

استفاده از کانال راهنمای عصب در ترمیم عصب محیطی

غلامحسین فرجاه¹، ملک سادات نعیمی²

2- استادیار، گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

2- پزشک عمومی، بیمارستان مطهری ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

یافته / دوره دوازدهم / شماره 2 / تابستان 89 / مسلسل 44

چکیده

دریافت مقاله: 88/6/25، پذیرش مقاله: 88/11/21

Ø مقدمه: اگر چه از اتوگرافت عصب به عنوان روش استاندارد طلایی بالینی جهت ترمیم شکاف های عصبی استفاده می شود ، پیشرفت های زیادی جهت هدایت آکسون های رزتره شده پس از آسیب عصب انجام شده است. بهبود فانکشنال بعد از آسیب عصب محیطی به رزتراسیون صحیح آکسون ها در جهت بافت های هدف اولیه آنها وابسته است. با افزایش چشم انداز های رزتراسیون اکسونی و بهبود فانکشنال آن ، تحقیقات بر روی طراحی کانال های راهنمای عصب یا NGCs متمرکز شده است. NGCs مجاری لوله ای شکل از مواد طبیعی یا مصنوعی هستند ، که به عنوان پل ارتباطی بین دو انتهای عصب آسیب دیده استفاده می شوند. این مقاله مروری رزتراسیون عصب محیطی را در کانال راهنمای عصب شرح می دهد.

Ø واژه های کلیدی: رزتراسیون عصب ، کانال راهنما ، مهندسی بافت ، فاکتور رشد عصب

آدرس مکاتبه: ارومیه، صندوق پستی 57135-1683

پست الکترونیک: hfarjah@hotmail.com

مقدمه

سیستم عصبی شامل دو قسمت مرکزی (مغز و نخاع) و محیطی (اعصاب مغزی و نخاعی، زنجیر سمپاتیک و ...) است. عصب محیطی شامل دسته هایی از اکسون های حسی و حرکتی است. اکسون ها به دو دسته میلین دار و فاقد میلین تقسیم می شوند. سلول های شوان مسئول میلین سازی اکسون های اعصاب محیطی هستند. پنج درصد زخم ها در اندام ها (که ناشی از حوادث ورزشی یا تصادفات می باشند) منجر به آسیب اعصاب محیطی می شوند. علاوه بر عوامل مکانیکی، ایسکمی، رادیکال های آزاد و عوامل شیمیایی و سمی (1) نیز منجر به آسیب اعصاب می شوند (2).

به دنبال قطع اعصاب محیطی و شروع دژنراسانس والرین، سلول های شوان و ماکروفاژها و منوسیت ها با همکاری همدیگر میلین و اجزای قطعه انتهایی آکسون را در روزهای اول پس از آسیب بیگانه خواری می نمایند (2و3).

بیان ژن های مرتبط با رشد آکسون، مکانیسم های انتقال آکسون، دسترسی به فاکتورهای رشد، تولید ماتریکس خارج سلولی (4)، ملکول های اتصال دهنده سلولی، فعالیت سیتوکین ها و نفوذ گلیاها بر ترمیم آکسون تاثیر دارند. تکثیر سلول های شوان در آکسون قطعه انتهایی سبب می شود ترشح فاکتور های رشد توسط این سلول ها از روز سوم تا چهاردهم بعد از ضایعه به حداکثر رسیده و سپس کاهش می یابد. آکسون ها به سرعت جهت خودشان را در پاسخ به غلظت فاکتور رشد عصب $^{1}(NGF)$ تغییر می دهند (5).

انواع زیادی از ملکول های اتصال دهنده سلول به سلول و سلول به ماتریکس خارجی، از جمله ایمونوگلوبولین، اینتگرین و کادهرین در طی ترمیم و تکامل اعصاب نقش دارند. این ملکول های اتصال دهنده، رل مهمی در تنظیم طویل شدن آکسون ها ایفا می کنند (4). سیتوکین ها سبب پشتیبانی ماکروفاژها،

لنفوسیت ها و ماست سل ها و سلول های شوان می شوند. سیتوکین اینتر لوکین 1 (IL-1) ترمیم اعصاب محیطی را توسط تنظیم بیان فاکتورهای رشد تسریع می نماید. این افزایش NGF با هجوم ماکروفاژها همراه است (3).

در آسیب های جدی که منجر به قطع عصب می شود، دو انتهای بریده عصب از هم فاصله می گیرند که به آن شکاف عصبی می گویند. در صورتی که این فاصله کم باشد، دو انتهای عصب توسط جراحی به هم بخیه می شوند که نتیجه بهبودی به قرار گیری درست فاسیکل های دو انتهای بریده عصب در مقابل هم و عدم وجود کشش در عصب وابسته است. هنگامی که فاصله بین دو انتهای بریده عصب زیاد باشد، جهت عصب از پل ارتباطی بین دو انتهای عصب استفاده می شود و بهبودی به اندازه فاصله بین دو انتهای بریده عصب و جنس پل ارتباطی وابسته است (2و6).¹

تاریخچه

اتوگرافت هم اکنون به عنوان روش استاندارد طلایی (Gold Standard) برای ترمیم شکاف عصبی در نظر گرفته می شود. متأسفانه برداشتن قطعه ای از عصب ناحیه ای از بدن ایده ال نمی باشد و گاهی غیر ممکن است. تشکیل نوروما و بافت لیفی نیز در محل ترمیم عصب شایع است. در این روش ترمیم فانکشنال به طور کامل نادر است. الوگرافت و گزینوگرافت را میتوان به عنوان جانشین برای اتوگرافت در نظر گرفت، ولی از انجایی که پاسخ ایمنی بدن میزبان را تحریک می کنند و استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی سبب ضعف سیستم ایمنی بدن بیمار می شود، بنابراین ایده ال نمی باشند.

1- Nerve Growth Factor

در سال های اخیر و به دنبال پیشرفت های علمی در زمینه های کشت سلول عصبی، ژنتیک، تکامل مواد بیومتریال و تکنیک های جراحی، درمان ضایعات عصب محیطی به حد مطلوبی توسعه یافته است (7). مهندسی بافت (Tissue Engineering) در سیستم عصب محیطی حاصل تلاش پزشکان، مهندسين و بیولوژیست ها است که با استفاده از مواد طبیعی همانند پرده آمیون (8)، کلاژن (9 و 10)، ورید (11) و یا مواد مصنوعی مثل سلیکون (12) و پلی وینیلیدین فلوراید یا PVDF به عنوان کانال راهنمای عصب جهت جانشینی برای اتوگرافت استفاده می کنند (13 و 14 و 15).

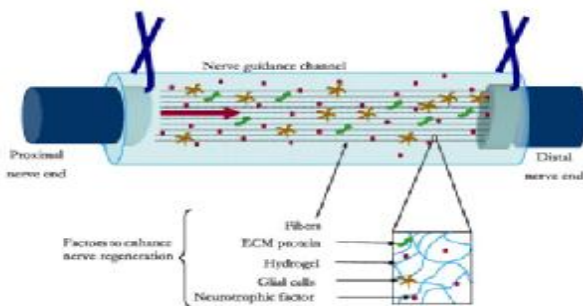
کانال راهنمای عصب: به لوله های طبیعی یا مصنوعی که شکاف بین دو انتهای عصب بریده شده را پل می زنند، کانال راهنمای عصب¹ (NGCs) می گویند. انتظار می رود پیوند علوم اعصاب با سایر علوم چون کشت سلول عصبی، تکنیک های ژنتیک و توسعه زیست شناسی پیشرفت های مطلوبی را برای درمان جراحی ضایعات عصب محیطی فراهم نماید (7). NGCs به دلایل زیر اهمیت دارند: کمک به رشد آکسون از انتهای بریده عصب، مکانی برای ذخیره فاکتورهای ترشح شده از انتهاهای آسیب دیده عصب، به حداقل رساندن نفوذ بافت ليفی، از ویژگی های NGCs به موارد زیر می توان اشاره کرد: آنها باید به شکل یک مجرا در آیند، که حاوی قطر مطلوب باشند، به راحتی قابل استفاده باشند، قابل استریل و انعطاف پذیر باشند، قابلیت نگهداری شکل خود در طول ترمیم را داشته باشند و در مقابل انسداد در جریان جاگذاری مقاوم باشند. NGCs های ایده آل از موادی ساخته شده اند که غیر سمی، بدون آنتی ژن و غیر سرطانزا، پشتیبان تحریک رشد آکسون، اجازه انعطاف پذیری مناسب جهت اجتناب از فشار بر روی عصب و استحکام کافی جهت نگهداری بخیه می باشند. NGCs می توانند از مواد طبیعی مثل کلاژن ساخته شوند،

استفاده از مواد طبیعی دارای مزایایی از جمله سازگاری، کاهش اثرات سمی، تقویت فعال سلول های شوان و آکسون ها در طی ترمیم می باشند اما از معایب مواد طبیعی ایجاد پاسخ ایمنی ناخواسته، عدم توانایی در کنترل خواص مکانیکی و امکان انسداد مجرا محسوب می شوند. خواص فیزیکی کانال های راهنمای عصب از جمله ابعاد مجرا، خلل و فرج دیواره مجرا و خواص الکتریکی ذاتی مجرا نیز بر کیفیت و اندازه ترمیم تاثیر دارند. اگر ابعاد کانال خیلی کوچک باشد، عصب در هنگام ورود به داخل آن صدمه می بیند و اگر ابعاد کانال خیلی بزرگ باشد سبب نفوذ فیبروبلاست ها به داخل مجرا می گردد. خلل و فرج دیواره مجرا (Porosity) نیز در انتشار مواد غذایی و فاکتورهای رشد مفید از بافت های اطراف به داخل مجرا کمک می کند، همچنین از نفوذ ملکول های مهار کننده نیز جلوگیری می نماید. اگر دیواره داخلی مجرا صاف باشد، ترمیم عصب نرمال است و عصب توسط بافت اپی نورایوم از مجرا مجزا می شود. اگر دیواره داخلی مجرا خشن باشد، بافت همبند سست با کمی آکسون غیر میلین دار تشکیل می شود. در صورتی که از ماتریکس سه بعدی جهت راهنمایی آکسون به داخل مجرا استفاده نماییم، سطح دیواره مجرا بر روی ترمیم عصب اهمیتی ندارد (7).¹

تحقیقات نشان می دهند که خاصیت نیمه تراوایی دیواره کانال سبب می شود مواد مغذی ضروری و فاکتور های رشد از محیط خارجی به داخل کانال انتشار یابند. شارژ الکتریکی هم نقش مهمی در تحریک تمایز انواع مختلف سلول ها از جمله نورون ها دارد. به طوری که مواد پیزوالکتریک (موادی که با تغییر شکل، شارژ سطحی تولید می کنند) همانند پلی وینیلیدین فلوراید یا PVDF تاثیر مثبتی دارند (7 و 16). براساس نتایج به دست آمده استفاده توام پلی مر های فعال

1- Nerve Guidance Channel

تعدادی از فاکتور های مفید عبارتند از: فاکتور رشد عصب (18و19و20)، فاکتور های رشد شبه انسولینی (21و22و23)، فاکتور های رشد مشتق شده از پلاکت (24)، اینترلوکین 1 (3)، هورمون های جنسی همانند تستوسترون (25) و پروژسترون (26) و غیره هستند. تعدادی از این فاکتور ها جهت زنده ماندن نورون ها و تعدادی جهت تسريع در جوانه زدن و طویل شدن اکسون اهمیت دارند. اگرچه فاکتور های رشد زیادی در جریان رژنراسیون عصب موثر هستند ولی استفاده توأم آنها می تواند در تقویت رژنراسیون مفید باشد (27)، کشت سلول های شوان و انتقال ان به داخل کانال نیز در تقویت رژنراسیون موثر است اما مجزا نمودن و کشت این سلول ها قبل از جراحی ممکن است محدودیت هایی را برای این روش داشته باشد. با تغییر ژنتیکی سلول های فیروبلاست امکان ترشح فاکتور رشد عصب و فاکتور رشد فیروبلاست بازی توسط سلول های فیرو بلاست فراهم می شود (7). (شکل 1)



شکل 1: در هنگام ترمیم عصب، تعدادی از عوامل موثر در رژنراسیون عصب محیطی که در داخل کانال راهنمای عصب حضور دارند نشان می دهد.

روش جاگذاری NGCs: حیوان را توسط ماده بیهوشی مناسب بیهوش می کنند پس از تراشیدن موی پای چپ حیوان، برشی در پوست ناحیه مورد نظر ایجاد می نمایند. عضله و فاسیا را به آرامی کنار زده و عصب آسیب دیده را

الکتریکی با سایر فاکتور های تحریک کننده بیولوژیکی ممکن است جهت تشکیل کانال راهنمای عصب ایده ال باشد (13و14و15).

هنگامی که از یک کانال راهنمای عصب به طول یک سانتیمتر جهت ارتباط بین دو انتهای بریده عصب استفاده می شود، کانال در عرض چند ساعت توسط مایع شفاف که از عروق خونی تنه عصب تراوش می گردند پر می شود. این مایع حاوی تعدادی پروتئین شامل فاکتور لخته کننده فیبرین و تعدادی فاکتور های قابل حل است که رژنراسیون را تقویت می کنند. در عرض یک هفته، فیبرین یک ماتریکس طولی را در امتداد کانال و بین دو انتهای بریده عصب تشکیل می دهد. در جریان هفته دوم فیروبلاست ها، سلول های شوان، ماکروفاژ ها و سلول های اندوتلیال به داخل ماتریکس فیبرین نفوذ می کنند. جوانه های اکسونی از انتهای پروگزیمال عصب به داخل ماتریکس فیبرین طویل شده و بعد از 4 هفته تعدادی از اکسون ها به انتهای دیستال عصب می رسند و میلینه می شوند (7). تحقیقات نشان می دهد که کشت سلول های شوان و انتقال ان به داخل کانال راهنمای عصب سرعت ترمیم را افزایش می دهد (17).

فاکتورهای تغذیه کننده عصب Neurotrophic

factors: فاکتورهای رشدی که بر روی بافت عصبی، تاثیر دارند، نوروتروپیک نامیده می شوند. این فاکتورها در نورون، عضله و غدد تولید می شوند و از یک نورون به سایر نورون ها، سلول های گلیا و یا اندام های هدف (عضله و غدد) فرستاده می شوند. فاکتورهای تغذیه کننده عصب، زنده ماندن، رشد، شکل نورون و تولید پروتئین ها را در نورون ها تنظیم می نمایند و از مرگ سلولی (آپوپتوزیس) پیشگیری می کنند. (4). فاکتور رشد عصب NGF اولین فاکتور تغذیه کننده عصب است که حدود 50 سال پیش کشف گردید (3).

مشخص و قطعه ای از مجرای NGCs استریل با طول و قطر مناسب استفاده می کنند. دو انتهای بریده عصب به صورت تلسکوپی داخل لوله گذاشته و با نخ نایلون 10-0 به دیواره لوله بخیه می کنند. تمام مراحل فوق در زیر میکروسکوپ جراحی با بزرگنمایی 20 و تحت شرایط استریل انجام می شود. پس از عمل جراحی، بخش های بریده عضله و پوست را توسط اتيکون 5-0 بخیه می شوند (28). (شکل 2)

مشخص و قطعه ای از مجرای NGCs استریل با طول و قطر مناسب استفاده می کنند. دو انتهای بریده عصب به صورت تلسکوپی داخل لوله گذاشته و با نخ نایلون 10-0 به دیواره لوله بخیه می کنند. تمام مراحل فوق در زیر میکروسکوپ جراحی با بزرگنمایی 20 و تحت شرایط استریل انجام می شود. پس از عمل جراحی، بخش های بریده عضله و پوست را توسط اتيکون 5-0 بخیه می شوند (28). (شکل 2)



شکل 2: ترمیم شکاف عصب سیاتیک به طول یک سانتیمتر با استفاده از کانال راهنمای عصب

4 - مطالعات بافت شناسی Histological Studies: الف - میکروسکوپی نوری: جهت تعیین سطح مقطع عصب، شمارش تعداد آکسون های میلین دار، قطر رشته عصبی، قطر آکسون، ضخامت میلین، شمارش تعداد سلول های شوان، ضخامت اپی نورיום، تعیین نسبت سطح عروق خونی به سطح کل عصب، وضعیت تشکیل دسته ها، ب - میکروسکوپی الکترونی: تعداد آکسون های بدون میلین، تعداد لایه های میلین آکسون های میلین دار، شکل میتوکندری ها و تعداد میکروتوبول های درون آکسون (27 و 28).

بحث و نتیجه گیری

مقایسه نتایج بدست آمده در تحقیقات به دلایل زیر مشکل است: فقدان یک روش استاندارد، شناخت ناکافی اصول مکانیسم های ترمیم عصب، به طوری که در تعدادی از تحقیقات از کانال های به طول کمتر از 10 میلیمتر (12 و 31 و 32)، طول برابر 10 میلیمتر (33 و 34) و طول بیشتر از 10 میلیمتر (8 و 35) استفاده می گردد. حیوانات مورد تحقیق موش سوری (36)، موش صحرایی (33)، خرگوش (31)، میمون (37)، خوکچه هندی (38)، گربه (20) و است. به عنوان مثال اندازه شکاف ایجاد شده در عصب محیطی، خواص فیزیکی و شیمیایی NGCs به کار برده شده، ویژگی های ماتریکس داخل لوله، ترکیب فاکتورهای رشد عصب که به داخل لوله اضافه می شوند و یا تحت فشار قرار دادن عصب (بدون ایجاد شکاف در آن) بر میزان ترمیم تاثیر دارند. با توجه به روش های مختلف ارزیابی توسط محققین مختلف، مقایسه بین این تحقیقات سخت و دشوار است.

تعدادی از روش های اندازه گیری ترمیم عصب: به منظور بررسی و مطالعه میزان ترمیم عصب در حیوان آزمایشگاهی از روش های زیر استفاده می کنند:

1 - تست حس Sensory Test (29)، 2- ارزیابی راه رفتن Gait Analysis: در مورد عصب سیاتیک شاخص فعالیت عصب سیاتیک Sciatic Functional Index (SFI) را براساس فرمول Bain و همکاران برای پای جراحی شده و پای سالم محاسبه می کنند (30).

3 - مطالعات الکتروفیزیولوژی (Electrophysiology studies): سرعت هدایت عصب حرکتی و حس (Motor and sensory Nerve Conduction Velocity)، همچنین پتانسیل عمل حرکتی SNCV و MNCV

در پیوند اتوگرافت به دلیل داشتن دو خط بخیه، امکان ایجاد بافت لیفی بیشتری وجود دارد، که مانع رشد تعدادی از آکسون‌ها و عدم هدایت آن‌ها در مسیر صحیح می‌شود (39). عصب سیاتیک شایع‌ترین مدل برای مطالعه ترمیم عصب در جوندگان است، زیرا به راحتی قابل دسترسی است، به اندازه کافی بزرگ است و نهایتاً اینکه عصب مختلط حسی و حرکتی می‌باشد (34). در تحقیقات از عصب پرونتال مشترک (40)، عصب فاشیال (41)، عصب الوئولار تحتانی (31)، عصب ماندیبولار (42) و گانگلیون پشتی نخاع (18 و 43 و 44) نیز استفاده شده است.

همچنین زمان و روش ارزیابی نیز متغییر است، که مقایسه ارزیابی بین تحقیقات مختلف را مشکل می‌نماید. در ارزیابی به روش هیستولوژی قطر عصب، تعداد و اندازه آکسون‌ها و میزان میلینه شدن مورد بررسی قرار می‌گیرد. متأسفانه ارزیابی بافتی نشانه درستی از عصب‌گیری و ترمیم فانکشنال را نشان نمی‌دهد (7). شمارش آکسون‌ها در نمونه آزمایش به دلیل وجود تعداد زیاد جوانه‌های آکسونی که از انتهای پروگزیمال عصب رشد می‌نمایند، بیشتر از سمت نرمال است. شمارش آکسون‌ها نمی‌تواند تعداد عصب‌های فعال را نشان دهد. اندازه‌گیری وزن عضله هم با درجه عصب‌گیری عضله مرتبط است. به طوری که عضله دارای عصب، وزن بیشتری نسبت به عضله بدن عصب دارد. فیبروزه شدن و افزایش بافت چربی در عضلات بدون عصب نیز دیده می‌شود. قطر آکسون به مبدا آکسون و بلوغ عصب مرتبط است که ممکن است با عمل عصب ارتباط نداشته باشد. میزان میلین سازی ممکن است با بلوغ آکسون مرتبط باشد. میلینه شدن قبل از رسیدن آکسون به اندام انتهایی انجام می‌گیرد. لذا میلین سازی با عمل عصب مرتبط نیست. آکسون‌های کوچک لایه میلین ضخیمی ندارند لذا ضخامت میلین نمی‌تواند یک نشانه درست جهت میزان عمل

عصب باشد. نسبت میلین به آکسون نشانه خوبی جهت مراحل بلوغ رژنراسیون است ولی نمی‌تواند کارکرد عصب را اندازه‌گیری نماید. پارامترهای بافت شناسی همانند شمارش آکسون، ضخامت میلین، نسبت قطر رشته عصبی به قطر آکسون، نسبت میلین به آکسون، همه نشان دهنده کمیت و کیفیت رژنراسیون آکسون از محلی است که نمونه برداشت می‌شود. ولی آنها کارکرد عصب و ارتباط سیستم عصب مرکزی با آکسون‌های میلین‌دار در ناحیه انتهایی محل ترمیم کمتر از ناحیه ابتدایی می‌باشد که این امر ممکن است به دو دلیل باشد. اولاً تعدادی از آکسون‌ها (به دنبال انتخاب مسیر غلط) نوروما تشکیل می‌دهند، ثانیاً ممکن است زمان بیشتری جهت رشد آکسون‌ها و رسیدن آن‌ها به انتهای کانال راهنمای عصب نیاز باشد (43). افزایش قطر آکسون در عصب له شده در مقایسه با قطع عصب به دلیل سالم بودن اپی‌نوریوم، پری‌نوریوم و جلوگیری از تشکیل بافت لیفی می‌باشد (44). بخیه زدن در پیوند اتوگرافت، با تشکیل بافت لیفی، از رشد آکسون‌های ترمیم شده تا حدودی جلوگیری می‌نماید، بنابراین تعداد آکسون‌هایی که به بخش انتهایی کانال راهنمای عصب می‌رسد، اهمیت بیشتری دارند. زیرا بیانگر این واقعیت هستند که مسیر کانال را با موفقیت عبور نموده‌اند. کاهش قطر آکسون در مقایسه با شرایط طبیعی، پدیده‌ای است که در تمام مراحل ترمیم مشاهده می‌شود. بزرگتر بودن مقطع آکسون در ناحیه ابتدایی نسبت به ناحیه انتهایی محل ترمیم عصب، به دلیل افزایش تعداد نوروفیلانمنت‌ها و میکروتوبول‌ها و سایر پلی‌پپتیدها می‌باشد (45). انتقال آکسونی میتوکندری به میکروتوبول‌ها وابسته است ولی به میکروفیلانمنت‌ها و جریان اندوپلاسمیک رتیکولوم ارتباطی ندارد (46). نتایج الکترو فیزیولوژی به طور گسترده گزارش می‌شوند و عصب‌گیری را

بطور حقیقی نشان می دهند (7). اندازه گیری سرعت هدایت عصب به قطر اکسون و میلین سازی و فاصله بین گره های رانویه ارتباط دارد. ممکن است یک عصب تعداد کمی اکسون داشته باشد که هدایت به خوبی میسر گردد ولی غالب رشته ها آسیب دیده باشند. به این دلیل سرعت هدایت عصب به عنوان یک ارزیابی جامع جهت عمل عصب محسوب نمی گردد. نقطه اوج پتانسیل عمل به مجموع جریان الکتریکی تولید شده توسط اکسون های میلین دار بزرگ وابسته است که ممکن است با تعداد این اکسون های بزرگ مرتبط باشد ولی نمی تواند مجموع رشته های عصبی را اندازه گیری نماید؛ لذا روشی جهت اندازه گیری فعالیت همه رشته های عصب نمی باشد. اندازه گیری قدرت انقباض عضله به فرکانس، ولتاژ و زمان تحریک بستگی دارد که ممکن نیست به شرایط فیزیولوژی نزدیک باشد (47). از سایر روش ها نیز می توان به آنالیز راه رفتن، تست حسی و رفلکس ها اشاره کرد. ارزیابی دقیق تست حسی میسر نمی باشد، و به دلیل هم پوشانی عصب دهی و غیر مستقیم بودن، از اعتبار کمتری نسبت به سایر روش های ارزیابی برخوردار است (47). در تعدادی از تحقیقات از وزن عضله جهت تعیین بهبودی و ارزیابی روش ترمیم عصب استفاده می شود ولی وجود بافت لیفی و افزایش چربی در عضله بدون عصب سبب افزایش وزن عضله می شود (47). مقدار شاخص فعالیت عصب سیاتیک یا SFI^1 ابتدا افزایش می یابد و بعد از مدتی تغییر زیادی ملاحظه نمی گردد. این عدم افزایش SFI ، احتمالاً به دلیل کوتاهی عضلات و سفتی مفاصل در اندام جراحی شده می باشد که انجام حرکات طبیعی را با مشکل روبرو می نماید و دامنه حرکات را کاهش می دهد. بر این اساس پیشنهاد می گردد که انجام حرکت درمانی و توانبخشی در دست یابی به نتایج بهتر، ممکن است مفید باشد (13).

این گوناگونی در ارزیابی رژنراسیون عصب امکان مقایسه بین نتایج بدست آمده در تحقیقات را مشکل و گاه غیر ممکن می نماید. استفاده از چندین روش ارزیابی برای صحت انجام کار توصیه می شود. در تعدادی از تحقیقات از سیلیکون به عنوان کنترل و در تحقیقات دیگر از اتوگرافت یا ایزوگرافت استفاده می گردد. استفاده از اتوگرافت به عنوان کنترل بهتر است زیرا در کلینیک به عنوان روش ترمیم عصب پذیرفته شده است (7).

هنگامی که تعداد زیادی از عضلات دچار کنتراکچر می شوند، شاخص فعالیت عصب سیاتیک ممکن است پاسخ گو نباشد. عصب ممکن است در جریان رژنراسیون به عضله برسد ولی به دلیل غیر متحرک بودن و سفتی عضلات، حرکتی در مفاصل دیده نشود. مشکل است توصیه کنیم کدام روش ارزیابی بهتر یا بدتر است. لذا ارزیابی راه رفتن اگر چه بهترین روش ارزیابی رژنراسیون عصب نمی باشد ولی بهترین روش ارزیابی کارکرد عصب محسوب می شود (46).¹

استفاده از پلی مرهای شارژ شده همانند $PVDF^2$ ، ممکن است نکات بیشتری را درباره نقش جریان الکتریکی در کنترل ترمیم روشن نماید (28). لایه انتیما و ادوانتیس ورید توانایی تولید NGF را دارد ولی برداشتن ورید هم قطر عصب سیاتیک از بدن بیمار تقریباً غیر ممکن است و این امر نیاز به جراحی ثانویه دارد. ورید می تواند تحت کشش قرار بگیرد و مجرای با قطر مورد نیاز، مطابق با قطر عصب ایجاد کند (48). اگر چه دیواره ورید اجازه انتشار مواد غذایی را برای ترمیم عصب امکان پذیر می نماید و نیز از تشکیل بافت لیفی جلوگیری می کند، ولی دارای دریچه است، که ممکن است مانع رشد آکسون ها گردد. ورید ممکن است دچار انسداد شود و نیز رشد فاسیکل ها در وریدهای طولی تر غیر ممکن است (11).

1- Sciatic Functional Index

2-Polyvinylidene Fluoride

آینده استفاده از NGCs

افزایش هزینه‌های پزشکی و محدودیت‌های جراحی و بیمارستانی، افزایش تعداد ضایعات اعصاب محیطی و توسعه تکنولوژی مهندسی بافت استفاده از NGCs را توجیه می‌نماید (7).

فاکتورهای مختلفی مثل سن بیمار، نوع آسیب، ابتدایی بودن محل آسیب و نوع نورون بر روی نتایج تحقیقات تاثیر دارند. نتایج کلینیکی نشان می‌دهد که درجه ترمیم اعصاب محیطی آسیب دیده با افزایش سن کاهش می‌یابد. در سال 1980 با برداشته شدن محدودیت در تجزیه ساختمان‌های بسیار ریز مشخص گردید که هم فاکتورهای رشد و هم کانال‌های راهنمای عصب (NGCs) در ترمیم عصب اهمیت دارند (7).

از آنجائیکه در ترمیم با NGCs، هر دو انتهای عصب در داخل مجرا قرار می‌گیرند، لذا تشکیل نوروما کمتر است (49). هنوز هم ترمیم مجاری بزرگتر از 10 میلی‌متر به دلیل عدم وجود تعداد کافی سلول‌های شوان و عدم تشکیل ماتریکس کافی در مراحل ترمیم عصب با شکست مواجه می‌شود (50). نتایج ترمیم عصب در بچه‌ها در مقایسه با بزرگسالان بهتر است، یکی از دلایل آن کوتاهی فاصله آکسون‌های رشد کننده تا ارگان‌های هدف می‌باشد، همچنین آکسون‌های حرکتی نسبت به حسی، در بچه‌ها سریع‌تر از بزرگسالان رزور می‌شوند ولی اختلافی از این لحاظ بین آکسون‌ها حسی مشاهده نشده است (5).

توصیه‌ها و پیشنهادات

تحقیقات فراوانی در زمینه ترمیم اعصاب محیطی انجام شده، ولی هنوز سوالات زیادی بدون جواب باقی مانده است، از جمله:

کانال راهنمای عصب ایده‌ال کدام است؟ ترکیب ایده‌ال برای فاکتورهای تحریک کننده عصب که موجب ترمیم رشد آکسون‌ها می‌شوند، کدامند؟ مقدار این فاکتورهای تحریک کننده عصب را چگونه تنظیم نماییم؟ فاکتورهایی ترشح شده از بافت‌های اطراف محل ضایعه چگونه موجب تقویت یا مهار ترمیم می‌شوند؟ آیا می‌توانیم فاکتورهای تحریک کننده یا مهار کننده رشد عصب را در مراحل تکامل جنین بیابیم؟ کدام ماتریکس و با چه ترکیبی در ترمیم عصب موثر است؟ نقش تیغه پایه در تسهیل ترمیم آکسون چیست؟

تلاش جهت پاسخ‌گویی به سوالات بالا، ضرورت انجام تحقیقات بیشتر را درباره ترمیم اعصاب نشان می‌دهد.

References

1. Mehdizadeh M, Kermaniyan F, Farjah Gh, Tabatabaei P. Effect of structural and ultrastructural lead neurotoxin on rat radial nerve. Research and Scientific Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2007;7(3):26-30(In Persian).
2. Hung YC, Hung YY. Tissue engineering for nerve repair. Biomedical Engineering. 2006; 18(3): 100-110
3. Grill RJ, Tuszynski M H. Chapter 2, CNS Regeneration. Axonal Responses to Injury. Academic Press, California. 1999; pp: 27-52
4. Thanos PK, Okajima S, Terzis J K. Ultrastructure and cellular biology of nerve regeneration. J of Reconstructive Microsurg. 1998; 14(6): 423-437
5. Lundborg G. Nerve regeneration and repair- A review. Acta Orthop . 1987; 58: 145-169
6. Giannoudis PV, Pountos I. Tissue regeneration The past, the present and the future Injury. Int. j. care injured. 2005;36S: S2-S5
7. Hudson TW, Evans G, Schmidt CE. Engineering Strategies for Peripheral Nerve repair. Clinical in Plastic Surgery. 1999; 26(4):617-628
8. Mohammad JA, warnke PH, Pan YC, Shenaq S. Increased axonal regeneration through a biodegradable amniotic tube nerve conduit: effect of local delivery and incorporation of nerve growth factor. Hyaluronic Acid Media. 2000, 44(1):59-64
9. Yoshii S, Oka M, Shima M, Taniguchi A , Akagi M. Bridging a 30-mm nerve defect using collagen filaments. J Biomed Mater Res. 2003; 67A(2):467-474
10. Archibland S.J , Krarup C , Shefner J , Li S Madison RD. A collagen –based nerve guide conduit for peripheral nerve repair. The Journal of Comparative Neurology. 1991 ; 306: 685-696
11. Pu L, Reid M, Patwa H , Goldstein JM , Forman DL, Thomson JG. Effects of nerve growth factor on nerve regeneration through a vein graft across a gap. Plastic and Reconstructive Surgery. 1999; 104(5), 1379-1385
12. Hanson SM, McGinnis ME. Regeneration of rat sciatic nerve in silicone tubes: characterization of the response to low intensity d.c. stimulation. Neuroscience. 1994; 48(2):411-421
13. Farjah GH, Joghataei M, Mehdizadeh M, Nobakht M, Layeghi F, Azimyan M. Effects of nerve growth factor, insulin-like growth factor-1 and collagen gel on peripheral nerve regeneration through piezoelectric channel: Sensory, Functional and Electrophysiological study. Journal of Iranian Anatomical Sciences. 2004; 2(3):1-11 (In Persian).
14. Farjah GH, Joghataei M, Mehdizadeh M, Nobakht M, Naimi M. Effect of collagen gel on sciatic nerve regeneration in the polyvinylidene fluoride tube. Yafteh. 2006; 7(26):3-13(In Persian).
15. Farjah GH, Joghataei M. Sciatic nerve regeneration in the piezoelectric tube: The influence of NGF and IGF-1. The Journal of Urmia University of Medical Sciences. 2006;17(3):209-218(In Persian).

16. Robert F, Pokholok DK, Hannett NM. Electrically charged Polymeric substrates enhance nerve fibre out growth in vitro. *Biomaterials*. 1992; 13(3): 183-190
17. Levi AD, Guenard V, Aebischer P, Bunge RP. The functional characteristics of schwann cells cultured from human peripheral nerve after transplantation into a gap within the rat sciatic nerve. *J Neurosci*. 1994; 14(3 pt 1): 1309-1319
18. horie H, bando Y, Takenaka T. NGF enhance neurite regeneration from nerve-transected terminals of young adult and aged mouse dorsal root ganglia in vitro. *Neurosci Lett*. 1991; 121(1-2):125-128
19. Gingras M, Bergeron J, Dery J, Durham HD, Berthod F. In Vitro development of a tissur-engineered model of peripheral nerve regeneration to study neurite growth. *FASEB J*. 2003; 17(14):2124-2126
20. Chen LH, Li XB , Xiong YL. Effects of a nerve growth factor isolated and purified from the venom of *Naja naja atra* on injured sciatic nerve in the adult cat. *Sichuan Da Xue xue bao Yi Xue Ban*. 2004; 35(2):194-197
21. Caplan J, Tiangco DA , Terzis JK. Effects of IGF-II in a new end-to-side model. *J Reconstr Microsurg*. 1999; 15(5):351-358
22. Fortes WM, Noda EM, Liuzzi FJ, Terzis JK. End-to-side neurorrhaphy: evaluation of axonal response and upregulation of IGF-I and IGF-II in a non-injury model. *J Reconstr Microsurg*. 1999; 15(6): 449-457
23. Nachemson AK, Lundborg G, Hanson HA. Insulin-like growth factor I promotes nerve regeneration : an experimental study on rat sciatic nerve. *Growth Factors*. 1990; 3(4): 309-314
24. Welch JA, Karus KH, Wells MR, weremowitz J. Effects of combined administration of insulin-like growth factor and platelet-derived growth factor on the regeneration of transected and anastomosed sciatic nerve in rats. *Am J Vet Res*. 1997; 58(9):1033-1037
25. Farjah GH, Peirouvi T, Fatahi M. Effect of testosterone administration on the regeneration of sciatic nerve in castrated male rat. *The Journal of Urmia University of Medical Sciences*. 2010;21(1):68-74 (In Persian).
26. Iones KJ, Brown TJ, Damaser M. Neuroprotective effects of gonadal steroid on regeneration peripheral motoneurons. *Brain Research Reviews*. 2001; 37: 372- 382
27. Farjah GH, Ahi M, Atlasi MA, Naimi M. An ultrastructure study on the effects of nerve growth factor and insulin-like growth factor on rat peripheral nerve regeneration. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2007;15(3):33-40(In Persian).
28. Farjah GH, Peirovi T, Joghataei M, Mehdizadeh M. Ultrastructur study on the effects of collagen gel and polyvinylidene fluoride together on rat peripheral nerve regeneration. *Research and Scientific journal of Ardabil University of Medical Sciences*. 2007;7(3):288-295(In Persian).
29. Lee LQ. Effects of nerve growth factor on nerve regeneration through a vein graft across a gap. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1999; 104(5) :1379-1385

30. Bain J, Mackinnon S, Hunter D.A. Functional evaluation of complete sciatic. peroneal and posterior tibial nerve lesions in the rat . *Plast Reconstr Surg*. 1989; 83: 129
31. Bu S, Li J, Hu C. The influence of nerve growth factor on inferior alveolar nerves regeneration in the silicone tubes. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 1999;34(4); 217-219
32. Bloch j, Fine EG, Bouche N, Zurn AD, Aebischer P. Nerve growth factor- and neurotrophin-3-releasing guidance channels promote regeneration of the transected rat dorsal root. *Exp Neurol*. 2001;172(2):425-432
33. Yu X, Bellamkonda RV. Tissue-engineered scaffolds are effective alternative to autografts for bridging peripheral nerve gaps. *Tissue Eng*. 2003; 9(3);421-430
34. Midha R, Munro CA, Dalton PD, Tator CH, Shoichet MS. Growth factor enhancement of peripheral nerve regeneration through a novel synthetic hydrogel tube. *J Neurosurg*. 2003; 99(3):555-565
35. Lee Ac, Yu VM, Lowe JB, Brenner MJ, Hunter DA, Mackinnon SE, et al. Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. *Exp Neurol*. 2003; 184(1):295-303
36. Labrador Ro, Buti M, Navarro X. Influence of collagen and laminin gels concentration on nerve regeneration after resection and tube repair. *Exp Neurol*. 1998; 149(1):243-252
37. Ahmed Z, Brown RA, Ljungberg C, Wiberg M, Terenghi G. Nerve growth factor enhances peripheral nerve regeneration in nonhuman primates. *Scand Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1999; 33(4):393-401
38. Rich KM, Yip HK, Osborne PA, Schmidt RE, Johnson EM. Role of nerve growth factor in the adult dorsal root ganglia neuron and its response to injury. *J com Neurol*. 1984; 230(1):110-118
39. Chen ZW, Wang MS. Effects of nerve growth factor on crushed sciatic nerve regeneration in rats. *Microsurgery*. 1995; 16(8): 547-51
40. Rosen JM, Padilla JA, Nguyen KD, Padilla MA, Sabelman EE, Pham HN. Artificial nerve graft using collagen as an extracellular matrix for nerve repair compared with sutured autograft in a rat model. *Ann Plast Surg*. 1990; 25(5):375-387
41. Liu Y, Gao B, Liang C. The experimental study of the facial nerve regeneration in silicone chamber: the influence of nerve growth factor. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke za Zhi*. 1998; 33(1):27-29
42. Eppley BL, Snyders RV, Winkelmann TM, Roufa DG. Efficacy of nerve growth factor in regeneration of the mandibular nerve: a preliminary report . 1991; 49(1):61-68
43. Fernyhough p, Willars GB, Lindsay RM , Tomlinson DR. Insulin and insulin-like factor I enhance regeneration in cultured adult rat sensory neurons. *Scand Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1993; 607(1-2): 117-124
44. Atlasi M, Mehdizadeh M, Farjah GH. Effect of cutting and surgical repair of sciatic nerve on neurons of post ganglion roots. *Research and Scientific journal of Fayze Kashan*. 2007; 11(1):1-6(In Persian).
45. Medori R, Gambetti A, Monaco S, Gambetti P. Experimental diabetic neuropathy : impairment of slow transport with changes

- in axon cross-sectional area . Porc Natl Acad Sci USA . 1985 ; 82 (22) : 7716-20
46. Nix WA, Hopf HC. Electrial stimulation of regenerating nerve and its effect on motor recovery. Brain Research. 1983; 272:21-25
 47. Kanaya F, Breidenbach WC, Firrell JC. Sciatic function index nerve conduction tests, Muscle contraction, and axon morphometry as in dicators of regeneration. Plast Reconstr Surg . 1996; 98 (7) : 1264-1271
 48. Pogrel M.A, Maghen Aziz. The use of autogenous vein grafts for inferior alveolar and lingual nerve reconstructive. J Oral Maxillofac Surg . 2001 ; 59: 985-988
 49. Den Dunnen WFA , Lei BV , Schakenraad J.M , Blaauw E , Bartels H , Pennings A.J, et al.Poly(DL-Lactide-E-aprolactone) nerve guides perform better than autologous nerve graft . Microsurgery . 1996 ; 17 : 348-357
 50. Ansselin AD, Fink T, Davey DF. An alternative to nerve grafts in peripheral nerve repair: Nerve guides seeded with adult schwann cells. Acta Churargica Austriaca. 1998; 30(147): 19-24