Archive of SID

مجله جراحی استخوان و مفاصل ایران
انجمن جراحان ارتوپدی ایران
سال دوم، شماره ۴ (شماره مسلسل ۸)، تابستان ۱۳۸۳، صفحه های ۲۵-۲۱

مقاله پژوهشی

ترمیم انتها به کنار عصب (مطالعه تجربی در خرگوش‌ها)

دکتر فریدون مجتهد جابری[۱]، دکتر بابک پورعباس[۲]، دکتر سیمین ترابی‌نژاد[۳]، دکتر نادر تنیده[۴]

*End-To-Side Neurorrhaphy: An Experimental Study in Rabbits

Fereidoon Mojtahed Jaberi, MD; Babak Pour Abbas, MD; Simin Torabi–Nezhad, MD; Nader Tanideh, DVM
« *Shiraz University of Medical Sciences*»

خلاصه

پیش‌زمینه: مفهوم ترمیم انتها به کنار عصب اخیراً مطرح شده است. با این وجود بیشتر مولفین نتایج متناقضی با این روش را گزارش نموده‌اند. این مطالعه به منظور ارزیابی کارآمدی ترمیم انتها به کنار عصب در هر دو حالت صدمه عصبی تازه و پیش استحاله‌ای[1] با مطالعه نمونه‌های بافت‌شناسی در مطالعه حیوانی بر روی خرگوش انجام شد.

مواد و روش‌ها: تعداد سی خرگوش نر به سه گروه تقسیم شدند. در گروه اول (۱۴ خرگوش) عصب پرونئال قطع و از طریق یک پنجره اپی‌نورال[2] باز شده روی عصب درشت نی به روش انتها به کنار ترمیم گردید. در گروه دوم (۱۳ خرگوش) عصب پرونئال قطع و بعد از یک هفته (دوره پیش استحاله‌ای) به روش انتها به کنار به عصب درشت نی بخیه گردید. در گروه سوم (سه خرگوش) که گروه شاهد بودند عصب پرونئال قطع و به بافت نرم مجاور دوخته شد.

یافته‌ها: سه ماه بعد، نمونه‌ها برای بررسی بافت‌شناسی جمع‌آوری شدند. تعداد فیبرهای عصبی در عصب پرونئال طبیعی به طور میانگین ۵۳۲ عدد در هر مقطع عرضی بود. در گروه‌های اول و دوم تعداد میانگین فیبرها در اعصاب پرونئال به ترتیب ۶/۲۴ و ۷ در هر مقطع عرضی بود. اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه ضایعات تازه و پیش استحاله‌ای مشاهده نگردید(p=۰/۹).

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهد که جوانه زدن جانبی[3] عصب‌دهنده بعد از ترمیم انتها به کنار عصب از طریق پنجره اپی نورال امکان‌پذیر است، ولی تعداد فیبرهای عصبی در عصب گیرنده برای بهبود عملکرد عضو هدف، بسیار کم است.

واژه‌های کلیدی: بافت عصبی، فیبرهای عصبی، انتقال عصب، ترمیم عصب

Abstract

Background: The concept of end-to-side nerve repair was recently introduced; however, most authors have reported conflicting results with this technique. This study was conducted to assess the effectiveness of end-to-side nerve repair in both fresh and predegenerated specimens by histological evaluation in an animal study in rabbits.

Materials & Methods: Thirty male rabbits were divided into three groups. In group 1 (14 animals) fresh end to side anastomoses was done between the divided peroneal nerves and tibial nerves via an epineural windows. In group 2 (13 animals), the peroneal nerve was divided and sutured end-to-side to the tibial nerve after a 1-week "predegeneration period". In group 3 (N=3), which was considered the control group, the peroneal nerve was divided and sutured to the adjacent soft tissues. After 3 months, specimens were harvested for histological evaluation.

Results: Nerve fiber count, in normal peroneal nerves, averaged 532/cross section. In groups 1 and 2 average nerve fiber count in implanted peroneal nerves was 6.24 and 7.00/cross section, respectively. No significant difference was observed between fresh and "predegenerated" groups (p=0.9).

Conclusion: These data suggest that collateral sprouting of donor nerves is possible after end-to-side Neurorrhaphy through an epineurial window, but the number of nerve fibers in recipient nerves is too low to result in any functional recovery in the target organ.

Keywords: Nerve tissue; Nerve fibers; Nerve transfer; Nerve regeneration

1. Predegenerated
2. Epineural
3. Collateral sprouting

* Published in Microsurgery. 2003; 23:359-362.

(۱) و(۲): ارتوپد، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
(۳): پاتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
(۴): دامپزشک، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
محل انجام تحقیق: دانشگاه علوم پزشکی شیراز، آزمایشگاه تحقیقات حیوانات
نشانی نویسنده: شیراز، بزرگراه چمران، بیمارستان چمران، دفتربخش ارتوپدی
دکتر فریدون مجتهد جابری E-mail: fmjaberi@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

بهبودی پس از صدمه عصبی با ترمیم به روش معمولی و سنتی انتها به انتها، به وجود منبع دهنده مناسب ارتباط دارد. روش‌های متعددی برای ترمیم عصب پیشنهاد شده است، با این وجود نقص طولانی عصب، گزینه‌های برگرداندن عملکرد به پیوند عصبی، عصبی کردن[1] مستقیم عضله، یا جابه‌جایی تاندون‌ها را محدود می‌کند(۱). پیوند عصب به‌خصوص در زمینه‌های بافتی با گردش خون ضعیف، به‌طور معمول منجر به نتایج ضعیف می‌گردد(۲،۳). اخیراً «وایتربو»[2] و همکاران نشان دادند که ترمیم انتها به کنار عصب‌ها ممکن است منجر به عصبی شدن مجدد از نوع حرکتی گردد. در این موقعیت ترمیم انتها به‌کناری عصب، فاصله لازم برای عصبی‌شدن مجدد[3] را به‌طور بالقوه کاهش داده و زمان بدون عصب‌بودن[4] و آتروفی عضو هدف را کاهش می‌دهد(۴).

این پدیده که ترمیم با تاخیر عصب ممکن است موجب بهبود نتیجه نهایی ترمیم عصب گردد از زمان‌های طولانی شناخته شده است. ازدیاد فعالیت سلول‌های شوآن یا ازدیاد ساخت پروتئین‌های مرتبط با رشد (GAPs[5]) در محل ترمیم می‌تواند موجب پدیده بالا گردد(۵).

این مطالعه به منظور بررسی ترمیم انتها به کنار قسمت قطع شده پرونئال به پنجره اپی‌نورال روی عصب درشت‌نی مجاور خود انجام؛ و در آن سعی شد مفهوم «پیش استحاله‌ای»[6] شفاف گردد. همچنین فرصتی را فراهم آورد که بدون تأثیرگذاری متغیرهای مداخله کننده مثل پیوند عصب، ارزیابی دقیق‌تری از ترمیم انتها به کنار عصب به‌عمل آید.

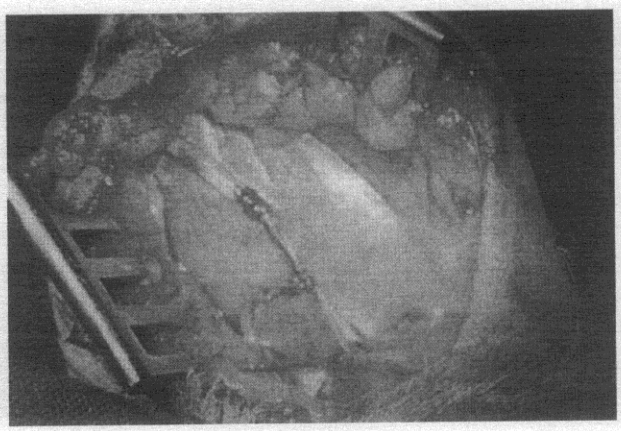
مواد و روش‌ها

مطالعه بر روی سی خرگوش نژاد آلمانی با وزن ۲۰۰۰ تا ۲۵۰۰ گرم انجام شد. حیوانات با کتامین هیدروکلرید عضلانی (۴۴ میلی‌گرم به‌ازاء هر کیلوگرم وزن) و زیلازین[7] (۱۰ میلی‌گرم به‌ازاء هر کیلوگرم وزن) تحت بیهوشی قرار گرفتند.

پس از تراشیدن موی محل عمل و شستشو با محلول پوویدون آیودین[8]، شکاف عمودی روی قسمت پشتی اندام تحتانی از ناحیه وسط ران تا ناحیه پشتی ساق داده شد. عصب سیاتیک نمایان شد و تا محل تقسیم دو شاخه انتهایی در ناحیه حفره پوپلیتال تعقیب گردید.

در گروه اول شامل چهارده خرگوش، عصب پرونئال نزدیک به محل مبدأ خود از عصب سیاتیک جدا شده و یک رشته بلند باقی‌ماند. با کمک میکروسکوپ جراحی، و با نوک تیغه جراحی نمره ۱۵یک شکاف ۲ میلی‌متری اپی‌نورال روی عصب درشت‌نی در ۲ سانتی‌متری پایین تر از محل دو شاخه شدن ایجاد گردید. این عمل باعث نمایان شدن فاسیکل‌های عصبی سالم زیر آن شد، پنجره بیضی شکل اپی‌نورال را ایجاد کرد و پری نوریم دست نخورده گذاشته شد.

میکروآناستوموز انتها به کنار با استفاده از ۲ یا ۳ بخیه نایلونی هشت صفر بین انتهای عصب پرونئال و کناره عصب درشت‌نی در محل پنجره اپی‌نورال ایجاد شد(شکل ۱).



شکل ۱. آناستوموز انتها به کنار عصب پرونئال به عصب درشت‌نی

1 . Neurotization
2 . Viterbo
3 . Reinnervation
4 . Denervation
5 . Growth associated proteins (GAPs)
6 . Predegeneration

7 . Xylazin
8 . Povidone iodine

www.SID.ir

Archive of SID

در گروه دوم شامل ۱۳ خرگوش، عمل در دو مرحله صورت گرفت. در مرحله اول عصب پرونئال در مبدأ خود از عصب سیاتیک قطع شد. پس از ۷ روز و در دوره پیش‌استحاله‌ای، عصب پرونئال آزاد و آناستاموز انتها به کنار شبیه گروه اول، انجام شد.

در گروه سوم شامل سه خرگوش، عصب پرونئال به‌صورت دوطرفه قطع و پس از برداشتن بخش ۵ میلی‌متری از آن به‌عنوان «نمونه عصب پرونئال طبیعی»، به عضلات اطراف بخیه شد.

پس از عمل، تمام حیوانات در محل مناسبی با دوره‌های روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعت در روز و همراه با غذا و آب به‌صورت دلخواه و در دسترس نگهداری شدند.

حیوانات به مدت ۹۰ روز زنده نگاه داشته و سپس به‌وسیله استنشاق دوز بالای اتر کشته شدند. عصب سیاتیک در بالای محل ترمیم انتها به کنار و عصب درشت‌نی پایین‌تر از محل ترمیم جدا شدند. اعصاب در فرمالین ده درصد ثابت و روی بلوک‌های پارافین نصب شدند.

برش‌های میکروترم در اعصاب سیاتیک و درشت‌نی و پرونئال به صورت عرضی و در محل اتصال ترمیم انتها به کنار به صورت عمودی صورت گرفت. نمونه‌ها برای بررسی زیر میکروسکوپ با هماتوکسیلین و ائوزین و تولوئیدین‌بلو رنگ‌آمیزی شدند (بزرگنمایی × ۱۰۰۰ و emersion روغنی).

یافته‌ها

بررسی بافت‌شناسی اعصاب درشت‌نی زیر میکروسکوپ نوری هیچ‌گونه تغییر یا اختلال حاکی از صدمه به عصب‌گیرنده درشت‌نی در دو گروه در آکسون‌های برش ابتدایی و انتهایی به محل نشاندن عصب پرونئال نشان ندادند. جدول ۱ تعداد فیبرهای عصبی کاشته شده در عصب پرونئال را نشان می‌دهد.

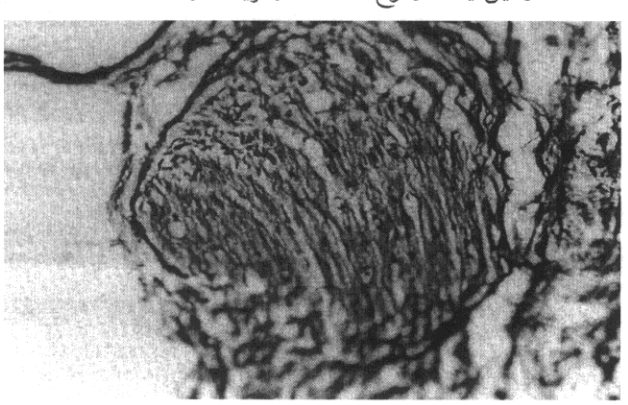
فیبرهای عصبی در عصب پرونئال طبیعی، ۵۳۲ عدد در هر مقطع عرضی بود. در گروههای اول و دوم تعداد فیبرهای عصبی در هر مقطع به ترتیب ۶/۴۲ و ۷ بود (شکل ۲) و بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (p =۰/۹).

جدول ۱. تعداد فیبرهای عصبی در اعصاب پرونئال کاشته شده

گروه ۱		گروه ۲	
شماره نمونه	تعداد اکسون*	شماره نمونه	تعداد اکسون*
۱	۲۷	۱	۰
۲	۵	۲	۷
۳	۷	۳	۸
۴	۲	۴	۱۰
۵	۰	۵	۱۳
۶	۰	۶	۱۴
۷	۱۲	۷	۶
۸	۹	۸	۷
۹	۴	۹	۰
۱۰	۱۷	۱۰	۸
۱۱	۰	۱۱	۱
۱۲	۱	۱۲	۰
۱۳	۹	۱۳	۱۸
۱۴	۰		

* تعداد آکسون در هر مقطع عصبی

در گروه کنترل هیچ فیبر عصبی درعصب پرونئال تشخیص داده نشد و این یافته وقوع استحاله والریان[1] را نشان داد.



شکل ۲. مقطع عرضی عصب پرونئال کاشته شده در نمونه‌های گروه ۱ (تولوئیدین‌بلو، بزرگنمایی × ۱۰۰۰)

بحث

به دنبال گزارش ابتدایی «وایتربو» و همکاران در ۱۹۹۲[۴] تعداد بررسی‌ها بر روی ترمیم عصب انتها به کنار به‌سرعت توسعه یافت و مولفین موفقیت در استفاده از ترمیم انتها به کناری عصب درموارد بالینی را گزارش نمودند[۸-۶].

1 . Wallerian degeneration

www.SID.ir

Archive of SID

در سالهای اخیر این تکنیک موضوع مناظره علمی و بالینی بسیاری گردیده است. موثر بودن ترمیم انتها به کنار عصب، قابلیت آن در حفظ عملکرد عصب‌دهنده، لزوم اختلال در لایه‌های بافت پیوندی عصب‌گیرنده در حین عمل، و مکانیزمی که بوسیله آن آناستوموز انتها به کناری اجازهٔ عصب‌دهی دوباره را می‌دهد، مورد سئوال قرار گرفته است[۹].

علی‌رغم اختلاف نظرها در مورد منشاء آکسون‌های تازه پدید آمده، به‌نظر می‌رسد که جوانه‌زدن جانبی واقعی از اعصاب دهنده اتفاق می‌افتد، ولی این پدیده به عوامل و متغیرهایی که در نتیجه نهایی ترمیم انتها به کناری عصب موثرند، بستگی دارد[۱۰]. ایجاد پنجره اپی‌نورال در مقابل پری نورال عاملی است که در نتیجه ترمیم انتها به کنار تأثیر می‌گذارد.[۱۰] مطالعات مقایسه‌ای تجربی ترمیم انتها به‌کناری با یا بدون پنجره پری‌نورال نشان می‌دهدکه اتصال ازطریق یک پنجره پری‌نورال منجر به تولید بیشتر آکسون‌های تازه‌پدیدآمده در عصب‌گیرنده می‌گردد[۱۱،۱۲].

بعضی از مولفین معتقدند که پنجره پری‌نورال، جوانه‌زدن گره‌ای[1] را که به وسیله ازدیاد انتشار مواد تروفیک از انتهای استامپ در حال استحاله القاء می‌شود را افزایش می‌دهد. با این وجود به‌نظر می‌رسد که تجدید بهتر آکسون‌ها در ترمیم با پنجره اپی‌نورال ممکن است به‌علت صدمه بیشتر به عصب‌دهنده در زمان ترمیم عصبی باشد. این آکسون‌ها ممکن است به جای عصب‌دهی مجدد بافت‌های اصلی خود، از طریق پیوند انتها به کنار رشد کنند[۹].

مکمل‌های خارجی عوامل رشد به محل اتصال انتها به کنار ممکن است موجب بهبود نتیجه و جوانه‌زدن جانبی بیشتری گردد. «مک‌کالیستر»[2] و همکاران به‌طور تجربی نشان دادند که تزریق ترکیبی از عامل رشد عصب و فاکتور تغذیه رشته‌های عصبی تجدید[3] آکسون‌ها در عصب‌گیرنده، ترمیم انتها به کنار را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهند[۱۳].

مفهوم پیش‌استحاله به وضوح تفهیم نشده است. فرض بر آن است که پیش استحاله باعث عملکرد سلول‌های شوآن می‌شود و غلظت محلی پروتئین‌های مربوط به رشد را افزایش می‌دهد و می‌تواند موجب تجدید اغراق‌آمیز عصب گردد[۵]. علی‌رغم این برتری‌های نظری، تأخیری در ترمیم شناخته‌نشده که باعث تغییر پیامد نهایی ترمیم عصب باشد[۳]. نتایج ترمیم اولیه بریدگی تمیز[4] نسبت به نتایج ترمیم با تأخیر هم در حیوانات و هم در موقعیت‌های بالینی نتیجه بهتری می‌دهد[۵].

هدف از این مطالعه طراحی یک مدل تجربی در خرگوش‌ها با پرهیز از صدمه به عصب دهنده بود، همان‌گونه که می‌توان بخیه‌کردن اپی‌نورال را بدون آسیب‌رسانی به بافت پری‌نورال و فاسیکل‌های زیر آن انجام داد. اگر فاسیکل‌ها به وسیله بخیه صدمه ببینند جوانه زدن اکسون تحریک می‌شود و ممکن است ترجیحاً به شاخه‌های جانبی هدایت شوند و نتایج را مغشوش کنند. به‌علاوه این مدل فرصتی فراهم آورد که اثر پیش استحاله‌ای در فرآیند تجدید عصب بررسی گردد.

در مدل بدون صدمه انتها به کنار یاد شده در این مطالعه، عصب پرونئال قطع شده از طریق پنجره اپی‌نورال به عصب درشت‌نی متصل شد. مطالعات بافت‌شناسی در نمونه‌های برداشت‌شده تعداد کمی فیبرهای عصبی در عصب پرونئال کاشته شده را نشان داد.

در گروه اول میانگین اکسون کاشته شده در عصب پرونئال فقط ۶/۲۴ در هر مقطع عرضی (دامنه صفر تا ۲۷)، و در گروه دوم ۷ فیبر در هر مقطع عرضی (دامنه صفر تا ۱۹)، و میانگین تعداد آکسون‌ها در عصب پرونئال طبیعی به ترتیب حدود ۱/۱۷ و ۱/۳۱ درصد بود. بین این دو گروه اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری

این یافته‌ها نشان می‌دهند که جوانه‌زدن جانبی عصب‌دهنده بعد از ترمیم انتها به کنار عصب از طریق پنجره اپی‌نورال امکان‌پذیر است، ولی تعداد فیبرهای عصبی در عصب گیرنده

1 . Nodal sprouting

2 . McCallister
3 . Ciliary neurotrophic factor
4 .Sharp

www.SID.ir

Archive of SID

رای بهبود عملکرد در عضو هدف بیش از حد کم است.

مطالعات بیشتری برای مشخص کردن عوامل و متغیرهای موثردر جوانه زدن جانبی عصب لازم است. به‌نظر می‌رسد ایجاد پنجره پری‌نورال به جای اپی‌نورال و مکمل‌های خارجی عوامل رشد در محل ترمیم، نتایج نهایی ترمیم انتها به کنار عصب را بهبود می‌بخشند.

References

1. **Tham SK, Morrison WA.** Motor collateral sprouting through an end-to-side nerve repair. *J Hand Surg Am.* 1998;23(5):844-51.

2. **Bonney G, Birch R, Jamieson AM, Eames RA.** Experience with vascularized nerve grafts. *Clin Plast Surg.* 1984;11(1):137-42.

3. **Millesi H, Meissl G, Berger A.** Further experience with interfascicular grafting of the median, ulnar, and radial nerves. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(2):209-18.

4. **Viterbo F, Trindade JC, Hoshino K, Mazzoni Neto A.** Latero-terminal neurorrhaphy without removal of the epineural sheath. Experimental study in rats. *Rev Paul Med.* 1992;110(6):267-75.

5. **Green DP.** Operative Hand Surgery. 3rd ed. NY: Churchill Livingstone; 1993. p 1315-40.

6. **Mennen U.** End-to-side nerve suture in the human patient. *Hand Surg.*. 1998;3:7-15.

7. **Kostakoglu N.** Motor and sensory reinnervation in the hand after an end-to-side median to ulnar nerve coaptation in the forearm. *Br J Plast Surg.* 1999;52(5): 404-7.

8. **Viterbo F, Franciosi LF, Palhares A.** Nerve graftings and end-to-side neurorrhaphies connecting the phrenic nerve to the brachial plexus. *Plast Reconstr Surg.* 1995; 96(2):494-5.

9. **Rovak JM, Cederna PS, Kuzon WM Jr.** Terminolateral neurorrhaphy: a review of the literature. *J Reconstr Microsurg.* 2001;17(8):615-24. Review.

10. **Al-Qattan MM.** Terminolateral neurorrhaphy: review of experimental and clinical studies. *J Reconstr Microsurg.* 2001;17(2):99-108. Review.

11. **Noah EM, Williams A, Jorgenson C, Skoulis TG, Terzis JK.** End-to-side neurorrhaphy: a histologic and morphometric study of axonal sprouting into an end-to-side nerve graft. *J Reconstr Microsurg.* 1997;13(2):99-106.

12. **al-Qattan MM, al-Thunyan A.** Variables affecting axonal regeneration following end-to-side neurorrhaphy. *Br J Plast Surg.* 1998;51(3):238-42.

13. **McCallister WV, Tang P, Smith J, Trumble TE.** Axonal regeneration stimulated by the combination of nerve growth factor and ciliary neurotrophic factor in an end-to-side model. *J Hand Surg Am.* 2001;26(3):478-88.

www.SID.ir