων περιοχών. Το φαινόμενο αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή του δυναμικού ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης προς κατεύθυνση δυναμικού ενέργειας. Έτσι η διαπερατότητα της νευρικής μεμβράνης για τα ιόντα νατρίου αυξάνει. Όταν η μεταβολή του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης αγγίξει την οριακή τιμή, που απαιτείται, δηλαδή τον ουδό, τότε προκαλείται και σ' αυτή την περιοχή μία εκπόλωση της μεμβράνης με τη μορφή του δυναμικού ενέργειας. Κατ' αυτόν τον τρόπο τα ιόντα νατρίου που εισχωρούν στο κύτταρο δια μέσου της μεμβράνης σε μία περιοχή εκπολώνουν όχι μόνο τη συγκεκριμένη περιοχή, αλλά προκαλούν εκπολωτικά ρεύματα και στις παρακείμενες περιοχές. Το γεγονός αυτό ουσιαστικά οδηγεί ώστε ένα γρήγορο σήμα ηλεκτρικού ρεύματος να επεκτείνεται κατά μήκος του νευράξονα με τη μορφή μεταδιδόμενων δυναμικών ενέργειας. Το φαινόμενο αυτό καλείται **νευρική ώση** και η μετάδοση αυτής **αγωγή**.

Όσο μεγαλύτερη είναι η χωρητικότητα και το εύρος της κυτταρικής μεμβράνης, τόσο μακρύτερο χρονικό διάστημα απαιτείται για την

εκπόλωση της παρακείμενης περιοχής και κατ' επέκταση τόσο αργότερη είναι η μετάδοση του δυναμικού ενέργειας κατά μήκος αυτής. Η αντίσταση της κυτταρικής μεμβράνης στην παραγωγή και διάδοση του δυναμικού ενέργειας είναι ανάλογη του πάχους της.

Επίσης πρέπει ιδιαιτέρως να τονισθεί, ότι οι εμμύελες νευρικές ίνες είναι δυνατόν να διεγερθούν και να προκληθεί ένα δυναμικό ενέργειας, μόνο στις περιοχές όπου υπάρχουν οι περισφίξεις του Ranvier, όπου η κυτταρική μεμβράνη βρίσκεται σε άμεση επικοινωνία και επαφή με το εξωκυττάριο υγρό. Οι περισφίξεις του Ranvier, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο για την ανατομία του περιφερικού νεύρου, απέχουν μεταξύ τους 1–2mm. Η μεταξύ των περισφίξεων παρεμβλλόμενη μυελίνη έχει δράση μονωτικού υλικού, το οποίο δεν επιτρέπει στην περιοχή της τη μετάδοση του δυναμικού ενέργειας, διότι σ' αυτή την περιοχή δεν λαμβάνει χώρα καμία ικανή μετακίνηση ιόντων δια μέσου της νευρικής μεμβράνης. Επιπλέον η πυκνότητα των αγωγών των ιόντων του νατρίου, στην περιοχή της μυελίνης είναι πάρα πολύ μικρή, σχεδόν αμελητέα, και κατ' απόλυτο βαθμό, αλλά και συγκριτικά σε σχέση με την περιοχή των περισφίξεων του Ranvier. Κατ' αυτόν τον τρόπο το δυναμικό ενέργειας στις εμμύελες νευρικές ίνες μεταδίδεται με άλματα από τη μία περισφίξη στην επόμενη (saltatory conduction). Η μυελίνωση έχει ως αποτέλεσμα τη μεταφορά δυναμικού ενέργειας πολύ πιο γρήγορα μ' ένα εμμύελο νευράξονα, της τάξης 1–100μ/sec, συγκριτικά μ' ένα αμύελο, όπου η αγωγή της νευρικής ώσης κυμαίνεται μεταξύ 0.6–2μ/sec. Ταυτόχρονα στις εμμύελες νευρικές ίνες γίνεται και μεγάλη εξοικονόμηση ενέργειας, αφού μόνο λίγες περιοχές της κυτταρικής μεμβράνης διεγείρονται κάθε φορά. Η

ενέργεια, που χρησιμοποιείται στην αγωγή της ώσης αποκαθίσταται από την αύξηση του μεταβολισμού του νευράξονα, με ενισχυμένη κατανάλωση οξυγόνου.

Η αγωγή της νευρικής ώσης μπορεί να δεσμευτεί από το κρύο τη θερμότητα και από την πίεση της νευρικής ίνας. Απόλυτος αποκλεισμός στη μετάδοση του δυναμικού ενέργειας επιτυγχάνεται με τη χρήση τοπικών αναισθητικών φαρμάκων.

2.4 Ταξινόμηση των νευρικών ινών των περιφερικών νεύρων

Οι νευρικές ίνες ταξινομούνται ανάλογα με το βαθμό μυελίνωσης, την ταχύτητα μεταφοράς της νευρικής ώσης και το εύρος τους σε κατηγορίες. Για τις φυγόκεντρες νευρικές ίνες, αυτές δηλαδή που μεταφέρουν νευρικές ώσεις προς την περιφέρεια, έχει επικρατήσει κυρίως η ταξινόμηση κατά Erlanger και Gasser, ενώ για τις νευρικές ίνες, οι οποίες άγουν δυναμικά ενέργειας από περιφερικούς υποδοχείς προς το κεντρικό νευρικό σύστημα ισχύει κατά κανόνα η κατηγοριοποίηση κατά Lloyd και Hunt (πίνακας I).

Στην κατηγορία των παχύτερων και γρηγορότερων νευρικών ινών ανήκουν οι α-κινητικοί νευρώνες (Αα), τα πρωταρχικά ατρακτοειδή κεντρομόλα σωματίδια των μυών (Iα) και οι κεντρομόλοι νευρώνες των τενοντίων οργάνων Golgi (Ib). Η κατηγορία II ή Αβ περιλαμβάνει τις περισσότερες κεντρομόλους νευρικές ίνες των μηχανο-δερματο-υποδοχέων καθώς και τα δευτερογενή ατρακτοειδή κεντρομόλα σωματίδια των μυών. Οι φυγόκεντρες νευρικές ίνες των γ-κινητικών νευρώνων σχηματίζουν την ομάδα Αγ. Στην κατηγορία III ταξινομούνται οι λεπτές εμμύελες νευρικές ίνες των υποδοχέων

θερμότητα, καθώς και αυτών, που μεταφέρουν μηχανικά, χημικά και ερεθίσματα άλγους. Επίσης εδώ ανήκουν και οι σπλαχνικές αισθητήριες κεντρομόλες νευρικές ίνες. Στο κατώτερο τμήμα της IIIης κατηγορίας βρίσκονται οι προγαγγλιακές αυτόνομες νευρικές ίνες της ομάδας B. Τέλος στην κατηγορία C ή IV εντάσσονται οι αμύελες μεταγαγγλιακές νευρικές ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος και οι αργώς μεταφέροντες ερεθίσματα άλγους, θερμότητας, μηχανικά και χημικά.

3. Ιστοπαθολογία της μετατραυματικής εκφύλισης και αναγέννησης των περιφερικών νευρων

Οι νευράξονες των περιφερικών νευρών είναι έναντι μηχανικών επιδράσεων ιδιαίτερος ανθεκτικοί. Αυτή η ιδιότητα τους βασίζεται στη διαφοροποιημένη και εξειδικευμένη ανατομική κατασκευή, που παρουσιάζουν τα έλυτρα, τα οποία τους περιβάλλουν. Η λειτουργία των νευραξόνων θα ήταν πρακτικά αδύνατη, χωρίς την προστατευτική παρουσία αυτών των ιστών. Αυτό γίνεται άμεσα κατανοητό και από τη στενή τοπογραφική ανατομική σχέση που έχουν τα περιφερικά νεύρα με το μυοσκελετικό σύστημα καθώς και με την επιφάνεια του σώματος και κατ' επέκταση στην έκθεση αυτών κατά τις κινήσεις των μελών και των αρθρώσεων όπως και στη δράση εξωτερικών μηχανικών δυνάμεων.

Στην περίπτωση όμως, κατά την οποία η ένταση των επί των περιφερικών νευρών επιδρώντων μηχανικών παραγόντων υπερβεί την αντοχή και ανθεκτικότητα των προστατευτικών ελύτρων-ιστών, που περιβάλλουν τους νευράξονες, τότε επέρχεται μία ανατομική

ή/και λειτουργική διαταραχή αυτών. Αυτή η διαταραχή στην ανατομική συγκρότηση ή/και λειτουργία του νευρίτη δύναται να εκδηλωθεί με ή και χωρίς ανατομική λύση αυτών των προστατευτικών ιστών.

Οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις των περιφερικών νεύρων μετά από κακώσεις διαφορετικής αιτιολογίας παρουσιάζουν ένα λιγότερο διαφοροποιημένο μοντέλο αντίδρασης και αποκατάστασης, το οποίο δεν επιτρέπει πάντα την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την πρωτοπαθή κάκωση. Μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις είναι δυνατή η άμεση συσχέτιση και κατανόηση μεταξύ μηχανικού προσβαλλόμενου αιτίου και ιστοπαθολογίας του περιφερικού νεύρου. Ο νευρικός ιστός είναι μεταμιτωτικός, δηλαδή οι νευρώνες δεν διαιρούνται, γι' αυτό το λόγο και η εκφύλιση τους αντιπροσωπεύει μία σταθερή και δεδομένη απώλεια. Οι αποφυάδες των νευρώνων στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι δυνατόν, μέσα σε πολύ στενά όρια, να αντικατασταθούν με αύξηση μέσω της αυξητικής δραστηριότητας, που έχει το περικάρυο τους, εάν αυτό παραμείνει ανατομικά ακέραιο και λειτουργικά ικανό. Οι περιφερικές νευρικές ίνες μπορούν επίσης να αναγεννηθούν αν το περικάρυο τους δεν έχει καταστραφεί.

Η νέκρωση του νευρικού κυττάρου περιορίζεται στο περικάρυο και στις αποφυάδες του. Οι νευρώνες, που λειτουργικά συνδέονται με το νεκρωμένο νευρώνα δεν καταστρέφονται, εξαίρεση αποτελούν οι νευρώνες, που έχουν ένα μόνο δεσμό. Σ' αυτή την περίπτωση ο απομονωμένος νευρώνας υφίσταται **διανευρωτική εκφύλιση**.

Σε αντίθεση με τα νευρικά κύτταρα, τα νευρόγλια του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα κύτταρα του Schwann καθώς και τα

γαγγλιακά δορυφόρα κύτταρα του περιφερικού νευρικού συστήματος είναι ικανά να διαιρούνται με μίτωση.

Στα επόμενα θα γίνει μία παρουσίαση των παθολογοανατομικών αλλοιώσεων, που ακολουθούν μία κάκωση περιφερικού νεύρου καθώς και των δυνατοτήτων αναγέννησης και ανάπλασης αυτού.

3.1 Τραυματικές επιδράσεις επί των περιφερικών νεύρων

Μία **κάκωση** ενός περιφερικού νεύρου μπορεί να είναι **άμεση** ή **έμμεση**. Καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει το είδος, η χρονική διάρκεια καθώς και το ενεργειακό υπόστρωμα της επί της νευρικής ίνας επενεργουμένης δύναμης.

Ως πρότυπο μοντέλο μιας **άμεσης τραυματικής κάκωσης ενός περιφερικού νεύρου** δύναται να θεωρηθεί η οξεία άμεση πλήξη αυτού με απότοκο τη λύση της ανατομικής του συνέχειας (νευρότμηση).

Σε κλειστού τύπου κακώσεις, οξείες ή χρόνιες, όπου δεν επέρχεται τομή στην ανατομική συνέχεια της νευρικής ίνας, μηχανικοί παράγοντες, όπως πίεση ή έλξη, διαδραματίζουν οπωσδήποτε ένα ρόλο στην εξέλιξη της κάκωσης, η **έμμεση** όμως παθολογία, που υφίσταται ο νευράξονας εξαρτάται, κατά κύριο λόγο, από διαταραχές στην αιμάτωση, στον αιματο-νευρικό φραγμό καθώς και στο φαινόμενο της διάχυσης, το οποίο όπως και σε προηγούμενο κεφάλαιο αναφέρθηκε, διαδραματίζει δομικό ρόλο στη θρέψη των νευρώνων.

Οι αντιδράσεις αποκατάστασης, που ακολουθούν οι νευρικές ίνες μετά από μία άμεση ή έμμεση πλήξη είναι, κατά κανόνα, μονοσήμαντες και έχουν νομοτελειακό χαρακτήρα.

3.2 Μετατραυματική εκφύλιση των περιφερικών νεύρων (Waller – Degeneration)

Εάν η τραυματική κάκωση, που θα επιδράσει στη νευρική ίνα έχει ως αποτέλεσμα την τομή αυτής και τη λύση της ανατομικής της συνέχειας, τότε επέρχεται μία σειρά φαινομένων στο περιφερικό, πέραν της τομής, τμήμα αυτής, που σκοπό έχουν την, κατά το δυνατόν, ανατομική και λειτουργική αποκατάσταση αυτής. Αρχικά παρατηρείται μία εκφύλιση του περιφερικού τμήματος της νευρικής ίνας, για να ακολουθήσουν στη συνέχεια οι διαδικασίες για την αναγέννηση του.

Η εκφύλιση του περιφερικού τμήματος της νευρικής ίνας, που επέρχεται άμεσα και ως πρώτη παθοφυσιολογική αντίδραση μετά την κάκωση της, περιγράφηκε, για πρώτη φορά, το έτος 1850 από το Γερμανό φυσιολόγο Augustus Waller, μετά την πλήρη διατομή του προσωπικού νεύρου (N. facialis) σε μία γάτα. Προς τιμήν του η εκφυλιστική αυτή αντίδραση ονομάζεται **Βαλλεριανή εκφύλιση (Waller–Degeneration)**.

Η βαλλεριανή εκφύλιση παρουσιάζει χαρακτηριστικά μορφολογικά γνωρίσματα, των οποίων η χρονική εξέλιξη ποικίλει ανάλογα με το είδος της νευρικής ίνας, την ηλικία του ατόμου, τη θερμοκρασία και τέλος από την απόσταση από το σημείο της διατομής της.

Νεότερες και ακριβέστερες παρατηρήσεις πραγματοποιήθηκαν από τον Lubinska στο φρενικικό νεύρο (*N. phrenicus*).

Κατ' αυτόν τον τρόπο αρχίζει η κατάτμηση των νευρικών ινών από το σημείο της διατομής τους και επεκτείνεται περιφερικά αυτού (*distal*) με μία ταχύτητα, η οποία είναι αντιστρόφως ανάλογη του πάχους και της μεσοκομβικής απόστασης, που παρουσιάζει ανατομικά η συγκεκριμένη νευρική ίνα. Επίσης το χρονικό διάστημα, που μεσολαβεί μέχρι ν' αρχίσει η βαλλεριανή εκφύλιση εξαρτάται και αυτό από τον τύπο της νευρικής ίνας. Έτσι κυμαίνεται από 25 ώρες για τις λεπτές νευρικές ίνες και ανέρχεται μέχρι 45 ώρες για τις παχιές νευρικές ίνες. Η ταχύτητα εξέλιξης του φαινομένου υπολογίσθηκε μεταξύ 250mm την ημέρα για τις λεπτές και 46mm την ημέρα για τις ευροστώτερες νευρικές ίνες.

Κατά τη βαλλεριανή εκφύλιση, στο απομακρυσμένο από τη διατομή νευρικό κολόβωμα, τόσο ο νευράξονας (που είναι τώρα χωρισμένος από το τροφικό κέντρο, δηλαδή το περικάρυο) όσο και το έλυτρο της μυελίνης, εκφυλίζονται τελείως και τα υπολείμματα τους, εκτός από το συνδετικό ιστό και τα περινευρικά έλυτρα, απομακρύνονται από τα κύτταρα του Schwann, αλλά κυρίως από τα μεταναστευμένα και πολλαπλασιαζόμενα μακροφάγα μονοκυτταρικής προελεύσεως. Αυτά τα μακροφάγα, που εμφανίζονται 24 μέχρι 96 ώρες μετά από τη διατομή του νεύρου και παραμένουν για χρονικό διάστημα 6 έως 10 εβδομάδων αποδομούν τη μυελίνη σε ουδέτερα λίπη.

Ενώ λαμβάνουν χώρα αυτές οι υπόστροφες αλλοιώσεις, τα κύτταρα του Schwann αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Οι πρώτες μιτώσεις εμφανίζονται ήδη 2 έως 4 ημέρες από τη διατομή του νεύρου, ενώ ο μέγιστος αριθμός τους εντοπίζεται μεταξύ της 20ής και της 30ής

ημέρας. Συνολικά υπολογίζεται, ότι ο αριθμός των κυττάρων του Schwann οχταπλασιάζεται. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του Schwann γίνεται μέσα στο νευριλέμιο, στη θήκη δηλαδή του συνδετικού ιστού που παραμένει, παράγοντας κατ' αυτόν τον τρόπο σταθερές στήλες κυττάρων προσανατολισμένες κατά μήκος του νευράξονα. Αυτές οι σταθερές στήλες των πολλαπλασιασμένων κυττάρων του Schwann με την ακτινωτή διάταξη ονομάζονται **δεσμίδες του Büngner**. Οι κυτταρικοί αυτοί σχηματισμοί διαδραματίζουν έναν προεξάρχοντα ρόλο, διότι χρησιμεύουν ως οδηγοί για την εκβλάστηση του νέου νευράξονα, που δημιουργείται κατά την επανορθωτική φάση. Ταυτόχρονα το οίδημα, που παρουσιάζει το ενδονεύριο μετά την κάκωση αρχίζει, μετά την αποδόμηση των νευραξόνων και των τμημάτων της μυελίνης, σταδιακά να υποχωρεί.

Περαιτέρω σε μία τραυματισμένη νευρική ίνα είναι σημαντικό να διακριθούν και οι αλλαγές, που συμβαίνουν στο κοντινό τμήμα αυτής, που βρίσκεται τοπογραφικά προ της διατομής. Το εγγύς τμήμα διατηρεί τη συνέχεια του με το τροφικό κέντρο, δηλαδή με το περικάρυο, και αναγεννάται. Η κάκωση του νευράξονα προκαλεί στο περικάρυο, αρχικά, μία χρωματόλυση, δηλαδή δάλυση της ουσίας του Nissl, με αποτέλεσμα τη μείωση της κυτταροπλασματικής βασεοφιλίας. Ακολουθώς επέρχεται μία οιδηματώδης αύξηση του όγκου του περικάρυου και τελικά μία μετανάστευση του πυρήνα προς μία περιφερικότερη θέση στο περικάρυο. Το κοντινό τμήμα του νευράξονα εκφυλίζεται κοντά στον τραυματισμό, τμηματικά και σε μικρή απόσταση, με διαδικασίες όμοιες με αυτές της βαλλεριανής εκφύλισης. Και εδώ τα κύτταρα του Schwann πολλαπλασιάζονται,

όπου παρατηρείται και ο προσανατολισμός τους προς το απομακρυσμένο, μετά τη διατομή, τμήμα του νεύρου. Τέλος επιπλέον εκφυλισμός και ατροφία του νευράξονα εμφανίζεται όταν μετά από μήνες δεν επιτευχθεί επανεύρωση με το αποκοπέν περιφερικό τμήμα.

3.3 Αναγέννηση των περιφερικών νεύρων

Μετά τη διατομή ενός περιφερικού νεύρου δημιουργούνται, παθολογοανατομικά, δύο τμήματα. Το ένα, το απώτερο περιφερικό τμήμα ατροφεί μέσω της βαλλεριανής εκφύλισης. Το εγγύς τμήμα, του οποίου η ανατομική συνέχεια με το περικάρυο συνεχίζει να υφίσταται, είναι λειτουργικά ακέραιο και οι νευράξονες αρχίζουν να αναγεννώνται. Η αναγέννηση (Regeneration), λοιπόν των νευραξόνων και των νευρικών ινών αρχίζει από το κοντινό προς το περικάρυο τμήμα του νευράξονα.

Κατ' αυτόν τον τρόπο, λίγες μόνο μέρες μετά τη διατομή του περιφερικού νεύρου, στο κοντινό κολόβωμα δημιουργείται μία πάχυνση, που καλείται **αυξητικό ή αναγεννητικό κομβίο**, και από το οποίο αρχίζουν να αναπτύσσονται αρκετά νευρικά νημάτια. Το φαινόμενο αυτό λαμβάνει χώρα κατά κανόνα σε μία περιοχή όπου προϋπήρχε ανατομικά μία περίσφιξη του Ranvier. Για την επιτυχή έκβαση της αναγεννητικής διαδικασίας, μεγάλη σημασία έχει το γεγονός, εάν οι αναπτυσσόμενοι νευράξονες κατευθυνόμενοι προωθούνται προς το περιφερικό κολόβωμα. Σ' αυτό συντείνει και το, ότι τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα του Schwann διατάσσονται κατά τέτοιο τρόπο, σχηματίζοντας τις προαναφερθείσες **δεσμίδες**

του Büngner, ώστε τοπογραφικά αντιπαρατίθενται προς την ανάπτυξη των νευραξόνων. Αυτές οι δεσμίδες του Büngner διαδραματίζουν ένα τόσο καθοριστικό ρόλο στο επιτυχές λειτουργικό αποτέλεσμα της αναγέννησης των νευραξόνων, διότι **μόνο οι νευράξονες, που διεισδύουν σ' αυτούς τους στοιχούς των κυττάρων του Schwann, δηλαδή στις δεσμίδες του Büngner θα εξακολουθήσουν να αυξάνονται διατεταγμένα ώστε να φτάσουν ένα εκτελεστικό όργανο.**

Η αναγέννηση είναι λοιπόν **ανατομικά** πραγματοποιήσιμη, μόνο όταν οι νέοι νευράξονες βρίσκουν τις στήλες των κυττάρων του Schwann - δεσμίδες του Brüngner - να ευθυγραμμίζονται προς τη σωστή κατεύθυνση. Αυτή η δυνατότητα πρακτικά αυξάνεται διότι από κάθε αναγεννώμενο νευράξονα ξεκινούν αρκετές αποφυάδες και κάθε δεσμίδα του Büngner δέχεται αποφυάδες από αρκετούς νευράξονες. Όμως ως προς την επίτευξη της **λειτουργικότητας** του υπό αναγέννηση περιφερικού νεύρου πρέπει να επισημανθεί, ότι το αποτέλεσμα δεν ανταποκρίνεται και δεν αντιστοιχεί πάντοτε στην επιτυχή ανατομική σύζευξη και επανένωση των νευραξόνων και των νευρικών ινών. Αυτό γίνεται καλύτερα κατανοητό από το γεγονός, ότι το κάθε περιφερικό νεύρο είναι μικτό νεύρο, εμπεριέχει δηλαδή κινητικές και αισθητικές νευρικές ίνες. Σ' ένα μικτό λοιπόν περιφερικό νεύρο με διατομή, αν οι αισθητικές ίνες, που αναγεννώνται αυξάνουν προς δεσμίδες του Brüngner, οι οποίες συνδέονται με τελικές κινητικές πλάκες και κατέχονταν από κινητικές νευρικές ίνες, τότε η λειτουργία του μυός δεν θα αποκατασταθεί. Αντιστοίχως και η αισθητικότητα μιας περιοχής

μπορεί να μην ανακτηθεί αν κινητικοί νευράξονες αναπτυχθούν σε δεσμίδες του Brüngner, οι οποίοι εμπεριείχαν αισθητικούς νευράξονες. Η ταχύτητα της αξονικής αναγέννησης ποικίλει μεταξύ 1 και 5mm τη μέρα. Αυτή φαίνεται να εξαρτάται από το είδος του περιφερικού νεύρου, που αναγεννάται, από το μέγεθος και το είδος των νευραξόνων καθώς και από την ηλικία του ατόμου, που έχει υποστεί την κάκωση. Γρήγορη αναγεννητική ικανότητα εμφανίζεται όταν η διατομή του περιφερικού νεύρου τοπογραφικά βρίσκεται κοντά στο περικάρυο του.

Σημαντικό είναι το γεγονός, πως οι νευρώνες κεντρικά (proximal) της διατομής δεν εκφυλίζονται. Παράγοντες, οι οποίοι έχουν νευροτροφικές ιδιότητες είναι μεταξύ άλλων οι CNTF (Ciliary neurotrophic factor), BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), NT-3 (Neurotrophin-3), IGF (Insulin-like growth factor) και TGF-β1 (Transforming growth factor β1). Κατ' αυτόν τον τρόπο αποδεικνύεται πειραματικά η δράση του TGF-β1 στα πρώτα στάδια της επανεύρωσης, δηλαδή περί τη 14^η μέρα από τη διατομή. Αντίθετα φαίνεται πως δεν έχει καμία δράση μετά από έξι εβδομάδες, σε μία περίοδο όπου α) αναπτύσσεται το μεγαλύτερο μέρος των νευραξόνων, β) επιτυγχάνεται η αύξηση του μεγέθους των νευραξόνων και γ) δημιουργείται η μυελίνη. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την πολυπλοκότητα και το δυσπροσπέλαστο, που υπάρχει στην κατανόηση του φαινομένου της αναγέννησης των περιφερικών νεύρων μετά από μία πλήρη διατομή αυτών.

Εκτός από τους προαναφερθέντες αυξητικούς παράγοντες, στη νευρική αναγέννηση διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο και τοπικές προϋποθέσεις αιμάτωσης, όπως προσφορά σε οξυγόνο, γλυκόζη,

ηλεκτρολύτες και βιταμίνες καθώς και η παρουσία νευροδιαβιβαστών, που δεν ανήκουν στην κατηγορία των κυταροκινών και των αυξητικών παραγόντων. Τέλος και λειτουργικού τύπου αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αναπτυσσόμενων νευραξόνων και του περιβάλλοντος τους καθώς επίσης και με τις κεντρικές και περιφερικές τους συνδέσεις φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση τους.

Εν κατακλείδι πρέπει ιδιαιτέρως να τονισθεί, ότι μόνο όταν συνυπάρχουν αυτές οι ανατομικές, φυσιολογικές και βιοχημικές προϋποθέσεις είναι τελικά δυνατόν να επιτευχθεί ανατομικά και λειτουργικά η αναγέννηση των νευραξόνων σε ένα περιφερικό νεύρο μετά από μία διατομή του στελέχους του και να μην επέλθει ανατομική ατροφία και λειτουργικός εκφυλισμός αυτού.

4. Κλινική ταξινόμηση των τραυματικών κακώσεων των περιφερικών νεύρων

Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις, που είναι δυνατόν να προκληθούν σ' ένα περιφερικό νεύρο ως συνέπεια μίας κακώσεως είναι ανάλογες του τρόπου, που επιδρά μία κάκωση, π.χ. τραυματισμός από νήσον ή τέμνον όργανο καθώς και από την ένταση του τραυματισμού. Η κλινική ταξινόμηση των τραυματικών κακώσεων των περιφερικών νεύρων σκοπό έχει να κατηγοριοποιήσει τα παθολογοανατομικά ευρήματα και να τα συσχετίσει με την πιθανότητα και δυνατότητα νευρικής αναγέννησης και λειτουργικής αποκατάστασης.

Στην κλινική πράξη έχουν επικρατήσει η ταξινόμηση κατά Seddon και κατά Sunderland. Το σχήμα κατά Sunderland έχει επιπλέον διευρυνθεί από τον Millesi συμπεριλαμβάνοντας επιπλέον και την παθοφυσιολογία, που αναπτύσσει ο συνδετικός ιστός, ο οποίος περιβάλλει και προστατεύει το νευρικό ιστό, ως αντίδραση μετά από μία κάκωση (πίνακας II).

Ένα περιφερικό νεύρο είναι μη λειτουργικό, όταν δεν έχει πλέον την ικανότητα να μεταφέρει (νευρικά) ερεθίσματα με τη μορφή νευρικών ώσεων. Μία τέτοια ανενεργός κατάσταση του περιφερικού νεύρου μπορεί να συνοδεύεται από παθολογοανατομικά ευρήματα, είναι όμως δυνατό να μην υπάρχει πάντα αντιστοιχία μεταξύ δυσλειτουργίας και παθολογοανατομικής οντότητας του νεύρου.

Κατ' αυτόν τον τρόπο λοιπόν ο **Seddon** κατατάσσει τις τραυματικές κακώσεις των περιφερικών νεύρων σε τρεις κατηγορίες:

- α) στη **νευραπραξία**,
- β) στην **αξονότμηση** και
- γ) στη **νευρότμηση**.

Αντιστοίχως η κατηγοριοποίηση κατά **Sunderland** ξεχωρίζει τη νευραπραξία ως κάκωση **βαθμού I** και την αξονότμηση ως κάκωση **βαθμού II**, τη νευρότμηση όμως την υποδιαιρεί επιπλέον, σχηματίζοντας έτσι τις κακώσεις **βαθμού III, IV και V**. Αυτοί οι τρεις επιπλέον βαθμοί ξεχωρίζουν μεταξύ τους ως προς τη λύση της συνέχειας συγκεκριμένων ανατομικών στοιχείων και συγκεκριμένα του ενδονεύριου, του περινεύριου και του επινεύριου (πίνακας I).

Ο τραυματισμός προκαλεί και μία αντίδραση του συνδετικού ιστού, που περιβάλλει το περιφερικό νεύρο, η οποία εμφανίζεται με τη μορφή της ίνωσης. Ο **Millesi** κατηγοριοποιεί το φαινόμενο αυτό ως:

- α) **ίνωση τύπου Α**, όταν σ` αυτή την αντίδραση συμμετέχει κυρίως το **έπι-δεσμικό** επινεύριο,
- β) **ίνωση τύπου Β**, όταν αντιδρά το **δια-δεσμικό** επινεύριο και
- γ) **ίνωση τύπου C**, όταν το ενδονεύριο είναι αυτό, που κατά κανόνα συμμετέχει στην αντίδραση του συνδετικού ιστού.

α) Νευραπραξία ή κάκωση Ιου βαθμού κατά Sunderland

Η νευραπραξία **ορίζεται** ως πλήρη και απόλυτη διακοπή της μεταβίβασης του νευρικού ερεθίσματος στην περιοχή της κάκωσης **χωρίς** όμως να επέρχεται ανατομική λύση της συνέχειας των νευραξόνων και κατ` επέκταση χωρίς να λαμβάνει χώρα η βαλλεριανή εκφύλιση. Παθολογοανατομικά σε μικροσκοπικό επίπεδο είναι δυνατόν να διαπιστωθεί εστιακή, στην περιοχή της κάκωσης, απομυελίνωση. Σε λειτουργικό επίπεδο η νευραπραξία μπορεί να αποδοθεί σε διαταραχή του αιματο-νευρικού φραγμού ή σε δυσλειτουργία στις αντλίες των ιόντων, που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη.

Η διάγνωση της νευραπραξίας βασίζεται στην απόδειξη της αναστολής της μεταβίβασης του νευρικού ερεθίσματος στην περιοχή της κάκωσης, ενώ ταυτόχρονα διατηρείται η ηλεκτρική αγωγιμότητα του νεύρου στο περιφερικό τμήμα αυτού, πέραν της κάκωσης.

Τυπικό παράδειγμα μιας κάκωσης Ιου βαθμού κατά Sunderland είναι η ακούσια πίεση, την οποία υφίσταται ένα νεύρο από την ανατομικά άσχημη στάση, που μπορεί να έχει ένα άκρο, κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Η νευραπραξία έχει πολύ καλή πρόγνωση και κατά κανόνα επέρχεται πλήρης αποκατάσταση στη λειτουργικότητα του νεύρου

μετά το πέρας ωρών μέχρι εβδομάδων. Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι δυνατόν να μην αποκατασταθεί στον απόλυτο βαθμό η φυσιολογία του νεύρου, όταν οι νευρικές ίνες συνεχίσουν να υφίστανται εξωτερική πίεση, η οποία προκαλεί μία ίνωση του επιδεσμικού ή διαδεσμικού επινεύριου (κατά Millesi τύπου A ή B). Σ` αυτή την περίπτωση, και με δεδομένη τη νευραπραξία, υπάρχει απόλυτη ένδειξη για χειρουργική αποκατάσταση της βλάβης, που συνίσταται σε μία αποσυμπιεστική επινευριοτομία ή επινευρεκτομία.

β) Αξονότμηση ή κάκωση ΙΙου βαθμού κατά Sunderland

Η αξονότμηση **ορίζεται** ως διακοπή της ανατομικής συνέχειας των νευραξόνων –τομή επί του νευράξονα– με επακόλουθη βαλλεριανή εκφύλιση του περιφερικού κολοβώματος χωρίς να υπάρχει επιπλέον κάκωση των συνδετικών στοιχείων, που περιβάλλουν το νευράξονα. Η διαφορά με τη νευραπραξία έγκειται, στο ότι κατά την αξονότμηση δεν υπάρχει μόνο μία διακοπή της μετάδοσης του νευρικού ερεθίσματος στην περιοχή της κάκωσης, αλλά και μία **αναστολή της νευρικής αγωγιμότητας και περιφερικά της κάκωσης**. Η διατήρηση των ανατομικών στοιχείων του ενδονεύριου είναι η προϋπόθεση για την ανάπτυξη των νευραξόνων από το κεντρικό κολόβωμα προς το περιφερικό με τη σωστή κατεύθυνση. Αυτός είναι και ένας βασικός λόγος, που η λειτουργική αποκατάσταση του περιφερικού νεύρου και κατ` επέκταση η πρόγνωση μετά από μία κάκωση ΙΙου βαθμού είναι καλή. Η χρονική διάρκεια βεβαίως, που απαιτείται είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη νευραπραξία και κυμαίνεται από εβδομάδες έως και μήνες.

Στην περίπτωση της αξονότμησης, κατά κανόνα, δεν τίθεται ερώτημα για χειρουργική αποκατάσταση της κάκωσης, εξαίρεση αποτελεί και πάλι η περίπτωση, κατά την οποία εμφανίζεται ίνωση του επιδερμικού ή διαδερμικού επινεύριου (κατά Millesi A ή B), όπου και πάλι η εγχείρηση εκλογής είναι η επινευριοτομία ή η επινευρεκτομία.

γ) Νευρότμηση – Κάκωση ΙΙΙου βαθμού κατά Sunderland

Σ` αυτή τη μορφή της κάκωσης υπάρχει τραυματισμός στο ενδονεύριο χωρίς να κακοποιείται το περινεύριο, το επινεύριο καθώς και οι νευρικές ίνες. Κατ` αυτόν τον τρόπο η πρόγνωση της νευρότμησης είναι καλή, δηλαδή η λειτουργικότητα του περιφερικού νεύρου επανέρχεται, όχι όμως στον απόλυτο βαθμό (100%). Και σ` αυτή την περίπτωση είναι δυνατόν η αποκατάσταση να περιοριστεί με την ανάπτυξη ίνωσης του επιδερμικού (τύπου Α) ή διαδερμικού (τύπου Β) επινεύριου και να χρειαστεί νευρόλυση είτε με τη μορφή της επινευριοτομίας είτε με τη μορφή της επινευρεκτομίας. Στην περίπτωση όμως, κατά την οποία το χρονικό διάστημα, που μεσολαβεί μεταξύ κάκωσης και λειτουργικής αποκατάστασης, είναι μακρύ, στην αντίδραση του συνδετικού ιστού συμμετέχει και το ενδονεύριο με αποτέλεσμα να επέρχεται μία κολλαγονοποίηση μεταξύ των νευρικών ινών (ίνωση τύπου ΙΙΙ κατά Millesi). Εξ` ορισμού μία ίνωση τύπου C είναι δυνατόν να εκδηλωθεί **μόνο** σε μία κάκωση ΙΙΙου βαθμού κατά Sunderland όπου τραυματίζεται το ενδονεύριο του περιφερικού νεύρου. Σε μία τέτοια μορφή κακοποίησης η αποκατάσταση της λειτουργικότητας του νεύρου δεν είναι πλέον δυνατή και εφικτή, ακόμα και μετά από μία

αποσυμπιεστική χειρουργική επέμβαση. Η χειρουργική αποκατάσταση συνίσταται, σ' αυτή την περίπτωση, στην εξαίρεση των νευρικών δεματίων και στη γεφύρωση του νευρικού ελλείμματος με νευρικό μόσχευμα.

δ) Κάκωση IVου βαθμού κατά Sunderland

Σ' αυτή τη μορφή της κάκωσης ο τραυματικός μηχανισμός έχει προκαλέσει διακοπή της συνέχειας του περινεύριου, έτσι ώστε στην περιοχή του τραυματισμού να έχει διαταραχθεί και η ανατομική σχέση μεταξύ των νευρικών δεσμίδων. Η ανατομική συνέχεια συγκρατείται μόνο από το διαδεσμικό και επιδεσμικό επινεύριο. Μία αυτόματη αποκατάσταση, θεωρητικά είναι εφικτή, εφόσον τα νευρικά δεμάτια κατά την ανάπτυξη τους από το κεντρικό προς το περιφερικό κολόβωμα καταφέρουν να «ευθυγραμμιστούν», τρόπον τινά, ώστε να αποκτήσουν πάλι μία ανατομική συνέχεια μεταξύ τους, η οποία θα οδηγήσει και στη λειτουργική αποκατάσταση του περιφερικού νεύρου. Η κλινική εμπειρία όμως μας αποδεικνύει, ότι πρακτικά αυτό συμβαίνει εξαιρετικά σπάνια. Τα νεοαναπτυσσόμενα νευρικά δεμάτια από το κεντρικό κολόβωμα δεν συναντούν τα ίδια του περιφερικού κολοβώματος, αφού το περινεύριο, που είναι ο οδηγός ανάπτυξης και κατεύθυνσης, δεν υφίσταται ανατομικά. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα συνοθήλευμα νευρικών δεσμίδων χωρίς κανένα ανατομικό προσανατολισμό και χωρίς καμία δυνατότητα ανατομικής προσέγγισης του περιφερικού κολοβώματος. Αυτή η παθολογική ανάπτυξη των νευρικών δεσμών ονομάζεται **νεύρωμα**. Επειδή επάνω

στο νεύρωμα αναπτύσσονται πολλές αισθητικές νευρικές ίνες, αυτό αποτελεί μία πολύ επώδυνη κλινική εικόνα για τον ασθενή.

Θεραπευτικά ενδείκνυται η χειρουργική εξαίρεση του τραυματισμένου τμήματος του περιφερικού νεύρου, και του νευρώματος, εάν αυτό έχει αναπτυχθεί, και η ανατομική αποκατάσταση του ελλείμματος με νευρικό μόσχευμα.

ε) Κάκωση Νου βαθμού κατά Sunderland

Η κατά Sunderland κάκωση Νου βαθμού ορίζεται ως μία πλήρη αποκοπή και λύση της ανατομικής συνέχειας του περιφερικού νεύρου. Κατ' αυτόν τον τρόπο δημιουργούνται δύο εντελώς ξεχωριστά νευρικά τμήματα, το κεντρικό και το περιφερικό κολόβωμα. Όταν η κάκωση έχει προκληθεί από τέμνον όργανο και τα τρωθέντα άκρα του νεύρου είναι λεία, χωρίς να έχουν υποστεί επιπλέον αλλοιώσεις, τότε η χειρουργική αποκατάσταση συνίσταται σε μία οριακή, μικρή νεαροποίηση των κολοβωμάτων και στην επανένωση τους με μία τέλικο-τελική επινευρική νευροραφή. Στην περίπτωση όμως κατά την οποία η νευρική κάκωση προκλήθηκε από σύνθετο μηχανισμό όπως την ανάπτυξη ελκτικών δυνάμεων, που δημιούργησε επιπλέον κακοποίηση του νευρικού ιστού, ιδίως επί του κεντρικού κολοβώματος, τότε η χειρουργική αποκατάσταση της κάκωσης πραγματοποιείται με την παρεμβολή νευρικών μοσχευμάτων. Αυτά θα γεφυρώσουν το νευρικό έλλειμμα και θα λειτουργήσουν και ως οδηγοί για την ανάπτυξη των νευρικών ινών από το κεντρικό προς το περιφερικό κολόβωμα. Η χειρουργική τεχνική, που είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί, περιγράφεται εκτενέστερα στο επόμενο κεφάλαιο.

5. Χειρουργική αποκατάσταση των τραυματικών κακώσεων των περιφερικών νεύρων

Στην περίπτωση, κατά την οποία μετά από έναν τραυματισμό έχει επέλθει μία νευρική κάκωση Νου βαθμού κατά Sunderland, δηλαδή μία πλήρης διατομή του περιφερικού νεύρου με διακοπή της ανατομικής του συνέχειας και ταυτόχρονη δημιουργία δύο κολοβωμάτων, ενός κεντρικού και ενός περιφερικού, πρέπει να ξεχωρίσουμε δύο περιπτώσεις: α) διατομή του περιφερικού νεύρου χωρίς τη δημιουργία νευρικού ελλείμματος και β) με τη δημιουργία νευρικού ελλείμματος.

Κατά τη νευρότμηση λαμβάνει χώρα και ένας αποπροσανατολισμός των υπό αναγέννηση νευραξόνων κυρίως στην περιοχή της αναστόμωσης. Αιτία αυτού του φαινομένου είναι τα διαδεσμικά πλέγματα, που υπάρχουν εντός του περιφερικού νεύρου, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο. Η χειρουργική αποκατάσταση συμβάλλει στο σωστό και ανατομικό προσανατολισμό των αναγεννηθέντων νευραξόνων.

Σημαντικός παράγοντας για ένα καλό λειτουργικό αποτέλεσμα μετά από μία νευροραφή είναι και ο χρόνος, που επιλέγεται για να επιτευχθεί η χειρουργική αποκατάσταση. Στη βιβλιογραφία γίνεται λόγος για άμεση, καθυστερημένη πρώιμη και απώτερη αποκατάσταση της νευρικής κάκωσης. Ο βιομεταβολισμός ενός περιφερικού νεύρου αυξάνει στο μέγιστο βαθμό δύο έως τρεις εβδομάδες μετά την πλήρη διατομή του. Επιπλέον παθολογοανατομικές και λειτουργικές μεταβολές των νευραξόνων περίπου δύο εβδομάδες μετά από μία νευρότμηση (κάκωση Ν

βαθμού), συνιστούν πολύ καλές συνθήκες για την αναγέννηση και αποκατάσταση τους. Για τους πιο πάνω λόγους ενδείκνυται, κυρίως, επί συνθλιπτικών ή ελλειμματικών νευρικών κακώσεων η χειρουργική αποκατάσταση σε δεύτερο χρόνο, δηλαδή ως καθυστερημένη πρώιμη ή ακόμα και απώτερη αποκατάσταση, αφού καταστεί σαφές και το ύψος του επιπέδου της νευρικής βλάβης. Οποσδήποτε όμως όχι πέραν των τριών μηνών για να μην εμφανιστούν μη αναστρέψιμα ανατομικά σημάδια μυϊκής ατροφίας και αποδόμησης. Αντιθέτως σε λείες διατομές περιφερικών νεύρων, οι οποίες προκαλούνται κατά κανόνα από τέμνον όργανο, συνιστάται η άμεση χειρουργική αποκατάσταση της νευρικής βλάβης. Σ` αυτή την περίπτωση είναι δυνατόν να επιτευχθεί ο κατά το δυνατόν ανατομικός προσανατολισμός των νευρικών δεσμίδων μεταξύ των δύο κολοβωμάτων. Επιπλέον είναι σημαντικό γεγονός, ότι κατ` αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η νευροραφή χωρίς τάση. Σε διαφορετική περίπτωση τόσο το κεντρικό όσο και το περιφερικό κολόβωμα συρικνώνονται και ο ουλώδης ιστός, που αντιδραστικά δημιουργείται, πρέπει να νεαροποιηθεί. Έτσι η τάση στο επίπεδο του νευρικού τραυματισμού και άρα της νευροραφής είναι αδύνατο να αποφευχθεί και κατά συνέπεια η χρησιμοποίηση νευρικών μοσχευμάτων είναι αναγκαία.

5.1 Η μικροχειρουργική τεχνική στην αποκατάσταση των κακώσεων των περιφερικών νεύρων – Τύποι μοσχευμάτων

Η μικροχειρουργική αποκατάσταση της ανατομικής συνέχειας του περιφερικού νεύρου περιλαμβάνει τρία στάδια:

α) τη χειρουργική παρασκευή των κολοβωμάτων, δηλαδή τη νεαροποίηση και εξαίρεση του ουλώδους, συνδετικού ιστού καθώς και την παρασκευή και αναγνώριση των νευρικών δεσμίδων,

β) τη χωρίς τάση συμπλησίαση του κεντρικού με το περιφερικό κολόβωμα,

γ) τη συρραφή των κολοβωμάτων, η οποία πρέπει να συνοδεύεται από την ταυτοποίηση και αναγνώριση των νευρικών δεσμίδων. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί, ότι εάν η νευροραφή δεν είναι δυνατή ή πραγματοποιείται υπό τάση τότε η νευρική αποκατάσταση γίνεται με την παρεμβολή μοσχεύματος.

Τα μοσχεύματα, που είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ταξινομούνται σε βιολογικά και συνθετικά. Ως βιολογικά μοσχεύματα χρησιμοποιούνται αυτόλογα νευρικά μοσχεύματα από τον ίδιο τον ασθενή. Το νευρικό μόσχευμα, το οποίο παρεμβάλλεται προκειμένου να γεφυρώσει ένα νευρικό έλλειμμα, αρχικά προσφέρεται ως ένα είδος οδηγού για τους αναπτυσσόμενους νευράξονες. Τα κύτταρα του Schwann διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη νευρική αναγέννηση με την παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων.

Το νεύρο, που κατά κανόνα βρίσκει εφαρμογή προκειμένου να γεφυρώσει νευρικά ελλείμματα είναι το γαστροκνημιαίο επειδή έχει κατάλληλο εύρος και μπορεί να ληφθεί σε εκτεταμένο μήκος. Το γαστροκνημιαίο νεύρο μπορεί να εμφανίζεται ως μονοδεσμικό,

ολιγοδεσμικό έως και πολυδεσμικό ως προς τη μικροσκοπική αρχιτεκτονική του. Άλλα νεύρα, που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να αναστομώσουν νευρικά ελλείμματα είναι το έξω και έσω δερματικό νεύρο του αντιβραχίου, που συχνά χρησιμοποιείται στην αποκατάσταση κακώσεων των δακτυλικών νεύρων και το περιφερικό τμήμα των οπίσθιων μεσοπλευρίων νεύρων. Περαιτέρω και σπανιότερα, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν το έξω δερματικό νεύρο του μηρού καθώς και το επιπολής κερκιδικό νεύρο. Η νευροραφή του μοσχεύματος πρέπει να διενεργείται με μονόκλινα ράμματα 10-0 (Nylon) και κυρίως χωρίς να ασκείται έστω και η ελάχιστη τάση.

Τα συνθετικού τύπου μοσχεύματα είναι σωληνίσκοι από συνθετικό υλικό, όπως σιλικόνη, πολυτετραφλουοαιθάνιο (PTFE), πολυγλυκολικό οξύ και πολυγλακτίνη, οι οποίοι συρράπτονται μεταξύ των δύο κολοβωμάτων και κατ' αυτόν τον τρόπο χρησιμεύουν ως αγωγοί κατεύθυνσης στην ανάπτυξη των νευραξόνων από το κεντρικό προς το περιφερικό κολόβωμα, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο και τη δημιουργία ουλώδους ιστού επειδή δεν υπόκεινται, ως μη βιολογικά υλικά, σε βαλλεριανή εκφύλιση. Αδύναμο σημείο όλων των συνθετικών αγωγών συγκριτικά με τα νευρικά μοσχεύματα είναι η μη ύπαρξη των κυττάρων του Schwann και άλλων βιολογικών δομικών συστατικών, τα οποία διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και λειτουργία των νευραξόνων. Η μέθοδος αυτή αν και έχει επιτυχή εφαρμογή σε ένα ικανοποιητικό ποσοστό περιστατικών περιορίζεται αποκλειστικά σε πειραματικά μοντέλα προς γεφύρωση νευρικών ελλειμμάτων περιφερικών νεύρων σε

επίμυες. Αναλυτική προσέγγιση αυτής της μεθόδου παρουσιάζεται παρακάτω στην παρούσα πειραματική μελέτη.

5.2 Είδη συρραφής και αναστόμωσης

Η αναστόμωση μεταξύ του κεντρικού και περιφερικού κολοβώματος μπορεί να επιτευχθεί είτε με **επινευρική** είτε με **περινευρική συρραφή**.

Η **επινευρική συρραφή** συντελείται μεταξύ του επινευρίου των δύο κολοβωμάτων και είναι η κλασσική μέθοδος νευρικής συρραφής. Η αναγνώριση των αγγείων, τα οποία διατρέχουν το επινεύριο, όπως και η διάταξη των νευρικών δεσμίδων στα δύο κολοβώματα σε εγκάρσιο επίπεδο αποτελούν βασικό βήμα απαραίτητο για τον προσδιορισμό του προσανατολισμού των νευρικών δεσμίδων. Ο προσδιορισμός αυτός είναι καθοριστικός για την επίτευξη μίας σωστής ανατομικής αναστόμωσης και για ένα καλό λειτουργικό αποτέλεσμα. Οι ατραυματικές ραφές πραγματοποιούνται περιμετρικά με απώτερο σκοπό πάντοτε τη διατήρηση του προσανατολισμού των νευρικών δεσμίδων.

Το μετατραυματικό οίδημα, που εμφανίζεται τις πρώτες μέρες από το τραύμα (διαταραχή του αιματο-νευρικού φραγμού), προκαλεί μία αρκετά εκτεταμένη διόγκωση των νευρικών κολοβωμάτων. Γι' αυτό το λόγο είναι επιτακτική ανάγκη οι ραφές να μην είναι σφιχτές και ο αριθμός τους να είναι ο ελάχιστος δυνατός ώστε να αποφεύγεται ο στραγγαλισμός των νευρικών κολοβωμάτων, χωρίς όμως να διακινδυνεύεται και η σταθερότητα της αναστόμωσης.

Βασικά πλεονεκτήματα της επινευρικής συρραφής αποτελούν η χειρουργική ευχρηστία καθώς και η περιορισμένης έκτασης ενδονευρική παρασκευή. Αντίποδας είναι το μειονέκτημα της περιορισμένης δυνατότητας που υπάρχει στην επίτευξη του καλύτερου προσανατολισμού των νευρικών δεσμίδων με αυτή την τεχνική.

Κατά την **περινευρική συρραφή** συντελείται μία εκτεταμένη παρασκευή των νευρικών δεσμίδων ενώ ταυτόχρονα το επινεύριο εκτέμνεται σε ελάχισονα απόσταση από το άκρο του κολοβώματος. Κατ' αυτόν τον τρόπο γίνεται μία κατά το δυνατόν καλύτερη και αρτιότερη ταυτοποίηση των νευρικών δεσμίδων και του προσανατολισμού αυτών. Οι νευρικές δεσμίδες συρράπτονται με ραφές, που πραγματοποιούνται στο περινεύριο ή στο διαδεσμικό επινεύριο.

Ικανή και αναγκαία συνθήκη για την επίτευξη της περινευρικής συρραφής είναι η απουσία τάσεως μεταξύ των δύο υπό αναστόμωση νευρικών κολοβωμάτων. Η συγκεκριμένη τεχνική συνοδεύεται από επιπρόσθετη κάκωση λόγω της χειρουργικής παρασκευής στο ενδονεύριο και επιπλέον οι τοποθετούμενες ραφές είναι δυνατόν να προκαλέσουν έξοδο των ενδονευρικών στοιχείων και έτσι να καθυστερήσει χρονικά η αποκατάσταση. Με την αφαίρεση του επινευρίου επιτυγχάνεται η απομάκρυνση της παθολογοανατομικής αιτίας δημιουργίας ουλώδους ιστού και κατ' αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται καλύτερα η σύζευξη των νευρικών δεσμίδων. Η επινευρεκτομή επιβαρύνει όμως την αιμάτωση των κολοβωμάτων και ενδεχομένως να επιτείνει το μετατραυματικό

οίδημα. Τέλος πρέπει να τονισθεί, ότι η περινευρική συρραφή προϋποθέτει μεγάλη χειρουργική επιδεξιότητα και εμπειρία.

Ανοσοιστοχημικές, ιστολογικές και ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να διαπιστωθεί ποία εκ των δύο μικροχειρουργικών τεχνικών υπερτερεί της άλλης. Η μικρή υπεροχή της περινευρικής συρραφής έναντι της επινευρικής δεν είναι στατιστικά σημαντική. Γι' αυτό το λόγο είναι κοινός τόπος η τοποθέτηση, ότι και οι δύο τεχνικές έχουν θέση στην αποκατάσταση των νευρικών κακώσεων και πως συγκεκριμένοι παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν την επιλογή της μιας ή της άλλης μεθόδου. Οι πλέον σημαντικοί από αυτούς είναι:

- α) ο χρόνος της επέμβασης ,
- β) η αναλογία μεταξύ νευρικών δεσμίδων και επινευρικού ιστού και
- γ) το επίπεδο της βλάβης, ειδικά είναι σημαντικό διότι οι νευρικές ίνες οργανώνονται σε νευρικές δεσμίδες κυρίως περιφερικά καθιστώντας έτσι κεντρικά την περινευρική συρραφή πρακτικά σχεδόν αδύνατη.

Ο Lundborg διετύπωσε τους κάτωθι κανόνες επιλογής μεταξύ της επινευρικής και περινευρικής συρραφής:

1. Η επινευρική συρραφή είναι προτιμητέα όταν στο επίπεδο της κάκωσης οι νευρικές δεσμίδες έχουν στενή σύνδεση μεταξύ τους με μικρή ποσότητα επινευρικού ιστού ανάμεσα τους. Στην αντίθετη περίπτωση όπου στο επίπεδο της βλάβης υπάρχει ικανή ποσότητα επινευρικού ιστού μεταξύ των νευρικών δεσμίδων, έτσι ώστε αυτές να είναι καλώς διαχωρισμένες, πρέπει να προτιμάται η περινευρική

συρραφή για να επιτυγχάνεται ο καλύτερος προσανατολισμός των νευρικών ινών.

2. Σε πλήρεις διατομές περιφερικών νεύρων, που είναι χρονικά πρόσφατες και η αντιστοιχία των νευρικών δεσμίδων είναι ανατομικά ξεκάθαρη πρέπει να προτιμάται η επινευρική συρραφή με χαλαρές ραφές. Σ` αυτή την περίπτωση ο προσανατολισμός των νευρικών δεσμίδων καθορίζεται από τα αγγεία, που διατρέχουν το επινεύριο.

3. Στα περιφερικά νεύρα του άνω άκρου, κεντρικά δεν συνιστάται η περινευρική συρραφή, όπου οι νευρικές δεσμίδες εμπεριέχουν νευρικές ίνες, οι οποίες ανήκουν σε διαφορετικούς κλάδους περιφερικά. Στην περιφέρεια όπου τοπογραφικά οι νευρικές δεσμίδες συνιστούν ξεχωριστές και λειτουργικές οντότητες ενδείκνυται η διαδεσμική συρραφή. Κατ` αυτόν τον τρόπο στο μέσο και ωλένιο νεύρο οι κινητικές και οι αισθητικές δεσμίδες οργανώνονται άνωθεν του καρπού, στο κερκιδικό άνωθεν του αγκώνος.

4. Πρέπει να επισημανθεί, ότι υπάρχουν και περιπτώσεις όπου έχει ένδειξη και ο συνδυασμός της επινευρικής και περινευρικής συρραφής. Η επινευρική συρραφή προσφέρει τη σταθερότητα και το βασικό προσανατολισμό στην αναστόμωση. Η περινευρική συρραφή αντίστοιχα εξασφαλίζει τη σωστή ανατομική προσέγγιση των νευρικών δεσμίδων. Κλασικό παράδειγμα μίας τέτοιας περίπτωσης είναι μία κάκωση του μέσου νεύρου στην περιοχή του καρπού, όπου η αναστόμωση επιτυγχάνεται με περινευρική συρραφή για τις

κινητικές νευρικές δεσμίδες σε συνδυασμό με επινευρική για την υπόλοιπη περιφέρεια.

5. Όταν μία κάκωση περιφερικού νεύρου αντιμετωπίζεται σε δεύτερο χρόνο, αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ουλώδους ιστού, του οποίου η νεαροποίηση δημιουργεί ένα νευρικό έλλειμμα. Σε μία τέτοια περίπτωση η περινευρική συρραφή δεν μπορεί από μόνη της να αντέξει στην ελκτική τάση και επιβάλλεται ο συνδυασμός με την επινευρική συρραφή. Τέλος η αναστόμωση μοσχευμάτων, βιολογικών ή συνθετικών, πραγματοποιείται με περινευρική, διαδεσμική συρραφή για να επιτυγχάνεται έτσι η κατά το δυνατόν καλύτερη οριοθέτηση των νευρικών δεσμίδων.

Ως προς τη χειρουργική τεχνική της αναστόμωσης, που είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί μεταξύ του κεντρικού και περιφερικού κολοβώματος, αλλά και του συνθετικού μοσχεύματος με το κεντρικό κολόβωμα πρέπει να διακρίνουμε μεταξύ της **τελικοτελικής** και **τελικοπλάγιας** αναστόμωσης.

Κατά την **τελικοτελική αναστόμωση** τα δύο άκρα ενώνονται μεταξύ τους με ράμματα που εφαρμόζουν στο περινεύριο ή / και στο επινεύριο από τα δύο κολοβώματα, όπως αναλυτικά πιο πάνω περιγράφηκε.

Κατά την **τελικοπλάγια αναστόμωση**, αρχικά, διενεργείται μικροχειρουργικά η **διάνοιξη ενός παραθύρου στο περινεύριο του κεντρικού κολοβώματος**, στο οποίο συρράπτεται κατόπιν το περιφερικό κολόβωμα, ώστε να αποκτήσει κατ' αυτόν τον τρόπο ανατομική επαφή με τις νευρικές δεσμίδες, από τις οποίες θα αναπτυχθούν οι καινούριοι νευράξονες. Έτσι αποκαθίσταται μία

ανατομική σχέση μεταξύ κεντρικού και περιφερικού απονευρωμένου κολοβώματος, που αποτελεί και την ικανή και αναγκαία προϋπόθεση προκειμένου να πραγματοποιηθεί η επανεύρωση του περιφερικού κολοβώματος και κατ' επέκταση του τελικού οργάνου. Περαιτέρω αναφορά γι' αυτή τη χειρουργική τεχνική γίνεται στο ειδικό μέρος της παρούσης μελέτης, που αποτελεί και το αντικείμενο της συγκεκριμένης έρευνας.

5.3 Αιμάτωση του μοσχεύματος

Την πρώτη ημέρα της αναστόμωσης το νευρικό μόσχευμα επιβιώνει από τη διάχυση θρεπτικών ουσιών από τους ιστούς, που το περιβάλλουν. Κατά κανόνα η νεοαγγείωση του μοσχεύματος αρχίζει από την τρίτη ημέρα από τη χειρουργική επέμβαση. Η αιμάτωση των νευρικών μοσχευμάτων επιτυγχάνεται από το κεντρικό, το περιφερικό κολόβωμα και από τους παρακείμενους ιστούς. Μικρά αγγεία αναπτύσσονται προς το μόσχευμα συνοδεύοντας την ανάπτυξη των καινούριων νευραξόνων. Κατ' αυτόν τον τρόπο λαμβάνει χώρα η αυτόματη αγγειοποίηση (spontaneous Revascularisation), η οποία μέσα σ' ένα χρονικό διάστημα από δύο μέχρι τρεις ημέρες δυνητικά περιλαμβάνει όλη την έκταση του μοσχεύματος. Η σχέση μεταξύ επιφάνειας και όγκου του μοσχεύματος αποτελεί έναν καθοριστικό παράγοντα, που επιδρά στην ταχύτητα της αγγειογένεσης. Αυτό σημαίνει, ότι μικρού εύρους νευρικά μοσχεύματα αιματώνονται με καλό ρυθμό. Το χρονικό διάστημα των τριών ημερών είναι πολύ σημαντικό για την καλή διατήρηση των κυττάρων του Schwann. Εάν η νεοαγγείωση

πραγματοποιείται με αργό ρυθμό, τότε ένα μεγάλο τμήμα των κυττάρων του Schwann δεν καταφέρνει να επιζήσει, στη θέση τους αναπτύσσεται συνδετικός ιστός και δημιουργείται ίνωση με αρνητικές επιπτώσεις στη μορφολογία και κατ' επέκταση στη λειτουργικότητα του μοσχεύματος.

Erlanger και Gasser	Lloyd και Hunt	Διάμετρος (μm)	Ταχύτητα (m/sec)
A α	Ia, Ib	15	50–70
A β	II	10	40
A γ		6	30
	III	2–7	10–30
A δ		3–5	15–30
B		2	10
C	IV	1	1

Πίνακας I. Ταξινόμηση των νευρικών ινών με βάση την ταχύτητα μετάδοσης του νευρικού ερεθίσματος.

Seddon	Sunderland	Ορισμός	Παραδείγματα
Νευραπραξία	Βαθμός I	Η ανατομία του νεύρου διατηρείται, προσωρινή διακοπή της μετάδοσης των ερεθισμάτων, διάρκεια της παθολογίας: από ώρες έως εβδομάδες.	Παράλυση ενός νεύρου από πίεση.
Αξονότμηση	Βαθμός II	Λύση της ανατομικής συνέχειας των νευραξόνων, ενώ διατηρείται η ανατομία των περιβλημάτων που περιβάλλουν το νευράξονα. Η πλήρης αποκατάσταση είναι εφικτή, διάρκεια της παθολογίας: από εβδομάδες έως μήνες.	Μηχανική σύνθλιψη ενός νεύρου.
Νευρότμηση	Βαθμός III	Λύση της ανατομικής συνέχειας των νευραξόνων και του ενδονεύριου.	
	Βαθμός IV	Λύση της ανατομικής συνέχειας των νευραξόνων, του ενδονεύριου και του περινεύριου.	
	Βαθμός V	Λύση της ανατομικής συνέχειας των νευραξόνων, του ενδονεύριου, του περινεύριου και του επινεύριου.	

Στη νευρότμηση (βαθμός III, IV, και V) η πλήρης αποκατάσταση δεν είναι εφικτή, διατήρηση της άμεσης παθολογίας πάνω από μήνες.
Ως παράδειγμα μπορεί να αναφερθεί η κάκωση ενός περιφερικού νεύρου από τέμνον όργανο.

Πίνακας II. Ταξινόμηση των κακώσεων των περιφερικών νεύρων.

IIIB. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

Παράπλευρη αναγέννηση νευρικών ινών διαμέσου
νευρικών αγωγών συρραφθέντων τελικοπλάγια σε
περινευρικό παράθυρο ακέραιων ισχιακών νεύρων
σε επιμύες

1. Σκοπός της εργασίας

Η γεφύρωση των νευρικών ελλειμμάτων με τη χρησιμοποίηση αγωγών συρραφθέντων τελικοπλάγια σε ακέραιο νευρικό στέλεχος στην περίπτωση, κατά την οποία μόνο το περιφερικό κολόβωμα είναι διαθέσιμο, είναι ίσως η μεγαλύτερη πρόκληση στη σύγχρονη χειρουργική των περιφερικών νεύρων.

Η παρούσα πειραματική μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση και αξιολόγηση της παράπλευρης νευρικής αναγέννησης δια μέσου δύο διαφορετικών νευρικών αγωγών, όταν αυτοί συρραφθούν τελικοπλάγια σε παράθυρο, το οποίο διανοίχθηκε μικροχειρουργικά, στο περινεύριο ενός ακέραιου περιφερικού νεύρου. Οι δύο διαφορετικοί αγωγοί είναι: α) νευρικό αυτομόσχευμα και β) σωληνίσκος σιλικόνης μήκους δώδεκα χιλιοστών (12mm) και διαμέτρου διατομής ενός χιλιοστού (1mm), ο οποίος και θα χρησιμοποιηθεί με τη μορφή αγωγού, που θα χρησιμεύει ως οδηγός για τις αναπτυσσόμενες νευρικές ίνες.

Ως **παράπλευρη νευρική αναγέννηση** χαρακτηρίζεται η αναγέννηση νευρικών ινών, οι οποίες προέρχονται από ένα ακέραιο νευρικό στέλεχος και αναπτύσσονται προς διαφορετική κατεύθυνση από αυτή του στελέχους με σκοπό την επανεύρωση διαφορετικών κυττάρων-στόχων.

Κατά την **τελικοπλάγια αναστόμωση** πραγματοποιείται η συρραφή του τελικού, πλήρους αποκωμένου άκρου ενός περιφερικού νευρικού κολοβώματος με ένα ακέραιο κεντρικό νευρικό στέλεχος δια μέσου ενός παραθύρου στο περινεύριο του, έτσι ώστε το απονευρωμένο κολόβωμα να αποκτήσει ανατομική επαφή με τα νευρικά δευμάτια (

fascicle) του κεντρικού στελέχους.(Απονευρωμένο είναι το περιφερικό κολόβωμα με την έννοια της ανατομικής λύσης-διακοπής της συνέχειας των νευραξόνων του).

2. Πειραματικό υλικό και μέθοδος

2.1 Περιγραφή του πειράματος-Τεχνική

Σε αυτή την πειραματική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν συνολικά τριάντα (30) άρρενες επίμυες τύπου Whistar, βάρους 280–300 γραμμαρίων (εικ.1), οι οποίοι χωρίστηκαν κατά τυχαίο τρόπο σε δύο ομάδες:



Εικόνα 1. Τριάντα άρρενες επίμυες τύπου Wister, βάρους 280–300 gr. ο καθένας

Ομάδα Α με δεκαπέντε επίμυες ($n=15$): Σε αυτή την ομάδα η αποκατάσταση της νευρικής συνέχειας έγινε με περινευρική

τελικοπλάγια αναστόμωση νεύρων (βιολογικό μόσχευμα-νευρικό αυτομόσχευμα).

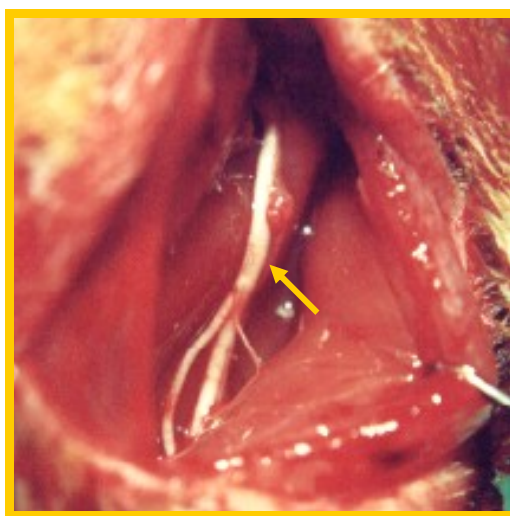
Ομάδα Β με δεκαπέντε επίμυες (n=15): Σε αυτή την ομάδα η νευρική συνέχεια αποκαταστάθηκε ανατομικά με περινευρική τελικοπλάγια αναστόμωση με την παρεμβολή σωληνίσκου σιλικόνης ως αγωγού για τις νευρικές ίνες, που αναπτύσσονται από το κεντρικό στέλεχος προς το περιφερικό νευρικό κολόβωμα (συνθετικό μόσχευμα-αγωγός σιλικόνης).

Για την εκτέλεση του πειράματος στο κάθε πειραματόζωο χορηγήθηκε ενδομυϊκή αναισθησία με έγχυση μείγματος 13mm/100gr κεταμίνης (Ketalar 50mg/ml) , 2,5mm/100gr μιδαζολάμης (Dormicum 15mg/3ml) και 1mm/100gr ατροπίνης (Atropine Sulfate 1mg/ml). Κατόπιν το πειραματόζωο τοποθετείται σε θέση πρηνή, με την κεφαλή στα πλάγια, ώστε να του επιτρέπεται άνετη αναπνοή χωρίς τη συγκέντρωση εκκριμάτων. Το αριστερό κάτω άκρο τοποθετείται σε θέση απαγωγής και έκτασης στην κατ'ισχίον και σε ελαφρά κάμψη στην κατά γόνυ άρθρωση με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτρέπεται η έκθεση του ισχιακού νεύρου σε μεγαλύτερη διαδρομή.

Χειρουργική προσπέλαση:

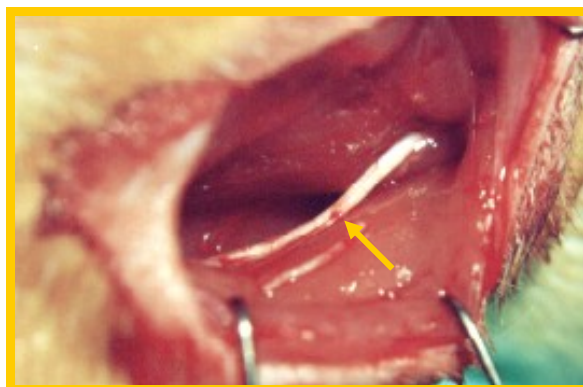
Μετά τη διατομή του δέρματος στη ραχιαία επιφάνεια του γλουτού, διενεργείται μυοδιαχωριστική τομή μεταξύ μείζονος γλουτιαίου και δικεφάλου μυός καθώς και αποκάλυψη του ισχιακού νεύρου από την υπαπιοειδή σχισμή ως τον ιγνιακό βόθρο. Ακολούθως αποχωρίζεται το νεύρο σε έκταση 3cm από τον γύρω χαλαρό συνδετικό ιστό. Κατόπιν γίνεται η αναγνώριση του περνιαίου νεύρου στον ισχιακό βόθρο και η ενδονευρική παρασκευή του από το σημείο αυτό έως 5mm περίπου από την έξοδο του ισχιακού

νεύρου από την υπαπιοειδή σχισμή. Για το σκοπό αυτό διατέμνεται με μικροχειρουργικό ψαλίδι το διαδεσμικό επινεύριο και το περονιαίο νεύρο αποχωρίζεται από τον κορμό του ισχιακού νεύρου με μείζονα προσοχή ώστε να μην προκληθεί ανατομική βλάβη στο περινεύριο του και στους υπόλοιπους νευρικούς κλάδους καθώς και στην αγγείωση τους. Κατά αυτόν τον τρόπο το περονιαίο νεύρο παρασκευάζεται σε μία έκταση περί τα 25mm (εικ.2).



Εικόνα 2. Παρασκευή περονιαίου νεύρου

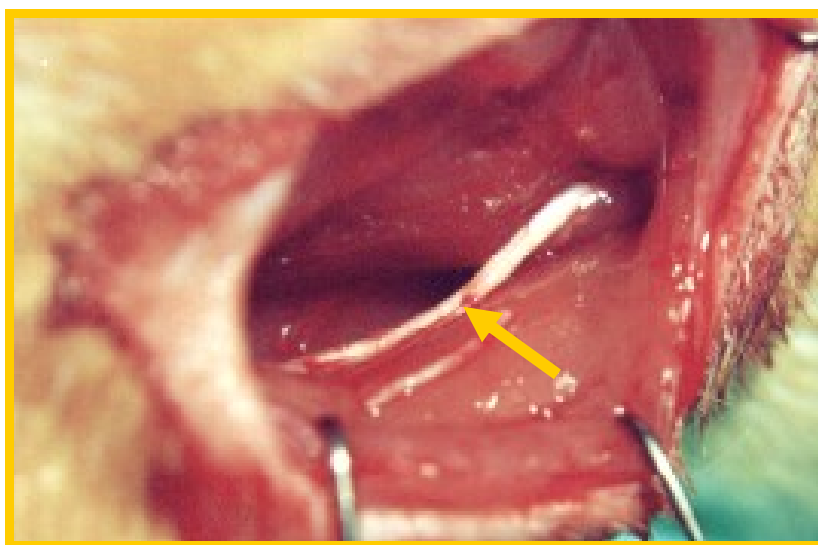
Κατόπιν αφαιρείται από τη μεσότητα του τμήμα μήκους 10mm (εικ. 3).



Εικόνα 3. Από τη μεσότητα του περονιαίου νεύρου αφαιρείται τμήμα μήκους 10mm

Το εγγύς κολόβωμα του νεύρου καυτηριάζεται με διπολική διαθερμία και στη συνέχεια απολινώνεται με ράμμα πολυαμίδης 8-0.

Στον επόμενο χειρουργικό χρόνο διενεργείται η διάνοιξη του περινευρικού παραθύρου στο οπίσθιο κνημιαίο νεύρο ως εξής: Με τη χρήση της κυρτής μικροχειρουργικής λαβίδας (Aescular BD 33) ανασπάται ελαφρά το επινεύριο και με το μικροχειρουργικό ψαλίδι αφαιρείται κατ' εφαπτομένη τμήμα διαμέτρου περίπου 1mm. Ακολουθεί κατά τον ίδιο τρόπο ανάσπαση του υποκείμενου περινευρίου και δημιουργία παραθύρου σ' αυτό, διαμέτρου 1mm (εικ.4).



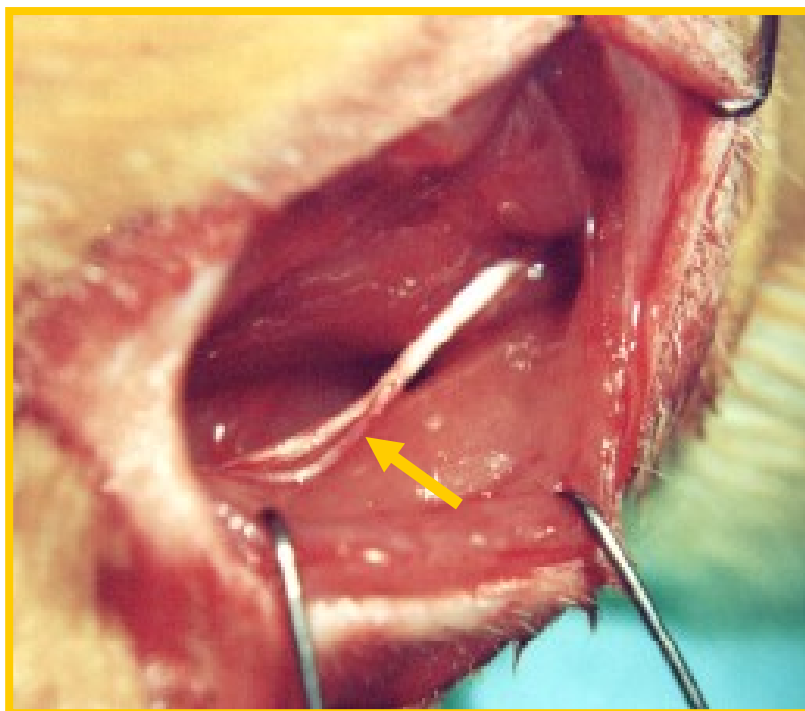
***Εικόνα 4.** Στο οπίσθιο κνημιαίο νεύρο ανασπάται και αφαιρείται τμήμα διαμέτρου 1mm διαδοχικά από το επινεύριο και περινέυριο του*

Με την αφαίρεση και των δύο ανατομικών περιβλημάτων, το ενδονεύριο προβάλλει από το δημιουργημένο παράθυρο, λόγω της θετικής ενδονευρικής πίεσης, προσδίδοντας χαρακτηριστική εικόνα μανιταριού (mushrooming). Η αποκατάσταση του ελλείμματος του

περονιαίου νεύρου γίνεται με δύο διαφορετικούς τρόπους, που αντιστοιχούν στις δύο ομάδες του πειράματος.

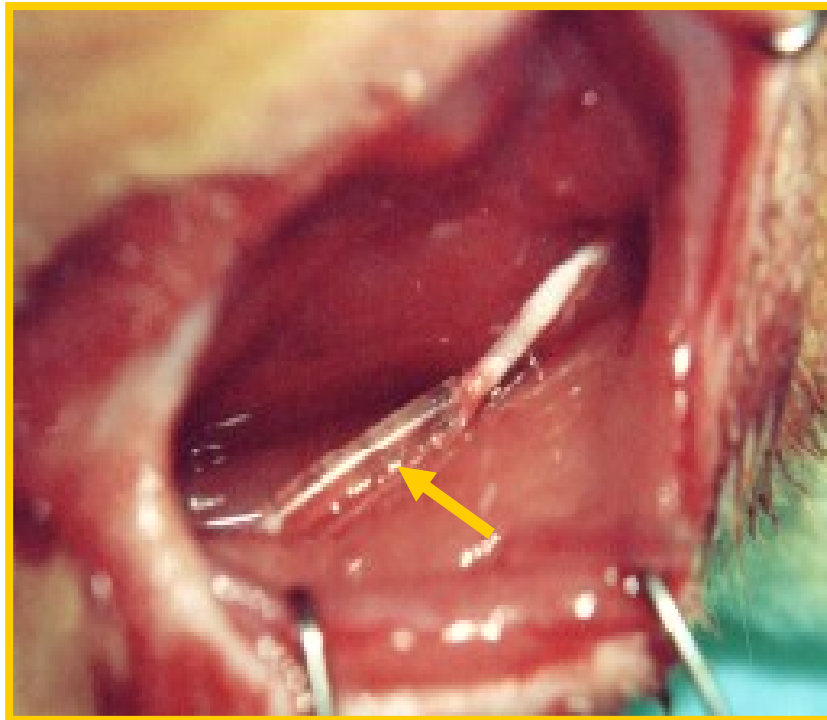
2.2 Πειραματικές ομάδες

Ομάδα Α (βιολογικό μόσχευμα): Σ` αυτήν την ομάδα το αφαιρεθέν τμήμα του περονιαίου νεύρου, μήκους 10mm, **αναστρέφεται** και χρησιμοποιείται ως **νευρικό αυτομόσχευμα** για τη γεφύρωση του ελλείμματος. Κεντρικά συρράπτεται τελικοπλάγια στο περινευρικό παράθυρο με τέσσερα ράμματα σε απόσταση 90 μοιρών μεταξύ τους. Περιφερικά συρράπτεται τελικοτελικά με το περιφερικό κολόβωμα του περονιαίου νεύρου με δύο ράμματα σε απόσταση 180 μοιρών ανάμεσά τους (εικ. 5).



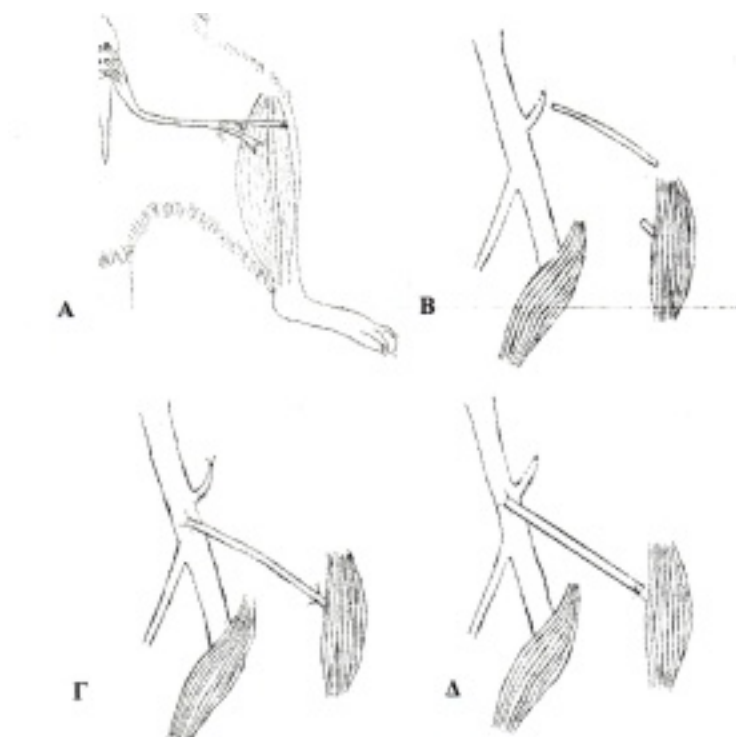
Εικόνα 5. Ομάδα Α: Το αφαιρεθέν νευρικό τμήμα, 10mm, του περονιαίου νεύρου αναστρέφεται και συρράπτεται τελικοπλάγια στο περινευρικό παράθυρο του οπίσθιου κνημιαίου νεύρου, περιφερικά συρράπτεται τελικοτελικά με το περιφερικό κολόβωμα του περονιαίου νεύρου.

Ομάδα Β (συνθετικό μόσχευμα): Σ` αυτή την περίπτωση η γεφύρωση του ανατομικού ελλείμματος γίνεται με **αγωγό σιλικόνης** μήκους 12mm και εσωτερικής διαμέτρου 1mm. Κεντρικά ο αγωγός συρράπτεται τελικοπλάγια στο διανοιχθέν περινευρικό παράθυρο με τέσσερα ράμματα σε απόσταση 90 μοιρών αναμεσά τους. Περιφερικά, το περιφερικό κολόβωμα του περονιαίου νεύρου εγκολεάζεται στο περιφερικό άκρο του αγωγού της σιλικόνης κατά 2mm όπου και καθηλώνεται στη θέση αυτή με επιστρεφόμενη ραφή (εικ. 6).



***Εικόνα 6.** Ομάδα Β: Ο αγωγός σιλικόνης κεντρικά συρράπτεται τελικοπλάγια στο διανοιχθέν περινευρικό παράθυρο του οπίσθιου κνημιαίου νεύρου, περιφερικά εγκολεάζει το περιφερικό κολόβωμα του περνιαίου νεύρου.*

Κατά την εκτέλεση του πειράματος έγιναν όλες οι νευροραφές και οι αναστομώσεις από τον ίδιο χειρουργό, μικροχειρουργικά υπό μεγενθύνσεις 10x-25x με τη βοήθεια χειρουργικού μικροσκοπίου τύπου Zeiss Ormi 11. Για τη συρραφή των αναστομώσεων (νεύρο-νεύρο, νεύρο-αγωγός σιλικόνης) χρησιμοποιήθηκαν ράμματα Nylon 11-0. Οι μύες συρράφθηκαν με μεμονωμένα ράμματα Polysorb 5-0 και το δέρμα με συνεχή διαδερμική ραφή με ράμματα Polysorb 4-0. Στην εικόνα 7 αναπαρίσταται σχηματικά η εκτέλεση του πειράματος.



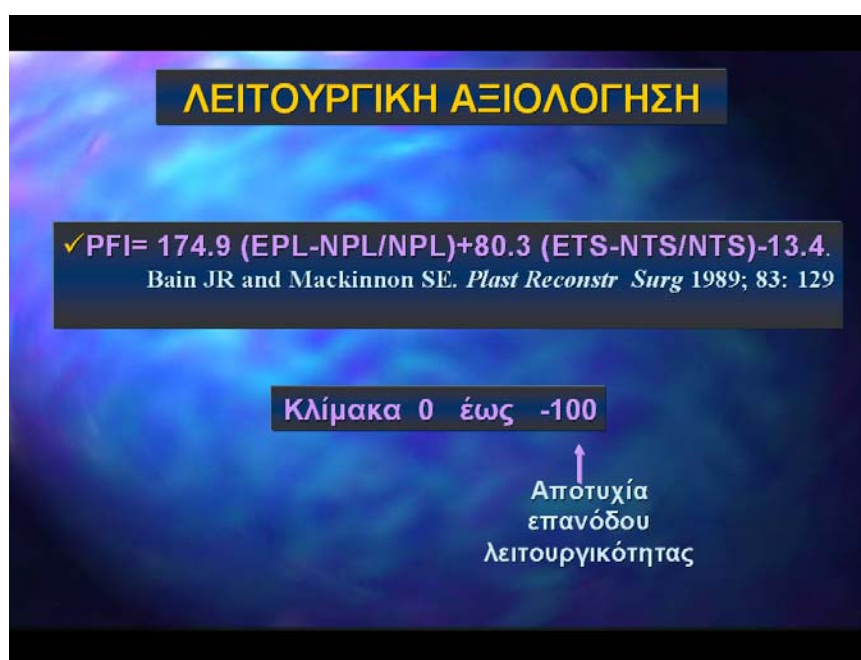
***Εικόνα 7. Α.** Παρασκευή του ισχιακού νεύρου και αναγνώριση των επιμέρους κλάδων του. **Β.** Από τη μεσότητα του περονιαίου αφαιρείται τμήμα 10 mm και το κεντρικό κολόβωμα απολινώνεται. **Γ.** Το αφαιρεθέν νευρικό τμήμα αναστρέφεται και συρράπτεται τελικοπλάγια στο περινευρικό παράθυρο του κνημιαίου νεύρου και τελικοτελικά στο περιφερικό κολόβωμα του περονιαίου (Ομάδα Α). **Δ.** Ο αγωγός σιλικόνης κεντρικά συρράπτεται τελικοπλάγια στο περινευρικό παράθυρο και περιφερικά εγκολεάζει το περιφερικό κολόβωμα του περονιαίου (Ομάδα Β)*

Μετά τη χειρουργική επέμβαση τα πειραματόζωα διατηρούνται για εικοσιτέσσερις ώρες σε περιβάλλον 18–20 βαθμών Κελσίου και στη συνέχεια φυλάσσονται σε ξεχωριστά κλουβάκια (αριθμημένα και χαρακτηρισμένα με την ημερομηνία της χειρουργικής επεμβάσεως) με ελεύθερη πρόσβαση σε νερό και τροφή και με κύκλο φωτός-σκότους δώδεκα ωρών.

3. Αξιολόγηση του πειράματος

3.1 Λειτουργική αξιολόγηση (λειτουργικότητα μέλους-Peroneal functional index)

Μετά το πέρας τριών μηνών πραγματοποιήθηκε η λειτουργική αξιολόγηση των υπό αναγέννηση περονιαίων νεύρων. Για το σκοπό αυτό τα πίσω άκρα από τα πειραματόζωα εμβαπτίζονται σε χρωστική methylene blue και κατόπιν αυτά βαδίζουν σ' έναν ειδικό διάδρομο από plexi-glass με διαστάσεις 6x44cm, το δάπεδο του οποίου είναι επιστρωμένο με διηθητικό χαρτί επάνω στο οποίο αποτυπώνονται τα πελματικά ίχνη του πειραματόζωου. Η αξιολόγηση της λειτουργικότητας του περονιαίου νεύρου καθορίζεται με βάση το μαθηματικό τύπο των Bain J, Mackinnon S και Hunter D (εικ.8), ο οποίος και αποτελεί το λειτουργικό δείκτη περονιαίου νεύρου (Peroneal Functional Index-PFI).



Σύμφωνα με αυτόν ισχύει:

$$PFI = 174.9 \frac{(ePL - nPL)}{nPL} + 80.3 \frac{(eTS - nTS)}{nTS} - 13.4$$

PFI: Peroneal Functional Index.

PL: print length (το μήκος του ίχνους).

TS: toe spread (η απόσταση μεταξύ πρώτου και πέμπτου δακτύλου).

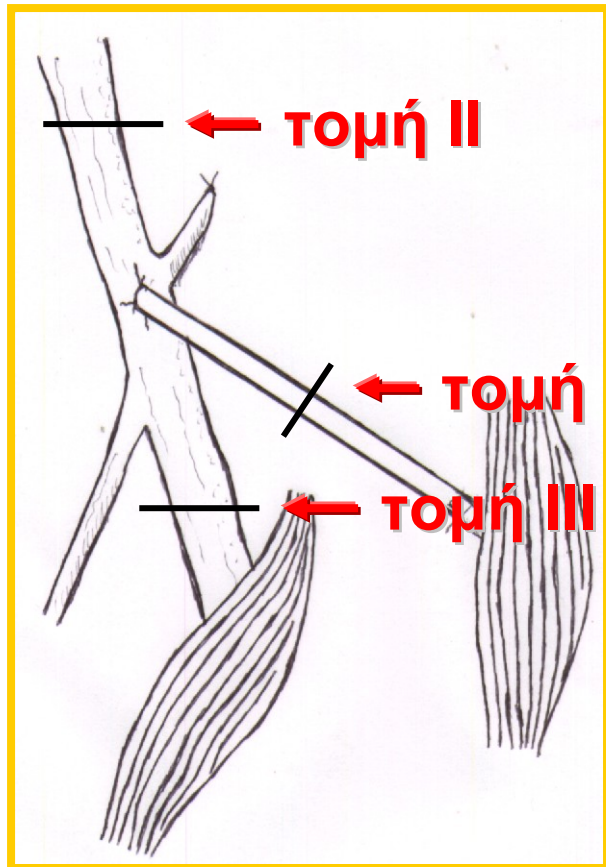
e : experimental (πειραματικό-χειρουργημένο μέλος).

n : normal (υγιές-μη χειρουργημένο μέλος).

Ο λειτουργικός δείκτης του περονιαίου νεύρου υπολογίζεται σε κλίμακα από μηδέν έως μείον εκατό (0 έως -100). Το μηδέν (0) αντιστοιχεί σε κανονική λειτουργικότητα του μέλους και κατά συνέπεια σε πλήρη λειτουργία του περονιαίου νεύρου. Το μείον εκατό (-100) αντιστοιχεί σε πληγία του μέλους με πλήρη έκπτωση της λειτουργικότητας αυτού και ως εκ τούτου σε πλήρη αποτυχία στη λειτουργική (και ανατομική) αποκατάσταση του νευρικού ελλείμματος.

3.2 Ιστολογική-Μικροσκοπική μελέτη

Αφού ολοκληρώθηκε η λειτουργική αξιολόγηση έγινε ευθανασία στα πειραματόζωα προς λήψη του ισχιακού νεύρου από την υπαπιοειδή σχισμή έως τον ιγνυακό βόθρο. Ακολούθως πραγματοποιείται η διεργασία για τη δημιουργία των ιστολογικών παρασκευασμάτων των νεύρων. Για το σκοπό αυτό τα νεύρα μονιμοποιούνται σε διάλυμα γλουταραλδεύδης 10% και τετροξείδιο του οσμίου 2%. Κατόπιν εμβαπτίζονται σε εποξεική ρητίνη και στη συνέχεια μπλοκάρονται σε παραφίνη. Τα υπό αναγέννηση-μελέτη περονιαία νεύρα κόβονται σε λεπτές τομές (0.5mm έως 1.0mm) σε απόσταση 5mm από το σημείο της τελικοπλάγιας αναστόμωσης αντίστοιχα ως προς τη μεσότητα του μοσχεύματος /αγωγού (εικ 9.-τομή I), με σκοπό τη διερεύνηση παράπλευρης νευρικής αναγέννησης καθώς και της μορφομετρικής αξιολόγησης αυτής. Παράλληλα λαμβάνονται και δύο επιπλέον τομές από το οπίσθιο κνημιαίο νεύρο σε σημεία κεντρικότερα (εικ. 9.-τομή II) και περιφερικότερα (εικ. 9-τομή III) της τελικοπλάγιας αναστόμωσης, με σκοπό την ανίχνευση σημείων εκφύλισης ή αναγέννησης.



Εικόνα 9. Η τομή I πραγματοποιείται σε απόσταση 5mm από το σημείο της τελικοπλάγιας αναστόμωσης, οι τομές II και III λαμβάνονται από το οπίσθιο κνημιαίο νεύρο κεντρικότερα και περιφερικότερα, αντίστοιχα, της αναστόμωσης

Όλες οι τομές επεξεργάστηκαν με χρώση τολουϊδίνης.

Η ιστολογική-μικροσκοπική μελέτη συνίσταται στην αξιολόγηση των κάτωθι ευρημάτων υπό το χειρουργικό και το ανάστροφο μικροσκόπιο:

α. Της μικροσκοπικής εμφάνισης των υπό αναγέννηση νεύρων.

β. Του προσανατολισμού των υπό αναγέννηση νευραξόνων.

γ . Του ποσού του σχηματιζόμενου ινώδους συνδετικού ιστού.

δ. Της νεο-αγγειογένεσης στην περιοχή των αναπτυσσόμενων νευραξόνων.

Όλα τα ιστολογικά παρασκευάσματα είναι αριθμημένα και ταξινομημένα κατά πειραματική ομάδα , πειραματόζωο , και ημερομηνία λήψης αυτών.

3.3 Μορφομετρική ανάλυση

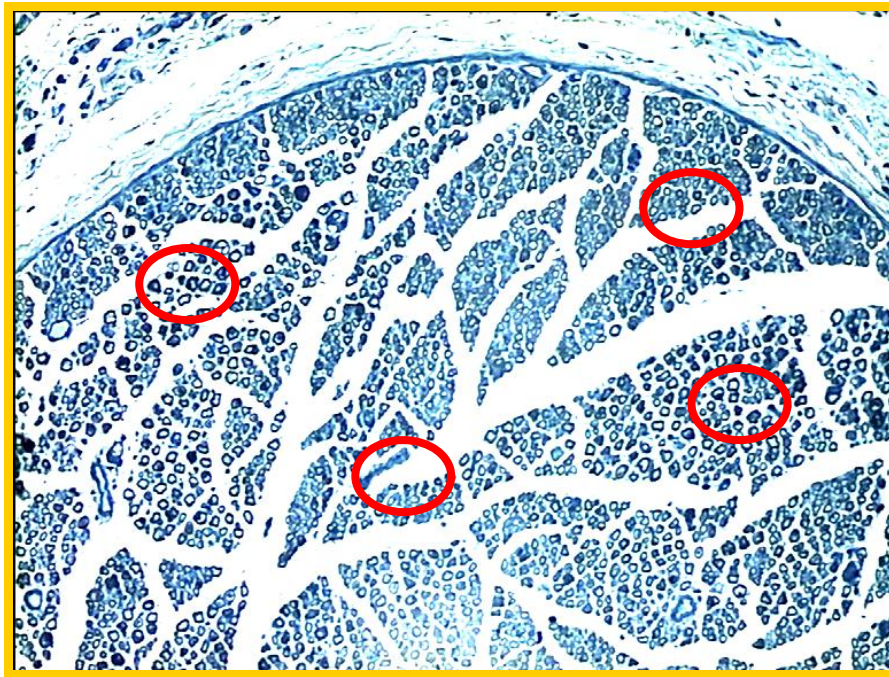
Αυτή πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή και λογισμικό Image Pro Plus 3.0. Για το σκοπό αυτό εξετάσθηκαν από την κάθε τομή του μοσχεύματος /αγωγού (τομή Ι) τέσσερις , τυχαία επιλεγμένες , περιοχές συνολικού εμβαδού 2500 τετρ.μm .

Τα υπό αναγέννηση νεύρα μελετήθηκαν ως προς :

α . Τον αριθμό των εμμύελων νευρικών ινών.

β . Τη μέση διάμετρο των νευρικών ινών.

γ . Το μέσο πάχος του ελύτρου της μυελίνης (εικ.10).



Εικόνα 10. Τέσσερις, τυχαία επιλεγμένες περιοχές συνολικού εμβαδού 2500 τετρ. μμ εξετάσθηκαν στην τομή Ι

4. Αποτελέσματα της εργασίας

Όλα τα πειραματόζωα επιβίωσαν από την επέμβαση και είχαν ομαλή μετεγχειρητική πορεία τριών μηνών, χωρίς επιπλοκές. Σε κανένα από τα δεκαπέντε πειραματόζωα δεν παρατηρήθηκε μείζονα λειτουργική ανωμαλία, δεν παρουσιάστηκε φλεγμονή στο χειρουργημένο μέλος ή αυτοκαταβολισμός.

4.1 Λειτουργική θεώρηση-Υπολογισμός της λειτουργικότητας του μέλους

Με βάση τον ως άνω προαναφερθέντα μαθηματικό τύπο για το λειτουργικό δείκτη του περνιαίου νεύρου, οι επίμυες της ομάδας Α, τρεις μήνες μετεγχειρητικά, παρουσίασαν $PFI = -33.36 \pm 5.69$. Στην

ομάδα Β παρατηρήθηκε, ομοίως μετά το πέρας τριών μηνών, αναγέννηση του περονιαίου νεύρου δια μέσου του αγωγού της σιλικόνης σε εφτά επίμυες, οι οποίοι και κατέδειξαν $PFI = -32.34 \pm 5.48$ (ομάδα B+). Σε οχτώ επίμυες της ομάδας Β, που δεν επιτεύχθηκε αναγέννηση του περονιαίου νεύρου δια μέσου του αγωγού της σιλικόνης υπολογίσθηκε $PFI = -62.58 \pm 6.01$ (ομάδα B-). Η στατιστική ανάλυση αυτών των αποτελεσμάτων έδειξε, ότι η διαφορά μεταξύ του λειτουργικού δείκτη του περονιαίου νεύρου (PFI) της ομάδας Α και αυτού της ομάδας Β, όπου παρατηρήθηκε αναγέννηση καθώς και λειτουργική αποκατάσταση του περονιαίου νεύρου σε μεγάλο βαθμό (ομάδα B+), δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.1$, paired t-test). Αντιθέτως διέφεραν και οι δύο δείκτες (PFI ομάδας Α και PFI ομάδας B+) σε βαθμό στατιστικά λίαν σημαντικό από το λειτουργικό δείκτη PFI της ομάδας B-, στα πειραματόζωα της οποίας δεν επιτεύχθηκε αναγέννηση νευραξόνων δια μέσου του αγωγού της σιλικόνης ($p < 0.001$, paired t-test).

4.2 Ιστολογική-Μικροσκοπική τεκμηρίωση

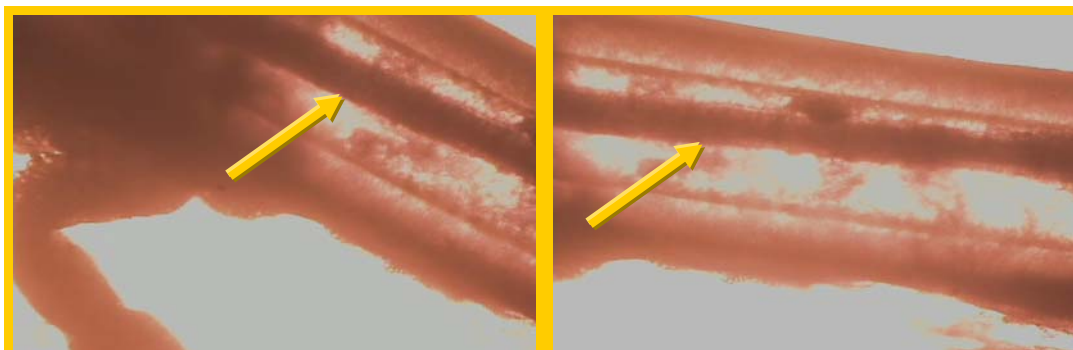
Στην **ομάδα Α** όλες οι νευροραφές, και στους δεκαπέντε επίμυες, επουλώθηκαν φυσιολογικά και σε κανένα πειραματόζωο δεν παρατηρήθηκε η ανάπτυξη νευρώματος. Η μακροσκοπική θεώρηση τεκμηριώθηκε και μικροσκοπικά, τόσο με το χειρουργικό, όσο και με το οπτικό μικροσκόπιο (εικ.11).



***Εικόνα 11.** Νευρική αναγέννηση διαπιστώθηκε στην ομάδα Α υπό το οπτικό μικροσκόπιο και στα 15 περιστατικά.*

Στην ομάδα Β διαπιστώθηκε με το χειρουργικό μικροσκόπιο και υπό μεγένθυση 25x η αναγέννηση νεύρου δια του αγωγού της σιλικόνης από την τελικοπλάγια αναστόμωση έως το περιφερικό κολόβωμα του περονιαίου νεύρου σε εφτά από τους δεκαπέντε επίμυες. Το αποτέλεσμα αυτό αναλογεί σε ποσοστό αναγέννησης

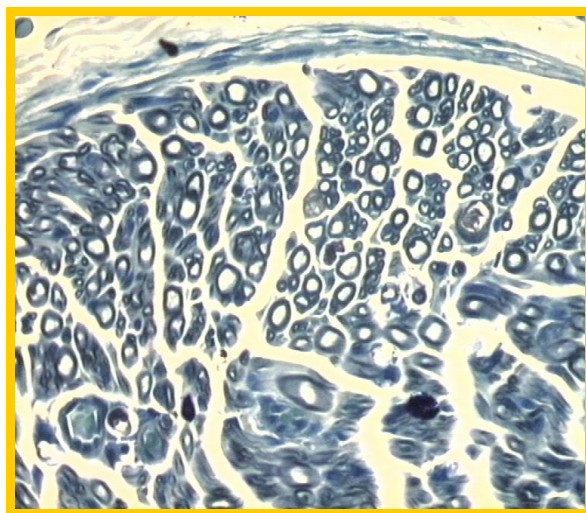
46.66%. Η εξέταση των αγωγών σιλικόνης υπό το ανάστροφο μικροσκόπιο επιβεβαίωσε το αποτέλεσμα (εικ. 12).



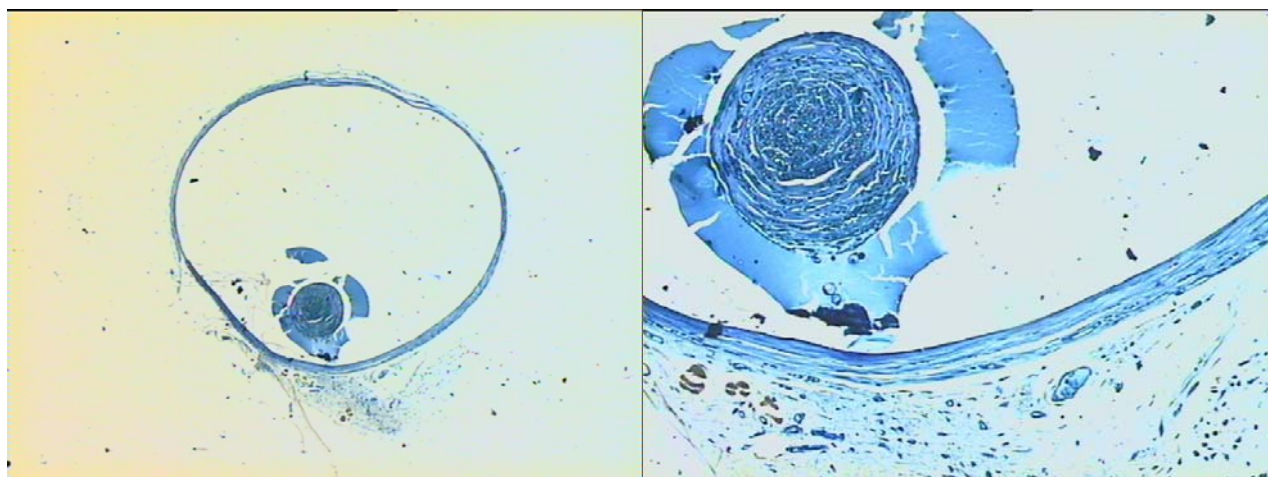
***Εικόνα 12.** Στην ομάδα Β διαπιστώθηκε νευρική αναγέννηση υπό το ανάστροφο μικροσκόπιο στα 7 από τα 15 περιστατικά*

Στην ομάδα Α και συγκεκριμένα στην τομή Ι αντίστοιχα προς τη μεσότητα του μοσχεύματος, διαπιστώθηκε νευρική αναγέννηση και στα δεκαπέντε περιστατικά, σε αντιδιαστολή με τα επτά στα δεκαπέντε περιστατικά της ομάδας Β (και στην ομάδα Β εξετάσθηκε η τομή Ι). Η διαφορά της ομάδας Α από την ομάδα Β ως προς την επίτευξη της νευρικής αναγέννησης και της ανατομικής αποκατάστασης της συνέχειας των νευραξόνων ήταν στατιστικά λίαν σημαντική ($p < 0.001$, χ^2 τετράπτυχος πίνακας-διόρθωση κατά Yates).

Οι υπό αναγέννηση νευράξονες (τομή Ι), τόσο στην ομάδα Α (εικ.13) όσο και στην ομάδα Β (εικ.14 α,β), εμφανίζουν δομή που προσεγγίζει κατά πολύ αυτή των φυσιολογικών νευραξόνων.

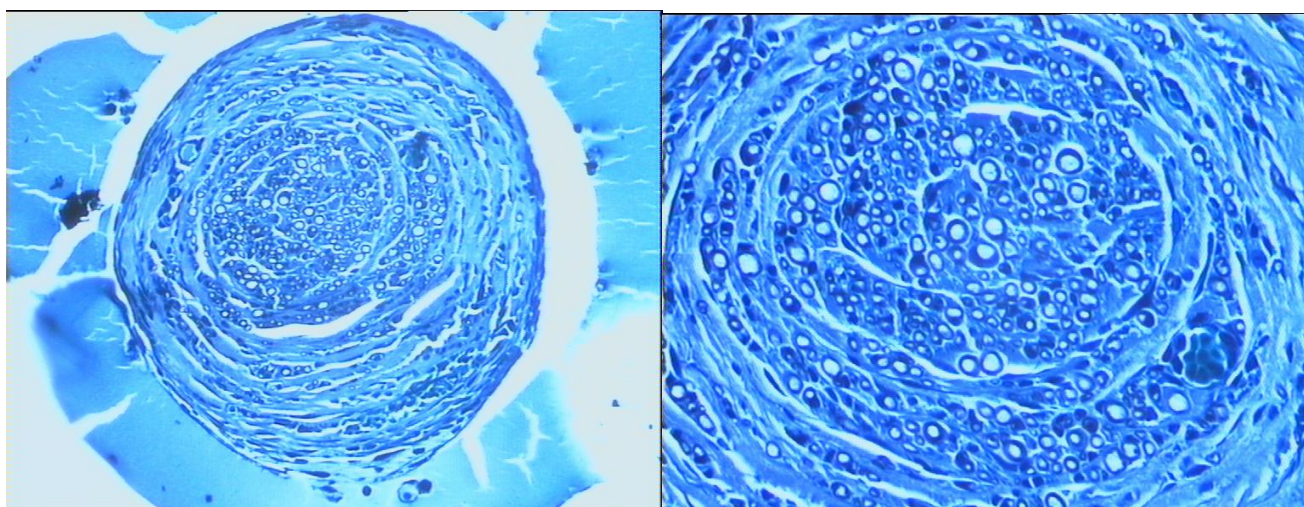


Εικόνα 13. Χρώση τολουϊδίνης, οπτικό μικροσκόπιο, ομάδα Α-τομή Ι: οι υπό αναγέννηση νευράξονες σε μεγέθυνση 200x



α.

β.



γ.

δ.

Εικόνα 14. Διαφάνειες και φωτογραφίες κατά σειρά SIL-2, SIL-10, SIL-20 & SIL-

40. Χρώση τολουϊδίνης, οπτικό μικροσκόπιο, ομάδα Β-τομή Ι:

α. Μεγέθυνση 25x, νευρική αναγέννηση δια του αγωγού της σιλικόνης

β. Μεγέθυνση 100x

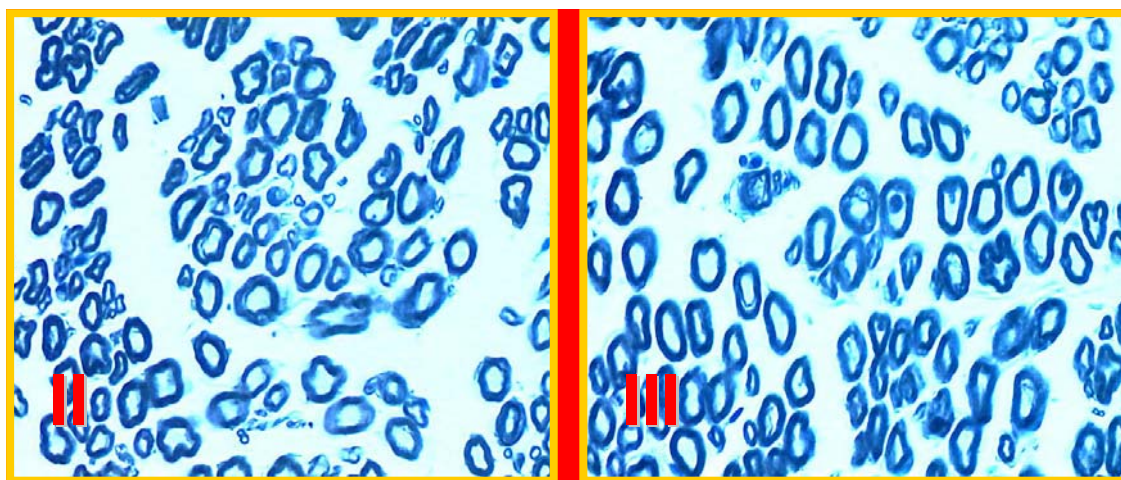
γ. Μεγέθυνση 200x, το υπό αναγέννηση νεύρο περιβάλλεται από έλυτρο
συνδετικού ιστού, που προσομοιάζει με περινεύριο

δ. Μεγέθυνση 400x, ομοιόμορφη κατανομή εμμύελων ινών

Τα αναπτυσσόμενα νεύρα περιβάλλονται από έλυτρο, το οποίο προσομοιάζει με περινεύριο, ενώ στην 400x μεγέθυνση διακρίνεται και η ομοιόμορφη κατανομή των εμμύελων ινών. Το κενό διάστημα

στο σωληνίσκο της σιλικόνης καταλαμβάνεται από χαλαρό συνδετικό ιστό και λίπος.

Περαιτέρω πρέπει να επισημανθεί, ότι το κνημιαίο νεύρο στις ομάδες Α και Β, τρεις μήνες μετεγχειρητικά, εμφανίζει φυσιολογική δομή, χωρίς σημάδια εκφύλισης ή αναγέννησης τόσο στην τομή II, κεντρικότερα της αναστόμωσης, όσο και στην τομή III, περιφερικότερα της αναστόμωσης (εικ.15).



Εικόνα 15. Χρώση τολουϊδίνης, οπτικό μικροσκόπιο, ομάδα Β, οπίσθιο κνημιαίο νεύρο, μεγέθυνση 400x:

Ομοιόμορφη κατανομή μεγάλων εμμύελων ινών, δίχως σημάδια εκφυλισμού ή αναγέννησης

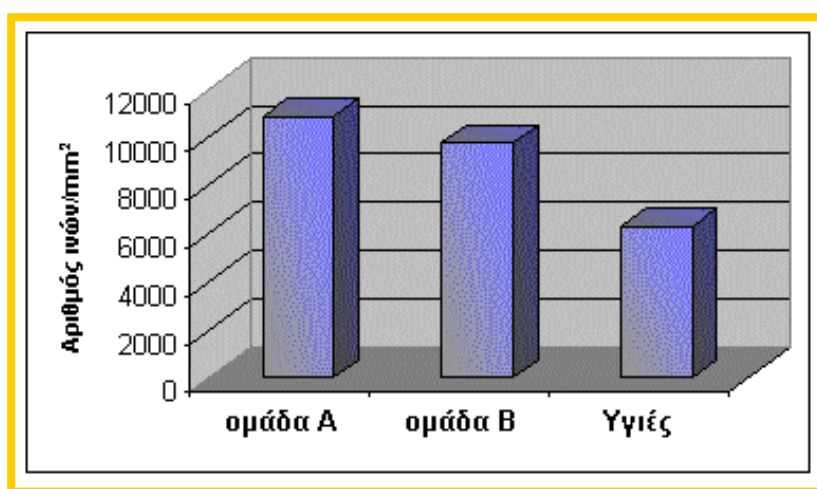
α. Τομή II

β. Τομή III

4.3 Μορφομετρική μελέτη

Η αξιολόγηση αυτή πραγματοποιήθηκε στη μεσότητα του μοσχεύματος/αγωγού (τομή Ι). Κατ' αυτήν :

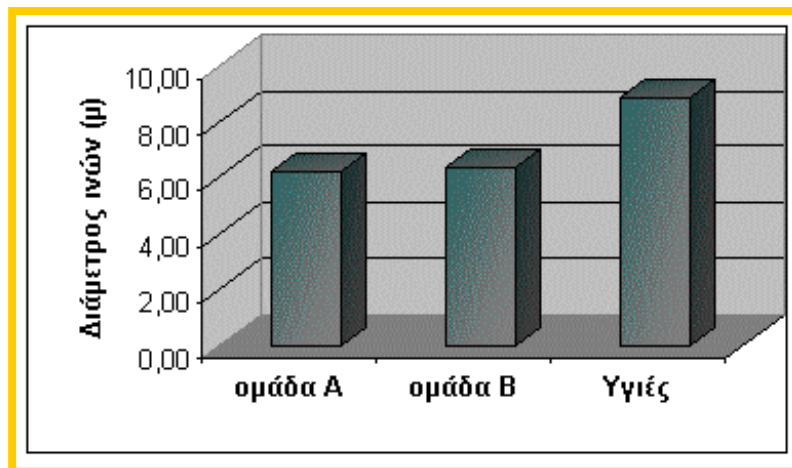
α. Ο μέσος αριθμός των εμμύελων ινών είναι στην ομάδα Α 10918/mm²±975, στην ομάδα Β 9777mm²±887 ενώ στο υγιές περονιαίο νεύρο 6284/mm²±1188 (εικ.16).



Εικόνα 16. Ιστόγραμμα συχνοτήτων μέσου αριθμού εμμύελων ινών ανά ομάδα

Τόσο στην ομάδα Α όσο και στην ομάδα Β ο μέσος αριθμός αναπτυσσόμενων ινών είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο του υγιούς περονιαίου νεύρου, ενώ και η μεταξύ τους διαφορά είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$, paired t-test).

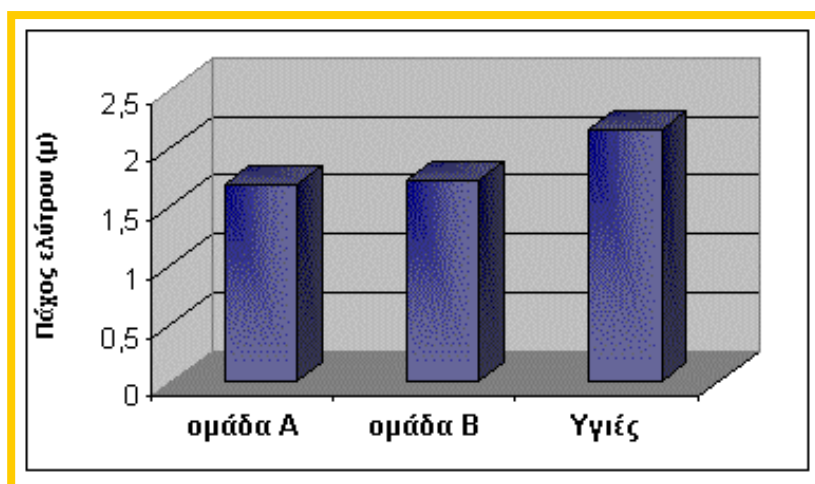
β. Η μέση διάμετρος των νευρικών ινών στη μεσότητα του μοσχεύματος/αγωγού είναι στην ομάδα Α 6.18μ±2.22, στην ομάδα Β 6.33μ±2.38 ενώ στο υγιές νεύρο 8.87μ±2.71 (εικ.17).



***Εικόνα 17.** Ιστογράμμα συχνοτήτων μέσης διαμέτρου νευρικών ινών στη μεσότητα του μοσχεύματος / αγωγού ανά ομάδα*

Οι δια του αγωγού της σιλικόνης αναγεννούντες νευράξονες έχουν μεγαλύτερη μέση διάμετρο από αυτή των αξόνων του νευρικού αυτομοσχεύματος, όχι όμως σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Επιπλέον πρέπει να επισημανθεί, ότι η μέση διάμετρος των νευρικών ινών και στις δύο πειραματικές ομάδες υπολείπεται σε σχέση με τη μέση διάμετρο αυτών στο υγιές περονιαίο νεύρο ($p < 0.001$, paired t-test).

γ. Το μέσο πάχος του ελύτρου της μυελίνης στη μεσότητα του μοσχεύματος/αγωγού είναι στην ομάδα Α $1.69\mu\text{m} \pm 0.89$, στην ομάδα Β $1.72\mu\text{m} \pm 0.92$ και στο υγιές περονιαίο νεύρο $2.17\mu\text{m} \pm 0.96$ (εικ.18).



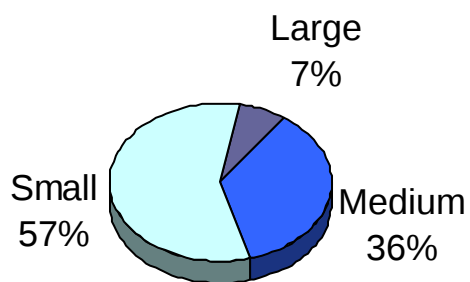
Εικόνα 18. Ιστόγραμμα συχνοτήτων μέσου πάχους ελύτρου μυελίνης των υπό αναγέννηση νευρικών ινών στη μεσότητα του μοσχεύματος / αγωγού ανά ομάδες

Εκ των αποτελεσμάτων εξάγεται το συμπέρασμα, ότι οι υπό αναγέννηση νευράξονες δια του αγωγού της σιλικόνης(ομάδα B), έχουν στατιστικά μεγαλύτερο πάχος ελύτρου μυελίνης από αυτούς του νευρικού αυτομοσχεύματος(ομάδα A)($p < 0.05$, paired t-test). Και στις δύο πειραματικές ομάδες όμως το εύρος του μυελινικού ελύτρου υπολείπεται σε σχέση με εκείνο του υγιούς περονιαίου νεύρου ($p < 0.01$, paired t-test).

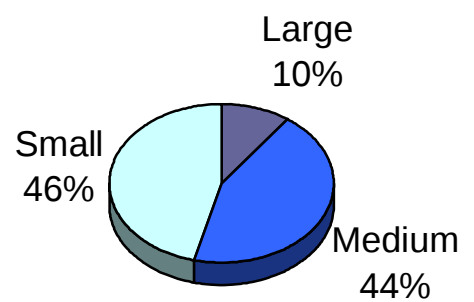
Συνοπτικά, για την καλύτερη κατανόηση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, οι νευρικές ίνες ταξινομήθηκαν με βάση τη διάμετρό τους σε μικρού (0–6μ), μεσαίου (6–9μ) και μεγάλου (>9μ) μεγέθους. Για την ομάδα A τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 57%, 35.8% και 7.2% ενώ για την ομάδα B 46.03%, 44.44% και 9.52%. Σε αντιπαραβολή, στο υγιές περονιαίο νεύρο τα ποσοστά είναι 18.62%, 34.57% και 46.81%.

A

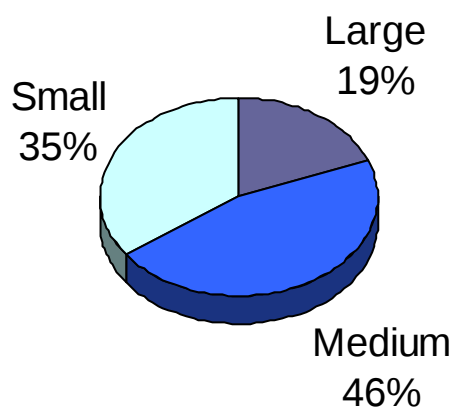
91



B



Γ



***Εικόνα 19. Ταξινόμηση
των ινών με βάση το
μέγεθος τους. Α. Ομάδα
Α. Β. Ομάδα Β. Γ. Υγιές
περονιαίο νεύρο***

5. Συζήτηση

Η συγκεκριμένη πειραματική μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνήσει τη δυνατότητα και ικανότητα που έχει ένα νευρικό κολόβωμα να έλκει νευράξονες, διαμέσου νευρικών μοσχευμάτων και αγωγών σιλικόνης, από ένα ακέραιο νευρικό στέλεχος. Επιπλέον η εργασία αυτή σκοπεύει στο να διευκρινίσει και να αναδείξει εκείνους τους παράγοντες που επηρεάζουν και καθορίζουν την παράπλευρη νευρική αναγέννηση.

Παρά την πληθώρα των πειραματικών εργασιών, που έχουν παρουσιαστεί τα τελευταία χρόνια, πολλά ερωτήματα, τα οποία ήδη διατυπώθηκαν από τον Dellon το 1996, παραμένουν αδιευκρίνιστα. Αν και ο Viterbo ανέφερε επιτυχή παράπλευρη νευρική αναγέννηση σχεδόν σε κάθε περίπτωση, από άλλους ερευνητές καταγράφηκαν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Βασικό σημείο αντιπαράθεσης και προβληματισμού αποτέλεσε η δημιουργία ή όχι επινευρικού και περινευρικού παραθύρου στο ακέραιο νευρικό στέλεχος καθώς και η επίπτωση αυτής της τεχνικής στη νευρική αναγέννηση και επανεύρωση του περιφερικού νευρικού κολοβώματος.

Λαμβάνοντας υπόψιν τη σύγχρονη βιβλιογραφία και δεδομένου ότι το επινεύριο στους επίμυες αποτελείται μόνο από τρία έως τέσσερα στρώματα από ινοβλάστες, κολλαγόνες και ελαστικές ίνες, σε αντιδιαστολή με το ανθρώπινο επινεύριο και περινεύριο, το πάχος των οποίων καθιστά πολύ δύσκολη τη διείσδυση νευρικών αξόνων, επιλέξαμε την **επινευρεκτομή** και **περινευρεκτομή** για την εκτέλεση του πειράματος. Η τεχνική αυτή είχε ως αποτέλεσμα την

επίτευξη ποσοστού αναγέννησης 100% στην ομάδα Α των νευρικών μοσχευμάτων και 47% στην ομάδα Β των συνθετικών μοσχευμάτων (αγωγοί σιλικόνης).

Από το σύνολο των περιστατικών, που χρησιμοποιήθηκαν αγωγοί σιλικόνης διαπιστώθηκε νευρική αναγέννηση στα επτά, η οποία είναι λειτουργικά, ιστολογικά αλλά και μορφομετρικά τεκμηριωμένη και ανάλογη με την αντίστοιχη των βιολογικών μοσχευμάτων (νευρικό αυτομόσχευμα). Το μεγαλύτερο ποσοστό εμμύελων ινών, η μεγαλύτερη μέση διάμετρος καθώς και το, στατιστικά, μεγαλύτερο εύρος ελύτρου μυελίνης, που παρατηρήθηκε στους αναγεννούστες, δια του αγωγού της σιλικόνης, νευράξονες ερμηνεύονται από το γεγονός, ότι ο σωληνίσκος εκ σιλικόνης είναι μία ανοιχτή κατασκευή, μη βιολογική, η οποία δεν υπόκειται σε βαλλεριανή εκφύλιση (Waller degeneration). Αντιθέτως, το νευρικό αυτομόσχευμα υπόκειται σε εκφύλιση, με πολλαπλασιασμό των κυττάρων Schwann (κατά μήκος των νευραξόνων προσανατολισμένοι κυτταρικοί σχηματισμοί Schwann δημιουργούν τις δεσμίδες κατά Büngner) αλλά και με σχηματισμό ινώδους συνδετικού ιστού, ο οποίος περιορίζει το εύρος των ενδονευρικών σωλήνων, δια μέσου των οποίων θα γίνει η αναγέννηση των νευραξόνων.

Το μικρό μήκος του νευρικού ελλείμματος, που γεφυρώνει ο αγωγός σιλικόνης (10 mm), ενδεχομένως, επιτρέπει τη μετανάστευση κυττάρων Schwann από το περιφερικό κολόβωμα και, μέσω του περινευρικού παραθύρου, από το ακέραιο νεύρο. Τα κύτταρα του Schwann δημιουργούν κατόπιν συνδέσεις με τους υπό αναγέννηση νευράξονες και εναποθέτουν μυελίνη σ' αυτούς. Βασικό σημείο στην αναγέννηση νευραξόνων δια του αγωγού της σιλικόνης αποτελεί και το μικρό

μήκος του ελλείμματος (αγωγού), που έχει σαν αποτέλεσμα να μην επηρεάζεται η αναγέννηση από το γεγονός, ότι ο αγωγός είναι μη διαπερατός και δεν είναι δυνατή η επαναγγείωση αυτού από τους γύρω ιστούς.

Προηγούμενες μελέτες έχουν ήδη τεκμηριώσει είτε με διπλή μέθοδο φθοριοσκοπικής σήμανσης είτε με ιστολογική διερεύνηση επιμήκων τομών των τελικοπλάγιων αναστομώνσεων, ότι **η προέλευση των νευραξόνων είναι η παράπλευρη αναγέννηση τους από τους νευράξονες του ακέραιου νεύρου**. Αδιευκρίνιστο, όμως, παραμένει το σύνολο εκείνων των παραγόντων, που οδηγούν στην παράπλευρη αναγέννηση νευραξόνων διαμέσου των αγωγών της σιλικόνης. Σε αντίστοιχη πειραματική μελέτη οι Qattan και Thyngan συνέγραψαν τελικοπλάγια, σε περινευρικό παράθυρο ακέραιου νεύρου, νευρικό αυτομόσχευμα και αγωγό σιλικόνης δίχως όμως την ύπαρξη περιφερικού νευρικού κολοβώματος. Το ποσοστό της νευρικής αναγέννησης διαμέσου των βιολογικών μοσχευμάτων ήταν 50% ενώ δεν επιτεύχθηκε καμία νευρική αναγέννηση διαμέσου των αγωγών της σιλικόνης.

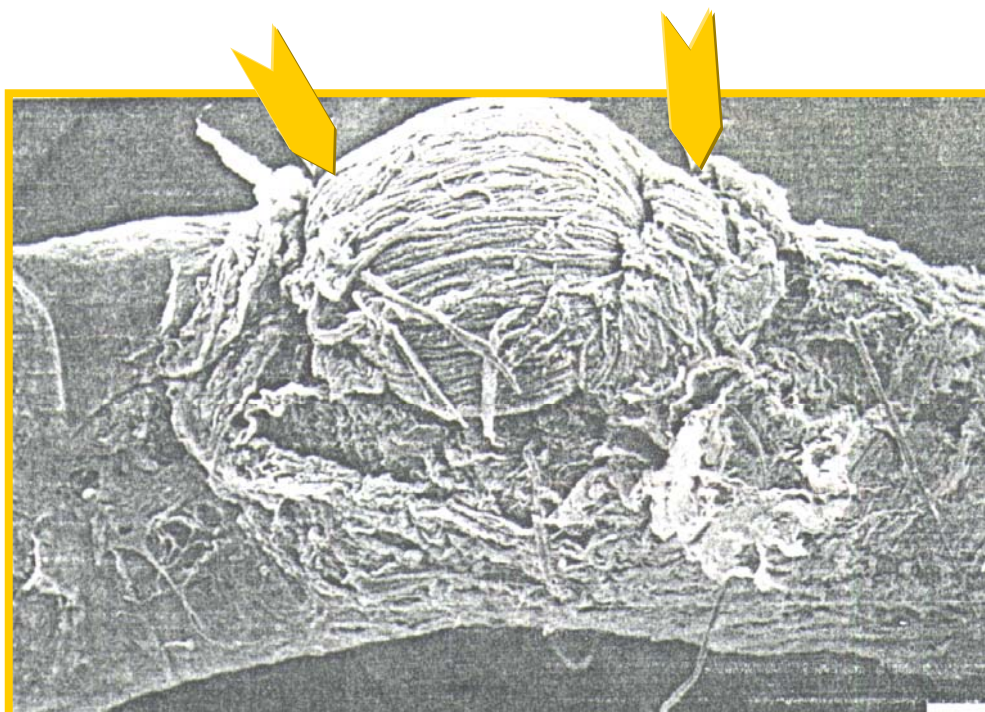
Η απευθείας σύγκριση των ποσοστών αναγέννησης της παρούσας μελέτης με αυτή των Qattan και Thyngan **καταδεικνύει τη σπουδαιότητα του περιφερικού νευρικού κολοβώματος και την ικανότητα αυτού να έλκει νευράξονες από την πλάγια επιφάνεια ενός ακέραιου νεύρου**. Η θεωρία της καθοριστικής επίδρασης του περιφερικού κολοβώματος ενισχύεται από το 100% ποσοστό αναγέννησης στην ομάδα Α (βιολογικό αυτομόσχευμα), όπου το κολόβωμα του μοσχεύματος, το οποίο αποτελεί και την πηγή κυττάρων Schwann (κυτταρικοί σχηματισμοί κατά Büngner),

neurotrophic factors και neurite outgrowth factors, είναι σε άμεση ανατομική επαφή με το περινευρικό παράθυρο του ακέραιου νευρικού στελέχους. Πώς όμως ερμηνεύεται η αναγέννηση νευραξόνων διαμέσου των αγωγών της σιλικόνης; Ποιοι είναι οι παράγοντες που την ενισχύουν ή την αναστέλλουν; Αναμφισβήτητο το περιφερικό κολόβωμα με τη νευροτροφική του δράση εμφάνισε αξιοσημείωτη ικανότητα στην έλξη νευραξόνων, αλλά αυτό όμως δεν κατέσται δυνατό σε όλα τα περιστατικά, υποσημαίνοντας έτσι την αναγκαιότητα συνύπαρξης και άλλων νευροτροφικών και νευροαναγεννητικών παραγόντων.

Το ερώτημα που τίθεται είναι εάν στα επτά περιστατικά, που σημειώθηκε αναγέννηση νευραξόνων δια του αγωγού της σιλικόνης, είχε προκληθεί, κατά τη διάνοιξη του περινευρικού παραθύρου, ελαφρά, διεγχειρητικά μη ανιχνεύσιμη κάκωση στους παρακείμενους νευράξονες, η οποία βοήθησε στην αναγέννηση δια μέσου του σωλήνα της σιλικόνης. Στην περίπτωση όπου έχουμε διατομή των ενδονευρικών σωλήνων η αναγέννηση των νευραξόνων λαμβάνει χώρα από το τελικό άκρο αυτών και η νευροραφή είναι κατ' ουσίαν τελικοτελική. Η ιστολογική όμως μελέτη των αντίστοιχων κνημιαίων-δοτών, τρεις μήνες μετεγχειρητικά, δεν αποκάλυψε σημάδια εκφυλισμού-αναγέννησης των νευρικών ινών. Επομένως πρέπει να δεχτούμε, ότι δε συνέβει διατομή νευραξόνων, χωρίς όμως να μπορεί να αποκλειστεί μία ελαφρότερη μορφή κάκωσης.

Αξιοσημείωτη διεγχειρητική κλινική παρατήρηση αποτελεί και το γεγονός, ότι στα περιστατικά, που παρατηρήθηκε νευρική αναγέννηση δια του αγωγού της σιλικόνης, μετά τη διάνοιξη του περινευρικού παραθύρου η προβολή από το ενδοεὐρίο είναι πιο

εκσεσημασμένη, υποδηλώνοντας κατ'αυτόν τον τρόπο μεγαλύτερη ενδονευρική πίεση στο νεύρο-δότη (εικ.20).



Εικόνα 20. Η προβολή του ενδονευρίου δια του περινευρικού παραθύρου είναι μεγαλύτερη στα εφτά περιστατικά που παρατηρήθηκε νευρική αναγέννηση δια του αγωγού της σιλικόνης.

Είναι τεκμηριωμένο, ότι η ενδονευρική πίεση αυξάνει κατά τον τραυματισμό και αυτή η αύξηση είναι παράλληλη με την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων του ενδονευρίου. Το περινεύριο αποτελεί, φυσιολογικά, ισχυρό μηχανικό φραγμό εμποδίζοντας κατ'αυτόν τον τρόπο την παροχέτευση του σχηματιζόμενου οιδήματος. Από την άλλη όμως μεριά, η περινευρεκτομή διευκολύνει

την εκτόνωση της αυξημένης ενδονευρικής πίεσης προς τον αγωγό της σιλικόνης.

Μία πραγματικά ελκυστική υπόθεση στην ερμηνεία του φαινομένου είναι, ότι ένας ήπιος τραυματισμός είτε κατά την ενδονευρική παρασκευή του περονιαίου νεύρου είτε κατά την περινευρεκτομή, προκάλεσε αύξηση της ενδονευρικής αγγειακής διαπερατότητας με απότοκο μία ικανού βαθμού αύξηση της ενδονευρικής πίεσης. Αυτή η μετακίνηση του οιδήματος προς τον αγωγό σιλικόνης ενδεχομένως συμπαρασύρει μικρομοριακούς αλλά και μακρομοριακούς παράγοντες ευοδώνοντας κατ'αυτόν τον τρόπο την παράπλευρη νευρική αναγέννηση. Η μελέτη της ενδονευρικής πίεσης του νεύρου-δότη στην παράπλευρη νευρική αναγέννηση καθώς και των μεταβολών αυτής με μηχανικούς ή χημικούς παράγοντες, αποτελεί κεντρικό σημείο αναφοράς σε παρόμοια πειραματικά μοντέλα.

6. Συμπεράσματα

Με το πειραματικό μοντέλο, το οποίο χρησιμοποιήσαμε **αποδεικνύεται**, ότι είναι δυνατόν ένα περιφερικό νευρικό κολόβωμα να έλκει νευράξονες είτε μέσω βιολογικού μοσχεύματος (νευρικό αυτομόσχευμα) είτε μέσω συνθετικού μοσχεύματος (αγωγός σιλικόνης), τα οποία έχουν συρραφθεί **τελικοπλάγια σε περινευρικό παράθυρο υγιούς και ακέραιου νεύρου**. Οι μικρομοριακοί και μακρομοριακοί παράγοντες που παίζουν καταλυτικό ρόλο σε αυτήν την έλξη νευρικών αξόνων, καθορίζονται κατά μείζονα τρόπο από τις κυτταρικές δεσμίδες του Büngner, οι οποίες δεικνύουν και οριοθετούν την ανατομική ανάπτυξη των υπό αναγέννηση νευραξόνων. Κατ' αυτόν τον τρόπο αν οι αναγεννούστες νευράξονες έρθουν σε ανατομική επαφή με τις-από τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Schwann προερχόμενες και δημιουργούμενες-κυτταρικές δεσμίδες κατά Buengner, τότε είναι δεδομένο, ότι θα επιτευχθεί μία νευρική αναγέννηση με επανεύρωση του τελικού νευρικού στόχου.

Επιπλέον είναι σημαντικό να επισημανθεί, πως νευροτροφικοί παράγοντες όπως π.χ. οι CNTF (Ciliary neurotrophik factor), TGF(Transforming growth factor b1), IGF (Insulin-like growth factor) καθώς και τοπικοί παράγοντες αιμάτωσης, που καθορίζουν την τροφοδοσία των αναπτυσσόμενων νευραξόνων με οξυγόνο, γλυκόζη και ηλεκτρολύτες όπως επίσης και νευροδιαβιβαστές αποτελούν περαιτέρω χημειοτακτικούς μηχανισμούς για την ανάπτυξη των νευραξόνων και τη λειτουργική αποκατάσταση τους.

Τέλος πρέπει να τονισθεί και η σημαντική επίδραση της ενδονευρικής πίεσης, που αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων

στο ενδονεύριο με απότοκο τη δημιουργία όλων αυτών των προϋποθέσεων σε μικρομοριακό επίπεδο, που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη των νευρικών αξόνων.

IV. Περίληψη

Σκοπός: Η παρούσα πειραματική εργασία περιλαμβάνει τη διερεύνηση και αξιολόγηση της παράπλευρης νευρικής αναγέννησης μεταξύ δύο διαφορετικών νευρικών αγωγών, στην περίπτωση κατά την οποία αυτοί συρραφτούν τελικοπλάγια σε παράθυρο, που διανοίχτηκε μικροχειρουργικά, στο περινεύριο ενός ακέραϊου περιφερικού νεύρου. Οι δύο διαφορετικοί αγωγοί είναι α) νευρικό αυτομόσχευμα και β) σωληνίσκος εκ σιλικόνης.

Πειραματικό υλικό και μέθοδος: Σ' αυτή την πειραματική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν συνολικά τριάντα (30) άρρενες επίμυες τύπου Wister, βάρους 280–300 γραμμαρίων, που χωρίστηκαν κατά τυχαίο τρόπο σε δύο ομάδες των δεκαπέντε (15) ατόμων. Μετά τη χειρουργική παρασκευή και θεώρηση του αριστερού ισχιακού, κνημιαίου και περονιαίου νεύρου, προκαλείται έλλειμμα στο περονιαίο νεύρο μήκους 10mm. Στην ομάδα Α η αποκατάσταση της νευρικής συνέχειας πραγματοποιήθηκε με περινευρική τελικοπλάγια αναστόμωση νεύρων (βιολογικό μόσχευμα–νευρικό αυτομόσχευμα). Στην ομάδα Β η νευρική συνέχεια αποκαταστάθηκε ανατομικά με περινευρική τελικοπλάγια αναστόμωση με την παρεμβολή σωληνίσκου εκ σιλικόνης ως αγωγού για τις αναπτυσσόμενες νευρικές ίνες (συνθετικό μόσχευμα–αγωγός σιλικόνης).

Λειτουργική, ιστολογική–μικροσκοπική και μορφομετρική αξιολόγηση του πειράματος πραγματοποιήθηκε μετά από ενενήντα ημέρες (τρεις μήνες).

Αποτελέσματα: Η τεχνική, που ακολουθήθηκε είχε ως αποτέλεσμα την επίτευξη ποσοστού αναγέννησης των νευραξόνων, 100% στην

ομάδα Α των νευρικών μοσχευμάτων και 47% στην ομάδα Β των συνθετικών μοσχευμάτων (αγωγοί σιλικόνης).

Συμπεράσματα: Με το συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο αποδεικνύεται, ότι είναι εφικτό ένα περιφερικό νευρικό κολόβωμα να έλκει νευράξονες είτε μέσω βιολογικού είτε μέσω συνθετικού μοσχεύματος, τα οποία έχουν συρραφτεί τελικοπλάγια σε περινευρικό παράθυρο υγιούς και ακέραιου νεύρου. Εν κατακλείδι τεκμαίρεται επίσης, ότι η παράπλευρη νευρική αναγέννηση σε αγωγούς, που έχουν συρραφτεί τελικοπλάγια, βιολογικούς ή συνθετικούς, είναι, τόσο λειτουργικά όσο και ιστολογικά και μορφομετρικά, ανάλογη.

IV. Abstract

Aim: The present experimental work comprises of the investigation and evaluation of the lateral nervous regeneration between two different neuro ducts, in the case where these ducts are terminolateral sewed in a microsurgically cut window on the perineurium peripheral nerve. The two different ducts are: a) autologous nerve graft. b) silicon tube.

Experimental material and method: In this experimental study, a sample of 30 “Wister” type mice of 280–300gr weight have been used; the sample has been randomly splited in two groups of fifteen (15) mice each. After the surgical preparation and the examination of the left ischiadic, tibial and peroneal nerves, a 10mm cut on the peroneal nerve has been done. In group A, the restoration of neurocontinuity was achieved by the perineurium terminolateral anastomosis of nerves (biological graft–autologous neurotransplant). In group B, the restoration of neurocontinuity was achieved anatomically by the perineurium terminolateral anastomosis of nerves with the insertion of a silicon tube to serve as duct for the regenerating nerves (synthetic graft–silicon tube).

The functional, histological–microscopic and morphometric evaluation of the experiment was conducted 90 days later.

Results: The employed technique resulted in the achievement of a 100% rate of neuroaxes regeneration in the neuro grafts of group A and a 47% in the synthetic grafts (silicon tubes) of group B.

Conclusions: With the specific experimental model it is proved that it is feasible for a peripheral nerve stump to attract neuroaxes through biological or synthetic grafts, when these grafts have been

terminolateral sewed to a perineural window of a healthy and whole (in one piece) nerve. To wind up, it is also concluded that the adjacent nervous regeneration in biological or synthetic ducts which have been sewed terminolateral, is functionally as well as histologically and morphometrically analogous.

V. Βιβλιογραφία

1. Abercrombie M, Johnson ML 1946. A quantitative histology of Wallerian degeneration: nuclear population in rabbit sciatic nerve. *Journal of Anatomy* 80: 37–50.
2. Aguayo A, Bray G. Experimental nerve grafts. Nerve repair and regeneration, p.p. 68–76. 1980.
3. Al-Qattan MM, Al-Thunyan A. Variables affecting axonal regeneration following end-to-side neuroraphy. *Br.J.of Pl.Surg.* (51): 238–242, 1998.
4. Amillo S, Yanez R, Barrios RH: Nerve regeneration in different types of grafts: experimental study in rabbits. *Microsurgery* 16: 621–630, 1995.
5. Amillo S, Yanez R, Barrios RH: Nerve regeneration in different types of grafts: experimental study in rabbits. *Microsurgery* 16: 621–630, 1995.
6. Angeleti PU, Levi-Montalcini R, Caramia F 1971. Ultrastructural changes in sympathetic neurones of newborn and adult mice treated with nerve growth factor. *Journal of Ultrastructural Research* 36: 24–36.
7. Ansselin AD, Davey DF. Axonal regeneration through peripheral nerve grafts: the effect of proximo–distal orientation. *Microsurgery* 9: 103–110, 1998.
8. Ansselin AD, Davey DF. Axonal regeneration through peripheral nerve grafts: the effect of proximo–distal orientation. *Microsurgery* 9: 103–110, 1998.
9. Anton ES, Weskamp G, Reichardt LF, Matthew WD. Nerve Growth Factor and its low affinity receptor promote Schwann cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 Mar 29; 91 (7) 2795–2799.

- 10.Ashur H, Vilner Y et al. Extent of fiber regeneration after peripheral nerve repair: silicone splint vs. suture, gap repair vs. graft. *Experimental Neurology* 97 (2): 365–374, 1987.
- 11.Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA: Functional evaluation of complete sciatic peroneal and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 129.
- 12.Boyle FC, Gillespie JS 1970. Accumulation and loss of noradrenaline central to a constriction on adrenergic nerves. *European Journal of Pharmacology* 12: 77–84.
- 13.Braun R. Epineural nerve suture. *Clin. Orthop.* 163, p.p.50–56,1982.
- 14.Brunelli G, Brunelli F. Strategy and timing of peripheral nerve surgery. *Neurosurg Rev* 13: 95, 1990.
- 15.Brushart TM 1985. The central course of primate digital nerve axons. *Proceedings of the 40th Annual Meeting of the American Society for Surgery of the Hand. Journal of Hand Surgery* 10A: 426.
- 16.Bryan DJ, Wang KK, Chakalis–Haley DP. Effect of Schwann cells in the enhancement of peripheral nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 1996 Oct; 12 (7): 436–439.
- 17.Buncke H, McDonald H. Material and methods of microsurgical repair. *Nerve repair and regeneration*, p.p.284–298,1980.
- 18.Carlstedt T, Lugnégard H, Andersson M 1986. Pacinian corpuscles after nerve repair in humans. *Peripheral Nerve Repair and Regeneration* 1: 37–40.
- 19.Causey G, Barton A 1959. The cellular content of the endoneurium of peripheral nerve. *Brain* 82: 594–598.
- 20.Chen Y–S, Wang–Bennet, L.T., and Coker J. Facial nerve regeneration in the silicone chamber: The influence of nerve growth factor. *Exp. Neurol.* 103: 52, 1989.

- 21.Chen ZW, Sheng M. Effects of nerve growth factor on crushed sciatic nerve regeneration in rats. *Microsurgery* 16: 547-551, 1995.
- 22.Chow J 1984. The significance of the orientation of the nerve ends in the surgical repair of sharp lacerations of ulnar nerves at the distal forearm in higher non-human primates. Presented at the 4th Sunderland Society Meeting, Baltimore, Oct 15-16.
- 23.Cruikshank W 1795. Experiments on the nerves, particularly on their reproduction and on the spinal marrow of living animals, *Philos, Trans. R. Soc. Lond. (abridged version)* 85 : 512.
- 24.Cuadros CL, Granatir CE: Nerve regeneration through a synthetic microporous tube (expanded polytetrafluoroethylene): experimental study in the sciatic nerve of the rat. *Microsurgery* 8: 41-46, 1987.
- 25.Cuadros CL, Granatir CE: Nerve regeneration through a synthetic microporous tube (expanded polytetrafluoroethylene): experimental study in the sciatic nerve of the rat. *Microsurgery* 8: 41-46, 1987.
- 26.Da Silva C, Madison R, Dikke SE, Chiu T-H, Sidman R 1985. An in vivo model to quantify motor and sensory peripheral nerve regeneration using bioresorbable nerve guide tubes. *Brain Research* 324: 307-315.
- 27.Daniel R, Terzis J 1977. *Reconstructive microsurgery*. Little, Brown, Boston.
- 28.De Medinaceli L, Church A 1984. Peripheral nerve reconnection: inhibition of early degeneration processes through the use of a novel fluid medium. *Experimental Neurology* 84: 396-408.
- 29.Dellon AL 1981. *Evaluation of sensibility and reeducation of sensation in the hand*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- 30.Denny-Brown D, Brenner C 1944. Lesion in peripheral nerve resulting from compression by spring clip. *Archives of Neurology (Chicago)* 52: 1-19.

- 31.Diamond J, Jackson P. Regeneration and collateral sprouting of peripheral nerves. Nerve repair and regeneration, p.p.115–129, 1980.
- 32.Doyle J. Factors affecting clinical results of nerve suture. Nerve repair and regeneration p.p.263–266, 1980.
- 33.Ducker T B 1980. Pathophysiology of nerve trauma. In: Omer G, Spinner M (eds). Management of peripheral nerve problems. W B Saunders, Philadelphia, p 475–486.
- 34.Ducker TB, Kauffman FC. Metabolic factors in surgery of peripheral nerves. Clin. Neurosurg. 24: 406, 1977.
- 35.Dunnen WFA, Lei BVD, et al. Poly(dl-lactide-ε-caprolactone) nerve guides perform better than autologous nerve grafts. Microsurgery 17: 348–357, 1996.
- 36.Duus P. Neurologisch-topische Diagnostik. 5. Auflage 1990, Georg Thieme Verlag.
- 37.Dykes RW, Terzis JK 1977. Functional anatomy of the deep motor branch of the ulnar nerve. Clinical Orthopaedics and Related Research 128: 167–179.
- 38.Edshage S 1964. Peripheral nerve suture. A technique for improved intraneural topography. Acta Chirurgica Scandinavica Suppl 331: 1–104.
- 39.Edshage S. Epineural sutures of peripheral nerves. Nerve repair and regeneration, p.p.279–283, 1980.
- 40.Erlanger J, Gasser H 1973. Electrical signs of nervous activity. University of Pennsylvania Press, Philadelphia.
- 41.Fawcett JW, Keyes RJ. Peripheral nerve regeneration. Annu. Rev. Neurosci. 13: 43–60, 1990.
- 42.Fontana F. Different experiments on the reproduction of the nerves; and a description of the nerves; and a description of a

new canal of the eye (Translated from the French by J. Skinner)
London, 1778, Murray.

43. Forssman J 1900. Zur Kenntnis des Neurotropismus. Weitere Beiträge. Beitr. Path. Anat. 27, 407, 1900.
44. Francel PC, Francel TJ, Mackinnon SE, Hertl C. Enhancing nerve regeneration across a silicone tube conduit by using interposed short-segment nerve grafts. J. of Neurosurg. 87 (6): 887–892, 1997.
45. Freed W, De Medinaceli L, Wyatt RJ 1985. Promoting functional plasticity in the damaged nervous system. Science 227: 1544–1552.
46. Frostic S, Yin Q, Kemp G, Schwann cells, Neuronotrophic factors and peripheral nerve regeneration. Microsurgery 18: 397–405, 1998.
47. Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. Molec Neurobiol 1997; 14:67–116.
48. Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. Molec. Neurobiol. 14: 67, 1997.
49. Gatta R. Lateroterminal anastomosis of nerve trunks. Arch Ital Chir 48: 155, 1938.
50. Gilliat RW 1980. Acute compression block. In: AJ Summer (ed) The physiology of peripheral nerve disease. WB Saunders, Philadelphia, p 287–315.
51. Gluck T 1880. Über Neuroplastik auf dem Wege der Transplantation. Atch. Klin. Chir., 25, 606.
52. Gorio A, Marini R, Zanoni R 1983. Muscle reinnervation. III. Motoneuron sprouting capacity, enhancement by exogenous gangliosides. Neuroscience 8: 417–429.
53. Grafstein B 1975. The nerve cell body response to axotomy. Experimental Neurology 48: 32–51.

54. Grafstein B, McQuarrie IJ 1978. Role of the nerve cell body in axonal regeneration. In: CW Cotman (ed) Neuronal plasticity. Raven Press, New York, p 155–195.
55. Hall SM, Gregson NA. The effect of 5-bromodeoxyuridine on remyelination in the peripheral nervous system of the mouse. *Neuropathol Appl Neurobiol* 4: 117–127, 1978.
56. He CL, Chen Z and Chen A. Enhancement of motor nerve regeneration by nerve growth factor. *Microsurgery* 13: 151, 1992.
57. Hendry IA 1975. The response of adrenergic neurons to axotomy and nerve growth factor. *Brain Research* 94: 87–98.
58. Hentz VR, Rosen JM, Xiao S, McGill KC, Abragam G. The nerve gap dilemma.: A comparison of nerves repaired end to end under tension with nerve grafts in a primate model. *J Hand Surg* 1993; 18A: 417–425.
59. Huster K 1883. *Die allgemeine Chirurgie*. Leipzig, Vogel Verlag.
60. Ide C. Peripheral nerve regeneration. *Neurosci Res* 1996; 25: 101–121.
61. Jabaley ME, Wallase WH, Heckler FR 1980. Internal topography of major nerves of the forearm and hand: a current view. *Journal of Hand Surgery* 5: 1–18.
62. Jeng CB, Coggeshall RE 1985. Nerve regeneration through holey silicone tubes. *Brain Research* 361: 233–241.
63. Jurecka W, Ammerer HP, Lassmann H, 1975. Regeneration of a transected peripheral nerve. An autoradiographic and electron microscopic study. *Acta Neuropathologica* 32: 299–312.
64. Keeley R et al.: Peripheral nerve regeneration across 14-mm gaps: a comparison of autograft and entubulation repair methods in rat. *Journal of Reconstructive Microsurgery* 9: 349–360, 1993.
65. Koller R, Happak W et al. Vergleichende Untersuchungen morphometrischer und funktioneller Ergebnisse nach

Rekonstruktion motorischer Nerven. Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie 29 (6) 330–334, 1997.

- 66.Koschima I, Harii K. Experimental study of vascularized nerve grafts: morphometric analyses of axonal regeneration of nerves transplanted into acute burn wound. J Hand Surg 1985; 10 A: 64–72.
- 67.Koshima I, Harii K. Experimental study of vascularized nerve grafts. Morphometric study of axonal regeneration of nerves transplanted into silicone tubes. Annals of Plastic Surgery 14 (3): 235–243, 1985.
- 68.Kreutzberg GW 1981. The regeneration process of the neuron: an introduction. In: Gorio A, Milesi H, Mingrino S (eds) Posttraumatic nerve regeneration. Raven Press, New York, p 3–6.
- 69.Kreutzberg GW, Schubert P 1971. Changes in axonal flow during regeneration of mammalian motor nerves. Acta Neuropathologica Berlin Suppl 5: 70–75.
- 70.Kühnel W. Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie. 7. Auflage 1989, Georg Thieme Verlag.
- 71.Landon DN, Hall S 1976. The myelinated nerve fibre In: Landon DN (ed) The peripheral nerve. Chapman & Hall, London, Wiley, New York, p 159–187.
- 72.Leclercq C, Carlier A, Khuc T. Emergency microsurgery in peripheral nerve dissection. Rev. med. Liege 38(9): 356–361, 1983.
- 73.Lehman R, Hayes G. Degeneration and regeneration in peripheral nerve. Brain, 90: 285–296, 1967.
- 74.Longo F 1983. Neuronotrophic and neurite-promoting factors in peripheral nerve regeneration. Thesis, University of California San Diego.
- 75.Lubinska L 1964. Axoplasmic streaming in regenerating and in normal nerve fibres. In: Singer M, Schade JP (eds) Mechanisms of

neural regeneration. Progress in Brain Research 13: 1–71, Elsevier, Amsterdam.

76. Lubinska L 1982. Pattern of Wallerian degeneration of myelinated fibres in short and long peripheral stumps and in isolated segments of rat phrenic nerve. Interpretation of the role of axoplasmic flow of the trophic factor. Brain Research 233: 227–240.
77. Lundborg G 1975. Structure and function of the intraneural microvessels as related to trauma, edema formation and nerve function. Journal of Bone and Joint Surgery 57A: 938–948.
78. Lundborg G 1979. The intrinsic vascularization of human peripheral nerves. Structural and functional aspects. Journal of Hand Surgery 4: 34–41.
79. Lundborg G 1988. Nerve Injury and Repair, Churchill Livingstone p 22.
80. Lundborg G 1988. Nerve Injury and Repair, Churchill Livingstone p 24.
81. Lundborg G 1988. Nerve Injury and Repair, Churchill Livingstone p 32–42.
82. Lundborg G 1988. Nerve injury and repair. Churchill Livingstone, Edinburgh. P 78–79.
83. Lundborg G, 1970. Ischemic nerve injury. Experimental studies of intraneural microvascular pathophysiology and nerve function in a limb, subjected to temporary circulatory arrest. Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery. Suppl 6: 1–113.
84. Lundborg G, Dahlin H et al. A new type of 'bioartificial' nerve graft for bridging extended defects in nerves. J. of Handsurgery 22 (3): 299–303, 1997.
85. Lundborg G, Dahlin L, Danielsen N, Zhao Q. Trophism, tropism and specificity in nerve regeneration. J Reconstr Microsurg 1994; 10: 345–354.

- 86.Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen N, Nachemson A 1986. Tissue specificity in nerve regeneration. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* 20: 279–283.
- 87.Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen N: Ulnar nerve repair by the silicone chamber technique. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Hand Surgery* 25: 79–82, 1991.
- 88.Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen N: Ulnar nerve repair by the silicone chamber technique. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Hand Surgery* 25: 79–82, 1991.
- 89.Lundborg G, Hansson HA 1979. Regeneration of peripheral nerve through a prepared tissue space. Preliminary observations on the reorganisation of regenerating nerve fibres and perineurium. *Brain Research* 179: 573–576.
- 90.Lundborg G, Longo F, Varon S 1982. Nerve regeneration model and neurotrophic factors in vivo. *Brain Research* 232: 157–161.
- 91.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: 277–282.
- 92.Lundborg G. Intraneural microvascular pathophysiology as related to ischemia and nerve injury. In: Daniel RK, Terzis JK, editors. *Reconstructive Microsurgery*. Boston: Little Brown & Company, 1977: 334–341.
- 93.Lundborg G. Regeneration of peripheral nerves – a biological and surgical problem. *Scand.J.Plasm.and Reconstr.Surg.(Suppl)* 19: 38–44, 1982.
- 94.M.M. Al-Qattan, A.Al-Thynyan. Variables affecting axonal regeneration following end-to-side neuroraphy. *British Journal of Plastic Surgery* 51: 238–242, 1998.
- 95.Mackinnon S 1986. Nerve regeneration in the rat model. *Peripheral nerve repair and regeneration* 1: 41–48.

96. McFarlane RM, Mayer JR: Digital nerve grafts using the lateral antebrachial cutaneous nerve. *J Hand Surg.* 1: 169, 1976.
97. McQuarrie IG 1978. The effect of conditioning lesion on the regeneration of motor axons. *Brain Research* 152: 597–602.
98. McQuarrie IG 1981. Acceleration of axonal regeneration in rat somatic motoneurons by using a conditioning lesion. In: Gorio A, Milesi H, Mingrino S (eds) *Posttraumatic nerve regeneration*. Raven Press, New York, p 49–58.
99. Milesi H 1973. Microsurgery of peripheral nerves. *Hand* 5 : 157–160.
100. Milesi H 1973. Microsurgery of peripheral nerves. *Hand* 5: 157–160.
101. Milesi H 1980. Nerve grafts: Indications, techniques and prognosis. In: Omer G, Spinner M (eds) *Management of peripheral nerve problems*. WB Saunders, Philadelphia, p 410–430.
102. Milesi H, Terzis JK 1984. Nomenclature in peripheral nerve surgery. *Clinics in Plastic Surgery* 11: 3–8.
103. Milesi H. Peripheral nerve injuries. Nerve sutures and nerve grafting. *Scand.J.Plast.and Reconstr.Surg.(Suppl)* 19: 25–37. 1982.
104. Molander H, Olsson Y, Engkvist O, Bowald S, Eriksson I: Regeneration of peripheral nerve through a polyglactin tube. *Muscle & Nerve* 5: 54, 1982.
105. Molander H, Olsson Y, Engkvist O, Bowald S, Eriksson I: Regeneration of peripheral nerve through a polyglactin tube. *Muscle & Nerve* 5: 54, 1982.
106. Morris JH, Hudson AF, Weddell G 1972. A study of degeneration and regeneration in the rat sciatic nerve based on electron microscopy. II. The development of the „regenerating unit“. *Zeitschrift für Zellforschung* 124: 103–130.

107. Morris JH, Hudson AF, Weddell G 1972. A study of degeneration and regeneration in the rat sciatic nerve based on electron microscopy. III. Changes in the axons of the proximal stump. *Zeitschrift für Zellforschung* 124: 131–164.
108. Morris JH, Hudson AF, Weddell G 1972. A study of degeneration and regeneration in the rat sciatic nerve based on electron microscopy. IV. Changes in fascicular microtopography, the perineurium and endoneurial fibroblasts. *Zeitschrift für Zellforschung* 124: 165–203.
109. Muller H, Grubel G 1981. Long term results of peripheral nerve sutures—a comparison of micro- and microsurgical techniques. *Advances in Neurosurgery* 9: 381–387.
110. Muller H, Williams LR and Varon S. Nerve regeneration chamber: evaluation of exogenous agents applied by multiple injections. *Brain Res.* 413(2): 320, 1987.
111. Mumenthaler M, Schliak H, Stöhr M (Hrsg.). *Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome*. 7. Auflage 1998, Georg Thieme Verlag.
112. Noah EM, Williams A, Jorgenson C, Skoulis T, Terzis JK. End-to-Side neuroraphy: A histologic and morphometric study of axonal sprouting into an end-to-side nerve graft. *J Reconstr Microsurg.* 13 (2): 99–106, 1997.
113. Ochoa J 1976 The unmyelinated nerve fibre. In: Landon DN (ed) *The peripheral nerve*. Chapman & Hall, London, Wiley, New York, p 106–158.
114. Ochoa J, Fowler TJ, Gilliart RW 1972. Anatomical changes in peripheral nerves compressed by a pneumatic tourniquet. *Journal of Anatomy* 113: 433–455.
115. Ochs S 1971. Characteristics and a model for fast axoplasmic transport in nerve. *Journal of Neurobiology* 2: 331–345.

116. Ochs S 1975. Axoplasmic transport. In: Tower D (ed) The nervous system. The basic neurosciences, Vol 1. Raven Press, New York, p 137–146.
117. Olsson Y, 1972. The involvement of vasa nervorum in diseases of peripheral nerves. In: Bruyn V (ed) Handbook of clinical neurology, Part II, Vol 12, Vascular diseases of the nervous system, p 641–664.
118. Omer G, Spinner M (eds) 1980. Management of peripheral nerve problems. WB Saunders, Philadelphia.
119. Onne L 1962. Recovery of sensibility and sudomotor activity in the hand after nerve suture. Acta Chirurgica Scandinavica, Suppl 300.
120. Orgel MG, Terzis JK 1977. Epineurial vs perineurial repair: an ultrastructural and electrophysiological study of nerve regeneration. Plastic and Reconstructive Surgery 60: 80–91.
121. Paget J 1863. Lectures on surgical pathology delivered at the Royal College of Surgeons of England, vol 1 (Revised and edited by W. Turner) London, 1863, Loongman, p 282.
122. Perry VH, Brown MC, Gordon S. The macrophage response to central and peripheral nerve injury. J Exp Med 165: 1218–1223, 1987.
123. Pleasure D 1980. Axoplasmic transport. In: Summer A (ed) The physiology of peripheral nerve disease. WB Saunders, Philadelphia, p 221–237.
124. Powell HC et al. Endoneural fluid pressure in Wallerian degeneration. Annals of Neurology 5: 550–557.
125. Powell HC, Path MRC et. Al. 1986. Abnormal nerve regeneration in galactose neuropathy. Journal of Neuropathology and experimental Neurology 45: 151–160.
126. Ramon y Cayal S 1928. Degeneration and Regenaretion of the nervous system. Vol 1. Oxford University Press, London.

127. Ramon y Cajal S. Degeneration and regeneration of the nervous system. London: Oxford University Press, 1928. Vol. 1.
128. Rushton WAH 1951. A theory of the effects of fibre size in medullated nerve. *Journal of Physiology* 115: 101–122.
129. Rydevik B, Lyndborg G, Nordborg C 1976. Intraneural tissue reactions induced by internal neurolysis. *Scandinavian Journal of Plastic and reconstructive Syrgery* 10: 3–8.
130. Salonen V, Lehto M, Vaheri A, Aro H, Eltonen J 1985. Endoneural fibrosis following nerve transaction. *Acta Neuropathologica* 67: 315–321.
131. Santaveerappa TR, Bourne GH 1964. The perineural epithelium of sympathetic nerves and ganglia and its relation to the pia arachnoid of the central nervous system and perineural epithelium of the peripheral nervous system. *Zeitschrift fuer Zellforschung* 61: 742–753.
132. Schlaepfer WW, Hasler MB 1979. Characterisation of the calcium-induced disruption of neurofilaments in rat peripheral nerve. *Brain Research* 168: 299–309.
133. Seddon H 1943. Three types of nerve injury. *Brain* 66: 237–288.
134. Seddon H 1972. *Surgical disorders of the peripheral nerves*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
135. Selander D, Sjostrand J 1978. Longitudinal spread of intraneurally injected local anesthetics. *Acta Anaesthologica Scandinavica* 22: 622–634.
136. Sherren J. Some points in the surgery of the peripheral nerves. *Edinb. Med. J.* 20:297, 1906.
137. Sjöberg J, Kanje M. Effects of repetitive conditioning crush lesions on regeneration of the rat sciatic nerve. *Brain Res.* 530: 167–169, 1990.

138. Skarper SD, Varon S 1985. Ganglioside GM1 overcomes serum inhibition of neuritic outgrowth. *International Journal of Developmental Neuroscience* 3: 187–198.
139. Slack JR, Hopkins WG, Williams MN 1979. Nerve sheaths and motorneuron collateral sprouting. *Nature* 282: 506–507.
140. Smith J 1964. Microsurgery of Peripheral Nerves. *Plast. Reconstr. Surg.* 33 : 317.
141. Soderfeldt B, Olson Y, Kristensson K 1973. The perineurium as a diffusion barrier to protein tracers in human peripheral nerve. *Acta Neuropathologica* 25: 120–126
142. Spirman N, Saya B, Schwartz M 1982. Ganglioside antibodies inhibit neurite outgrowth from regenerating goldfish regional explants. *Journal of Neurochemistry* 39: 874–886.
143. Stromberg BV, Vlastou C, Earle AS: Effect of nerve graft polarity on nerve regeneration and function. *J Hand Surg* 4: 444–445, 1979.
144. Sunderland S 1945. The intraneural topography of the radial, median and ulnar nerves. *Brain* 68 : 243.
145. Sunderland S 1951. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain* 74: 491–516.
146. Sunderland S 1978. *Nerves and nerve injuries*, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh.
147. Sunderland S, Bradley K 1949. The cross sectional area of peripheral nerve trunks devoted to nerve fibres. *Brain* 72: 428–441.
148. Sunderland S. The anatomical basis of nerve repair. *Nerve repair and regeneration*, 14–35, 1980.
149. Synderland S 1978. *Nerves and nerve injuries* 2ed end. Churchill Livingstone, Edinburgh.

150. Taniuchi M, Clark HB, Schweitzer JB, Johnson EM. Expression of nerve growth factor receptors by Schwann cells of axotomized peripheral nerves: ultrastructural location, suppression by axonal contact and binding properties. *J. Neurosci.* 1988; 812: 664–681.
151. Taylor GI, Ham F 1976. The free vascularized nerve graft. A further experimental and clinical application of microvascular techniques. *Plastic and Reconstructive Surgery* 57: 413–426.
152. Terzis JK 1979. Clinical microsurgery of the peripheral nerve: the state of the art. *Clinics in Plastic Surgery* 6: 247–267.
153. Terzis JK, Breidenbach W. The anatomy of free vascularized nerve grafts. In:
154. Terzis JK, editor. *Microreconstruction of nerve injuries*. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 101–116.
155. Thomas C (Hrsg.). *Grundlagen der klinischen Medizin*, 4. Band, Nervensystem. 1990, Schattauer Verlag.
156. Thomas PK 1964. Changes in the endoneural sheaths of peripheral myelinated nerve fibres during wallerian degeneration. *Journal of Anatomy* 98: 175–182.
157. Thomas PK, Jones B 1967. The cellular response to nerve injury. *Journal of Anatomy* 100: 45–55.
158. Thomas PK, Olsson Y 1984. Microscopic anatomy and junction of the connective tissue components of peripheral nerve. In: Dyck PG, Thomas PK, Lambert EH, Bunge MB (eds) *Peripheral neuropathy*. WB Saunders, Philadelphia, p 97–120.
159. Thomas PK, Olsson Y 1984. Microscopic anatomy and junction of the connective tissue components of peripheral nerve. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge MB (eds) *Peripheral neuropathy*. WB Saunders, Philadelphia, p 97–120.
160. Trepel M. *Neuroanatomie*. 2. Auflage 1999, Urban & Fischer Verlag.

161. Varon S, Bunge RP 1978. Trophic mechanisms in the peripheral nervous system. *Annual Review of Neuroscience* 1: 327–361.
162. Viterbo F, Trindade JC, Hoshino K, Mazzoni A. Latero-terminal neuroraphy without removal of the epineural sheath: Experimental study in rats. *Rev Paul Med* 110: 267, 1992.
163. Viterbo F, Trindade JC, Hoshino K, Mazzoni A. Two end- to-side neuroraphies and nerve grafts with removal of the epineural sheath. Experimental study in rats. *Br.J. Plast.Surg.* 47: 75, 1994.
164. Viterbo F, Trindade JS, Hoshino K, Mazzoni N. End-to-Side neuroraphy with and without epineurial sheath. Presented at the American Society for the peripheral nerve (ASPN), Fourth Annual Meeting, May, 1994, Rye Brook, NY.
165. Viterbo F, Trindade JS, Hoshino K. End-to-Side neuroraphy with removal of the epineurial sheath: An experimental study in rats. *Plast. Reconstr. Surg.* 94: 1038–1047, 1994.
166. Waller AV 1852. Septieme memoire sur le susteme nerveux. *C. R. Hebd. Acad. Sci. (Paris)* 35 : 301.
167. Wang KK, Costas PD, Bryan DJ, Eby PL, Seckel BR: Inside-out vein graft repair compared with nerve grafting for nerve regeneration in rats. *Microsurgery* 15: 65–70, 1995.
168. Whitworth IH, Brown RA, Dore CJ, Anand P, Green CJ and Terenghi G. Nerve growth factor enhances nerve regeneration through fibronectin grafts. *Journal oh Hand Surgery (Br)* 21B: 4: 514,1996.
169. Wick G, Schwarz S, Förster O, Peterlik M (Hrsg.). *Funktionelle Pathologie*. 2. Auflage 1989, Gustav Fischer Verlag.
170. Wilgis EFS 1982. Nerve repair and grafting. In: Green DP (ed) *Operative hand surgery*. Churchill Livingstone, Edinbrough p 915–938.
171. Wilgis EFS, Maxwell GP 1979. Distal digital nerve grafts: Clinical and anatomical studies. *Journal of Hand Surgery* 4: 439–441.

172. Williams LR 1987. Exogenous matrix precursors stimulate the progress of regeneration within silicone chamber. *Neurochemical Research* 413: 320–326.
173. Williams LR, Longo F, Powell HC, Lundborg G, Varon S 1983. Spatio-temporal progress of peripheral nerve regeneration within a silicone chamber. Parameters of bioassay. *Journal of Comparative Neurology* 218: 460–470.
174. Williams LR, Powell HC, Lundborg G, Varon S 1984. Competence of nerve tissue as distal insert promoting nerve regeneration in silicon chanber. *Brain Research* 293: 201–211.
175. Williams LR, Varon S 1985. Modification of fibrin matrix formation in situ enhances nerve regeneration in silicon chambers. *Journal of Comparative Neurology* 231: 209–220.
176. Windebank AJ, Podulso JF: Neuronal growth factors produced by adult peripheral nerve after injury. *Brain Res* 385: 197–200, 1986.
177. Wong V, Arriaga R, Lindsay R.M. The neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4/5, but not NGF, up-regulate the cholinergic phenotype of developing motor neurons. *Eur. J. Neurosci.* 5: 466, 1993.
178. Zetti G, Gatti S et al. Morphological and functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat using an expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) microprosthesis. *Journal of Investigative Surgery* 4 (4): 437–443, 1991.
179. Zhang Z, Bo J, Soucacos PN, Malizos KN, Beris AE. End-to-Side neuroraphy: a short and long term evaluation. *Microsurgery (Abstract)* 7: 10–11, 2000.
180. Zhao JZ, Chen ZW, Chen TY. Nerve regeneration after terminolateral neuroraphy. Experimental study in rats. *J.Reconstr.Microsurg.* 13(5): 317–325, 1997.

181. Zhao JZ, Chen ZW, Chen TY. Nerve regeneration after terminolateral neuroraphy: experimental study in rats. *J Reconstr Microsurg* 1997; 13: 67.