

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE MEDICINĂ

SUTURA TERMINO-LATERALĂ A NERVILOR PERIFERICI

Conducător Științific
Prof. Dr. Alexandru Georgescu

Doctorand
Daniel Gligor

Cluj-Napoca
2009

CUPRINS

Introducere / 1

Index de abrevieri / 3

PARTEA TEORETICĂ

Capitolul I. Traumatismul nervilor periferic / 5

Capitolul II. Degenerarea și regenerarea nervilor / 9

Capitolul III. Factori implicați în regenerarea neuronală / 17

Capitolul IV. Metode chirurgicale de tratament pentru nervii periferici lezați / 28

Capitolul V. Conceptul de neurorafie termino-laterală / 36

Capitolul VI. Evaluarea regenerării nervilor la șobolani / 40

CERCETĂRI PERSONALE

Capitolul VII. Premizele și scopul studiului / 42

Capitolul VIII. Reconstrucția nervului sciatic prin neurorafie termino-laterală / 44

Capitolul IX. Reconstrucția nervului peronier prin neurorafie termino-laterală / 95

Capitolul X. Aplicații clinice la cercetarea experimentală / 141

Capitolul XI. Concluzii generale / 147

Referințe / 149

Cuvinte cheie: sutură termino-laterală, regenerarea nervului, recuperare funcțională, metode aletrnative de tratament chirurgical al nervilor, nerv periferic de șobolan

Motivația studiului

Leziunile nervului periferic au o incidență de 2 – 3 % din totalul traumatismelor și reprezintă o problemă semnificativă clinică și socială, deoarece pacienții necesită adesea mai multe operații pentru reconstrucție, al căror efect este de multe ori nesatisfăcător. Mult timp singura metodă de reconstrucție a nervilor periferici era sutura termino-terminală; epinervul reprezenta singura structură anatomică a nervului periferic utilizată în reparare, sutura acestuia fiind posibilă la nivelul unei dotări chirurgicale convenționale. În anumite cazuri, sutura directă termino-terminală este imposibilă posttraumatic, în cazurile cu lipsă de substanță nervoasă sau când bontul proximal este inaccesibil. O

soluție în tratamentul acestor cazuri o reprezintă sutura termino-laterală, ce reprezintă o variantă viabilă la grefa de nerv, respectiv o altă metodă în tratamentul nervilor periferici.

Capitolul VII. Premizele și scopul studiului

Studiul își propune să evalueze dacă sutura termino-laterală este viabilă, capabilă să genereze un răspuns funcțional satisfăcător, să transmită stimuli electrici și să permită trecerea axonilor dinspre suprafața laterală a nervului sănătos, spre segmentul distal al nervului secționat. De asemenea, studiul urmărește și evidențierea faptului dacă sutura termino-laterală este o variantă bună la coaptarea directă termino-terminală și la grefa de nerv. Evaluarea se face prin metode: funcționale (clinice), electrofiziologice și histomorfometrice. Aceste metode de evaluare reprezintă gama completă de metode de evaluare a unui nerv periferic. Rezultatele experimentale obținute prin aceste 3 metode, aplicate la tehnica de sutură termino-laterală se vor compara cu cele obținute la tehnica de sutură termino-terminală și la tehnica grefei de nerv.

Studiul cuprinde două etape:

- a. În prima etapă a cercetării, se folosește o metodă experimentală originală, de neurorafie termino-laterală a nervului sciatic de șobolan, după secțiune și sutură. Se urmărește prin această metodă dacă ea poate fi o alternativă viabilă la sutura termino-terminală, dacă fereastra epineurală influențează procesul de regenerare și dacă există o corelație între parametrii funcționali, electromiografici și histomorfometrici.
- b. A doua etapă a studiului se axează pe sutura termino-laterală a nervului peronier, la suprafața laterală a nervului tibial, tehnică cu aplicabilitate clinică. Prin această metodă se urmărește a se evidenția dacă neurorafia termino-laterală se poate compara cu altă metodă alternativă de reconstrucție a nervilor periferici, cum ar fi grefa de nerv, pe lângă comparația cu sutura clasică termino-terminală. Grefa de nerv se folosește în situații asemănătoare tehnicii suturii termino-laterale, respectiv când există defecte de substanță la nivelul nervului. De asemenea, scopul acestei cercetări a fost și de a evalua regenerarea posibilă după neurorafia termino-laterală, calitatea acesteia și posibila afectare a nervului „donator”. Rezultatele au fost cuantificate și în acest experiment prin aceleași metode de evaluare funcționale, electrofiziologice și histomorfometrice.

Capitolul VIII. Reconstrucția nervului sciatic prin neurorafie termino-laterală

În experiment s-au folosit șaptezeci și cinci de șobolani, grupați în mod egal în trei loturi, a câte douăzeci și cinci de șobolani fiecare. În toate cazurile, după expunerea nervului sciatic, s-a efectuat secțiunea acestuia la aproximativ 1,2 cm proximal de trifurcație. În primele două loturi s-a efectuat repararea prin neurorafie termino-laterală, fără respectiv cu fereastră epineurală, iar în lotul al treilea care reprezintă lotul de control s-a efectuat neurorafia clasică termino-terminală.

Lotul A:

Nervul sciatic a fost secționat și reparat prin microsutura, cu fir 10-0 de prolene sub microscop operator, prin neurorafie termino-laterală, prin următorul procedeu: capătul distal al nervului secționat se suturează la fața laterală a bontului proximal, fără fereastră

epineurală, la 0,3 cm de capătul proximal, care a fost ligaturat în prealabil. S-au folosit patru puncte de sutură.

Lotul B:

Nervul sciatic a fost secționat și reparat prin microsuturi, cu fir 10-0 de prolene sub microscop operator, prin neurorafie termino-laterală prin următorul procedeu: capătul distal al nervului secționat se suturează la fața laterală a bontului proximal cu fereastră epineurală, la 0,3 cm de capătul proximal, care a fost ligaturat în prealabil. S-au folosit tot patru puncte de sutură.

Lotul C (de control):

Nervul sciatic a fost secționat și reparat prin microsuturi, cu fir 10-0 de prolene, cu sutură termino-terminală epiperineurală, folosindu-se șase puncte de sutură.

Postoperator, șobolanii au fost urmăriți timp de 16 săptămâni, perioadă în care s-a determinat indicele funcțional sciatic (SFI) la intervale regulate de: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 săptămâni, pentru evaluare clinică sau funcțională. De asemenea, în această perioadă s-au consemnat și eventualele complicații, secundar autotomieii, care ar fi putut apărea. La 16 săptămâni postoperator, animalele au fost din nou anesteziate, cu expunerea nervului sciatic și a mușchiului gastrocnemian, atât la membrul posterior operat, cât și la cel sănătos, în vederea efectuării studiului electromiografic. S-a determinat timpul de latență și amplitudinea potențialului muscular compus, atât la nivelul membrului posterior operat experimental cât și la nivelul membrului posterior normal. Conform protocolului, animalele s-au sacrificat, prin mărirea dozei de anesteziac, în vederea studiului histomorfometric, prin care s-a evaluat numărul de fibre/mm², diametrul mediu al fibrelor, grosimea tecii de mielină și modificările macroscopice ale nervului la nivelul suturii.

Pentru descrierea și analiza statistică a datelor s-au utilizat programele Microsoft Excel și SPSS 13.0. La compararea datelor cantitative între eșantioane perechi studiate a fost utilizat testul t-Student. Pentru realizarea comparațiilor între cele trei loturi studiate a fost efectuată o analiză a variantei ANOVA, urmată de aplicarea unui test post-hoc, prin corecție Bonferroni. Pentru investigarea unor eventuale corelații între variabilele cantitativ diferite, s-a utilizat *coeficientul de corelație r* al lui Pearson. În toate situațiile de mai sus pragul de semnificație statistică a fost considerat $\alpha=0,05$.

VIII. Rezultate

VIII.1. Examinarea stării globale a animalelor

Înainte de sacrificare animalele au fost cântărite, iar greutatea acestora a fost comparată cu cea avută înainte de intervenția chirurgicală. Acestea au avut în medie cu 3,5% greutate mai mică după prima săptămână și cu 9% greutatea mai mică în săptămâna 3 decât înainte de operație. Ulterior curba ponderală a animalelor s-a ameliorat astfel că toate animale au ajuns la greutatea normală.

Complicațiile care au apărut în studiul nostru sunt contractura în flexie, leziuni datorate automutilării și escarele de decubit. În studiul nostru aceste complicații au afectat 52% din lotul A, 48% din lotul B și 44 % din lotul C. Animalele la care au apărut aceste complicații au fost excluse din studiu, fiind apoi sacrificate prin administrarea unei doze letale de anesteziac.

VIII.2. Evaluarea funcțională prin analiza probei de mers determinând amprentele digitale

La evaluarea clinică (funcțională), prin analiza pașilor de mers, nu se evidențiază diferențe semnificative între cele trei loturi, iar pentru compararea loturilor între ele a fost efectuată o analiză a variației ANOVA, urmată de aplicarea unui test post-hoc, prin corecție Bonferroni ($p=1,000$).

VIII.3 Evaluare electrofiziologică prin determinarea amplitudinii răspunsului motor muscular și a timpului de latență

Cele mai bune rezultate la evaluarea electromiografică s-au înregistrat la nivelul lotului C, cu sutură termino-terminală a nervului sciatic, atât în ceea ce privește amplitudinea potențialului muscular compus cât și în ceea ce privește timpul de latență. Conform analizei statistice ANOVA, urmată de aplicarea unui test post-hoc cu corecție Bonferroni pentru realizarea comparațiilor între cele trei loturi studiate, se evidențiază o diferență statistic semnificativă între lotul C comparativ cu loturile A și B atât în ceea ce privește amplitudinea potențialului muscular compus cât și timpul de latență ($p=0,001$). Nu se evidențiază însă, o diferență semnificativă statistic între loturile A și B, în ceea ce privește amplitudinea potențialului muscular compus cât și timpul de latență ($p=1,000$). Acest lucru atestă că fereastra epineurală nu influențează semnificativ procesul de regenerare, chiar dacă rezultatele sunt mai bune la lotul cu fereastră decât la cel fără fereastră.

VIII.4. Evaluarea histomorfometrică

Cele mai bune rezultate la evaluarea histomorfometrică s-au înregistrat la nivelul lotului C cu sutură termino-terminală a nervului sciatic, atât în ceea ce privește numărul mediu de fibre/ mm^2 , diametrul fibrelor și grosimea tecii de mielină. Cele mai slabe rezultate se evidențiază la nivelul lotului A cu sutură termino-laterală fără fereastră epineurală. Gradul de fibroză apreciat macroscopic este cel mai mare la nivelul lotului B și cel mai mic la nivelul lotului C. Testul ANOVA urmat de comparațiile multiple Bonferroni pentru realizarea comparațiilor între cele trei loturi, evidențiază diferențe semnificative între lotul C comparativ cu loturile A și B. Nu se evidențiază nici o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între loturile A și B.

VIII.5. Stabilirea de corelații între metode

Pentru determinarea corelațiilor între parametri funcționali, electrofiziologici și histomorfometrici s-a lucrat pe lotul B, lotul cu sutura termino-laterală cu fereastră epineurală, deoarece în clinică noastră când se indică acest tip de neurorafie, întotdeauna se efectuează o fereastră epineurală la nivelul nervului „donator”.

Se evidențiază o corelație puternică în cadrul determinărilor morfometriei la nivelul segmentului distal între numărul de fibre, diametrul acestora și grosimea tecii de mielină ($r=0,842$, $r=0,839$, $r=0,852$). Cu cât erau mai numeroase fibrele, cu atât erau mai subțiri și mai puțin mielinizate. Gradul de fibroză apreciat macroscopic nu se corelează cu nici o altă determinare. Nu există nici un fel de corelație între indicele funcțional sciatic (SFI), determinările electromiografice (CMAP, NL) și determinările histomorfometrice (numărul de fibre, diametrul fibrelor, grosimea tecii de mielină și fibroza) determinări efectuate la sfârșitul perioadei de urmărire.

VIII. Concluzii

1. Neurorafie termino-terminală rămâne tratamentul de elecție atunci când ambele bonturi ale nervului sunt valide.
2. Evaluarea clinică nu evidențiază diferențe semnificative între loturile cu sutură termino-laterală cu respectiv fără fereastră epineurală și lotul cu sutură termino-terminală.
3. Recuperarea funcțională după neurorafie termino-laterală a nervului sciatic este nesatisfăcătoare, iar valorile SFI-ului se normalizează după 8 săptămâni.
4. La evaluarea electromiografică se evidențiază diferențe semnificative în ceea ce privește amplitudinea potențialului de acțiune muscular compus și timpul de latență între lotul cu sutură termino-terminală comparativ cu loturile cu sutură termino-laterală.
5. Există diferențe semnificative între lotul cu sutură termino-terminală și loturile cu sutură termino-laterală în ceea ce privește numărul de fibre/mm², diametrul fibrelor și grosimea tecii de mielină.
6. Rezultatele determinărilor electromiografice (CMAP și timpul de latență) și histomorfometrice (numărul de fibre/mm², diametrul fibrelor și grosimea tecii de mielină) sunt mai bune la lotul cu neurorafie termino-laterală cu fereastră epineurală față de lotul fără fereastră epineurală, dar această diferență nu este demnă de notat.
7. Gradul de fibroză apreciat macroscopic la nivelul suturii este cel mai înalt la nivelul lotului cu neurorafie termino-laterală cu fereastră epineurală, dar care nu se corelează cu celelalte determinări morfologice.
8. Potențialul de acțiune muscular compus și timpul de latență de la membrul operat din cele trei loturi sunt mai reduse decât cele de la membrul neoperat.
9. Numărul de fibre/mm² este mai mare la membrul operat decât la cel neoperat, dar aceștia prezintă un diametru mai mic și o grosime a tecii de mielină mai mică.
10. Nu se evidențiază nici o corelație semnificativă între metodele de evaluare clinice, electrofiziologice și histomorfometrice, ele arată diferite aspecte a regenerării și ar trebui luate în considerare separat în studiile terapeutice.
11. Există o corelație strânsă în cadrul evaluării histomorfometrice între numărul de fibre/mm², diametrul acestora și grosimea tecii de mielină.

Capitolul IX. Reconstrucția nervului peronier prin neurorafie termino-laterală

Modelul experimental, prin care s-a evaluat tehnica suturii termino-laterală a nervului peronier, s-a realizat tot pe șobolani, luându-se în considerare asemănarea sub aspect histologic a acestora, cu țesuturile nervoase umane. Studiul a cuprins un număr de 45 șobolani masculi, rasa Wistar, cu greutatea de 220 - 240g. Animalele au fost grupate în 3 loturi egale, respectiv:

Lotul A: sutură termino-laterală a nervului peronier la suprafața laterală a nervului tibial, cu fereastră epineurală

Lotul B: grefa de nerv peronier

Lotul C: sutură termino-terminală epiperineurală a nervului peronier.

Postoperator, șobolanii au fost urmăriți timp de 24 săptămâni, perioadă în care s-a determinat *indicele funcțional sciatic (SFI)*, *indicele funcțional peronier (PFI)* și *indicele*

funcțional tibial (TFI) la intervale regulate timp de 24 săptămâni, pentru evaluare clinică. De asemenea, în această perioadă s-au consemnat și eventualele complicații, secundar autotomie, care ar fi putut apărea. La 24 săptămâni postoperator, animalele au fost din nou anesteziate, cu expunerea nervului sciatic și a trifurcației acestuia în nervii peronier, tibial și sural atât la membrul posterior operat, cât și la cel sănătos, în vederea efectuării studiului electroneurografic. S-a determinat timpul de latență și amplitudinea, atât la nivelul membrului posterior operat experimental cât și la nivelul membrului posterior normal prin stimulare directă a nervului. Conform protocolului, animalele s-au sacrificat, prin mărirea dozei de anestezie, în vederea studiului histomorfometric, prin care s-a evaluat numărul de fibre și diametrul fibrelor. S-a renunțat la determinarea grosimii stratului de mielină deoarece din studiul anterior efectuat pe nervul sciatic se evidențiază o legătură constantă între diametrul fibrei și grosimea tecii de mielină.

IX. Rezultate

În cadrul studiului actual nu a apărut nici una dintre complicațiile apărute la studiul experimental I care studiază regenerarea nervului sciatic (contractura în flexie, leziuni de automutilare și escarele de decubit). Curba ponderală nu s-a modificat semnificativ existând doar o scădere medie cu 1,5% în prima săptămână postoperator la cele trei loturi, ulterior curba ponderală a animalelor ameliorându-se.

IX.1. Evaluare funcțională prin analiza probei de mers analizând amprente digitale.
Evaluarea funcției nervului peronier.

Analiza statistică arată stabilizarea valorii lui PFI la 8 săptămâni postoperator (testul ANOVA). La sfârșitul perioadei de observație (24 de săptămâni postoperator), nu s-a identificat nici o diferență statistic semnificativă între valorile individuale ale loturilor de cercetare A și B, dar comparativ între lotul C și loturile A și B diferența este statistic semnificativă ($p=0,001$) (ANOVA test, post Hoc test cu comparații multiple Bonferroni).

Evaluarea funcției nervului tibial

Analiza statistică a datelor obținute în experiment arată stabilizarea valorilor TFI-ului la 8 săptămâni postoperator (testul ANOVA). La sfârșitul perioadei de urmărire (24 săptămâni postoperator) nu s-au identificat diferențe semnificativ statistice, între cele trei loturi (testul ANOVA, test post Hoc cu comparații multiple Bonferroni).

Evaluarea funcției nervului sciatic

Analiza statistică a arătat stabilizarea valorilor SFI-ului la 8 săptămâni postoperator (testul ANOVA). La sfârșitul perioadei de urmărire (24 săptămâni postoperator) nu s-au identificat diferențe semnificativ statistice între cele trei loturi (testul ANOVA, test post Hoc cu comparații multiple Bonferroni). Cele mai bune rezultate s-au înregistrat la nivelul lotului cu sutură termino-terminală, urmate de loturile cu greșă de nerv și sutură termino-laterală.

IX.2. Evaluare electroneurofiziologică
Examinarea nervului peronier

Analiza statistică a valorilor obținute după stimulare directă, a nervilor peronieri, a demonstrat că nu există diferențe semnificative din punct de vedere statistic, între

valorile latenței și amplitudinii nervului peronier, la partea operată (dreaptă), în comparație cu partea neoperată (stânga) (testul t-Student). Între cele trei loturi există diferențe semnificativ statistic a amplitudinii potențialului nervos, între loturile A și C, respective B și C, dar fără diferență statistic semnificativă între loturile A, B și C, în timpul de latență.

Examinarea nervului tibial

Comparând valorile amplitudinii și timpului de latență ale nervului tibial operat cu cele de la nivelul membrului posterior contralateral neoperat se poate observa o diferență semnificativă statistic ($p=0,001$) doar la nivelul amplitudinii lotului A, adică la cel cu sutură termino-laterală. Acest lucru dovedește un semn de deteriorare axonală a nervului donator după neurorafie termino-laterală. La nivelul celorlalte loturi nu s-au evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic.

Folosind ca și test statistic analiza variației ANOVA și testul post hoc cu comparații multiple Bonferroni s-a evidențiat diferențe semnificative ale amplitudinii potențialului nervilor tibiali între lotul A și respective loturile B și C. Nu s-a evidențiat diferențe semnificative ale timpului de latență între cele trei loturi.

IX.3. Evaluarea histomorfometrică

Examinarea nervului peronier

În studiul morfometric, evaluarea nervului peronier a constat din determinarea numărului de fibre, a diametrului acestora, în mod comparativ respectiv membrul operat versus neoperat la nivelul celor trei loturi.

La evaluare histologică, la nervul peronier operat, se evidențiază un diametru mediu al fibrelor semnificativ mai mic, decât la partea neoperată la nivelul celor trei loturi. Numărul de axoni diferă semnificativ între partea operată și partea neoperată (testul t- Student).

Nu s-a identificat nici o diferență semnificativă la nivelul parametrilor loturilor de cercetare A și B ($p=0,058$). Există însă o modificare semnificativă statistic, între loturile C comparativ cu A și B atât în ceea ce privește numărul de fibre cât și diametrul acestora($p=0,001$).

Evaluarea nervului tibial

Comparând valorile numărului de fibre/ mm^2 și a diametrului acestora la nervul tibial operat cu membrul posterior contralateral neoperat prin testul t-Student, nu se evidențiază nici o diferență semnificativă statistic la nivelul celor trei loturi.

Testul ANOVA urmat de testul post hoc cu corecție Bonferroni nu arată diferențe semnificative între cele trei loturi în ceea ce privește numărul de axoni cât și diametrul axonal la nervul tibial.

IX. Concluzii

1. Neurorafie termino-laterală a nervului peronier la suprafața laterală a nervului tibial este funcțională, capabilă să transmită stimuli electrici și să permită trecerea axonilor dinspre suprafața laterală a nervului sănătos, spre segmentul distal al nervului secționat.
2. Prima opțiune terapeutică în cadrul secțiunii unui nerv periferic rămâne coaptarea directă termino-terminală.
3. Recuperarea funcțională a nervului peronier după neurorafie termino-laterală este bună, iar indicii funcționali s-au stabilizat la 8 săptămâni.
4. Regenerarea nervului peronier după neurorafie termino-laterală cu fereastră epineurală este la același nivel ca și în cazul reconstrucției prin grefă liberă de nerv, atât în ceea ce privește parametrii funcționali, cât și cei electroneurografici și histomorfometrici.
5. Nervul peronier după reconstrucție prin neurorafie termino-laterală și prin grefă liberă prezintă un diametru mai mic și un număr de fibre/mm² mai mare decât la nivelul nervului neoperat.
6. Potențialele nervului „donator” tibial prezintă o amplitudine scăzută la nivelul lotului cu neurorafie termino-laterală ceea ce poate reprezenta un semn de deteriorare axonală.
7. Nu se evidențiază nici un semn de deteriorare a nervului „donator” din punct de vedere funcțional și histomorfometric.

Capitolul X. Aplicații clinice la cercetarea experimentală

Chiar dacă reconstrucția nervului prin sutură termino-laterală se folosește destul de rar în practica clinică, prima opțiune la neurorafia termino-terminală o deține grafa de nerv, fiind apoi urmată de tubul de creștere, indicăm neurorafia termino – laterală pentru următoarele situații clinice: lipsă de substanță la nivelul nervului sau când bontul proximal de nerv este absent (după traumatisme sau după extirpări tumorale); lipsa regenerării după reparare sau reconstrucție prin celelalte metode tradiționale utilizate; recuperarea parțială a funcției senzitive după repararea nervului, dar lipsa funcției motorii, modificările ireversibile cauzate de un proces îndelungat de regenerare care determină la nivel muscular lipsa funcției motorii, tratamentul leziunii prin avulsie a rădăcinii nervoase de la nivelul măduvei spinării, dificultățile în diagnosticul și tratamentul mai multor nervi lezați.

Sutura termino-laterală este un procedeu chirurgical necomplicat, care se realizează într-un interval de timp scurt, deoarece nu este nevoie de a se recolta țesuturi din altă parte pentru a înlocui defectul de nerv.

Chiar dacă urmărirea pacienților în perioada postoperatorie este dificilă și chiar dacă nu apar întotdeauna rezultatele după neurorafia termino-laterală, se poate concluziona că este bine a se încerca regenerarea după neurorafie termino-laterală decât a nu face nimic pentru pacientul respectiv, deoarece neuroafia termin-laterală are o bază experimentală solidă care poate sta la temelia aplicațiilor clinice. În multe situații neurorafia termino-laterală poate fi o soluție salvatorie.

Capitolul XI. Concluzii generale

1. Prima opțiune terapeutică în cadrul secțiunii unui nerv periferic secționat rămâne coaptarea directă termino-terminală.
2. Când bontul proximal al nervului este absent, neurorafie termino-laterală este o opțiune reală, doar când este susținută de către un segment de nerv activ.
3. Regenerarea nervului peronier după neurorafie termino-laterală cu fereastră epineurală este la același nivel ca și în cazul reconstrucției prin greșă liberă de nerv, atât în ceea ce privește parametrii funcționali, cât și cei electroneurografici și histomorfometrici.
4. După reconstrucție prin neurorafie termino-laterală nervii sciatic și peronier prezintă un diametru mai mic și un număr de fibre/mm² mai mare decât la nivelul nervului neoperat.
5. Recuperarea funcțională este mai bună dacă neurorafie termino-laterală se efectuează pe nervi de calibru mai mic (peronier vs. sciatic).
6. Potențialele nervului „donator” prezintă o amplitudine scăzută la nivelul lotului cu neurorafie termino-laterală ceea ce poate reprezenta un semn de deteriorare axonală.
7. Nu se evidențiază nici un semn de deteriorare a nervului „donator” din punct de vedere funcțional și histomorfometric.
8. Fereastra epineurală nu influențează semnificativ procesul de regenerare al nervului reconstruit prin neurorafie termino-laterală, chiar dacă rezultatele sunt mai bune la lotul unde s-a practicat fereastra epineurală.
9. Nu se evidențiază nici o corelație semnificativă între metodele de evaluare clinice, electrofiziologice și histomorfometrice, ele arată diferite aspecte a regenerării și ar trebui luate în considerare separat în studiile terapeutice.
10. Neurorafie termino-laterală poate reprezenta o soluție „salvatorie” pentru mulți pacienți, putând fi aplicată clinic în cazuri bine selectate sau când celelalte metode de reconstrucție au dat greș.

CURRICULUM VITAE

1. DATE PERSONALE:

- a. **Numele și prenumele : GLIGOR DANIEL**
- b. **Data nașterii : 2 02 1981**
- c. **Adresa : Cluj-Napoca. Str. Albac, nr. 12, ap.24**
- d. **Starea civilă: căsătorit**

2. STUDII gimnaziale și liceale:

- a. Gimnaziul (1991-1995) : Colegiul Național "George Coșbuc", Secția Germană;
- b. Liceul (1995-1999) : Colegiul Național "George Coșbuc", Secția Germană;

3. STUDII UNIVERSITARE ȘI POSTUNIVERSITARE:

- a. Facultatea de Medicină Generală, UMF Cluj-Napoca (1999-2005)
- b. Diploma de medic (media licență: 9,97)
- c. Doctorand UMF Cluj-Napoca începând cu data 1 noiembrie 2005 cu frecvență
- d. Medic rezident specialitatea Chirurgie plastică-microchirurgie reconstructivă din 01.01.2006

4. **Limbi străine:** germană nivel foarte bine cu diploma Deutsches Sprachdiplom/ Bonn 21 04 1999

engleză nivel bine

5. LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

5.A. Articole

1. **Gligor D.** - *Stenoza carotidiană-evaluare Doppler și risc vascular*. Lucrare de Diploma. UMF, 2005.
2. Elena Zamora, Elena Gligor, Mariana Marolicaru, Doina Zamora, **Gligor D.** - *Sincopa și moartea subită potențială la sportivi*. Al II-lea Congres Internațional de Educație Fizică Cluj-Napoca, 2004. Ed.Risoprint. Vol. Lucrări; 275-282.
3. Elena Gligor, Elena Zamora, Doina Zamora, Stoicescu M. L., **Gligor D.**, Tegla. C. - *Investigația funcțională a sportivului de performanță în scopul prevenirii morții subite cardiace*. Al II-lea Congres Internațional de Educație Fizică Cluj-Napoca, 2004. Ed.Risoprint Vol. Lucrări; 268-274.
4. Gligor Elena, Ossian Victoria, Bodisz G., **Gligor D.** - *Celulele endoteliale circulante, markeri ai leziunii vasculare în sindroamele coronariene acute*. Rev. Romana de Cardiol., 2004, XIX, Supl. A:46-50.
5. Bantias P. Letitia, Sido G. F., Toma Mirela, Briciu M., **Gligor D.** - *Variante de bifurcație ale arterei carotide comune*. Roumanian Journal of Angiology and Vascular Surgery. 2001; 3 (1):37-38.

6. Elena Gligor, Victoria Ossian, Alexandrina Vultur, Natalia Giurgia, Predescu D., Maria Ilea, Maria Beudean, Bogdan E., **Gligor D.**, Zdrenghea D. - *Evaluarea noninvazivă a distensibilității arteriale la tinerii cu DZID*. Universitatea Tehnică, Cluj-Napoca, Buletin Informativ 2/2000, Inginerie și fizică medicală, 105-112.
7. Elena Gligor, Liliana Gheorghiu, Cristina Vlad, Bogdan E., Pestean T., **Gligor D.**- *Endogen markers of prognostic in unstable angina*. Timișoara Medical Journal. 2007, 57(3):16-18.
8. **Gligor D.**, Georgescu A - *Neuroraafia termino-laterală*. Palestrica Mileniului III. 2008, 3(33):185-188.
9. **Gligor D.**, Georgescu A, Olariu R, Toader S, Georgiu Carmen, Boroș Rodica, Crișan Doinița, Colosi H - *Evaluare funcțională experimentală a regenerării nervului periferic după neuroraafia termino-laterală*. Palestrica Mileniului III 2008, 4(34):301-305.

5.B. Rezumate

1. Elena Gligor, Victoria Ossian, Bogdan E., Natalia Giurgea, **Gligor D.**, Zdrenghea D. - *Efectul simvastatinului asociat cu alcool pe lipide serice și pe fibrinogen*. A XII-a Conferința Natională de Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară : Boala aterosclerotică de la profilaxie la recuperare. Poiana Brasov, 28-31 mai 2003. vol. de rezumate, 11.
2. **Gligor D.**, Popa Adela, Todea R. - *Efortul izometric- factor de evaluare a performanței ventriculare*. Sesiunea de Comunicări Științifice Studențești, Medicalis, UMF Cluj-Napoca, 2001, vol. de rezumate, 17-18.
3. Tegla Cosmin, **Gligor D.**, Todea R. - *Nivele de bifurcație ale arterei carotide comune*. Sesiunea de Comunicări Științifice Studențești, Medicalis, UMF Cluj-Napoca, 2001, vol. de rezumate, 18.
4. Popa Adela, **Gligor D.**, Todea R. - *Evaluarea reactivității vasculare la tinerii obezi și diabetici*. Sesiunea de Comunicări Științifice Studențești, Medicalis, UMF Cluj-Napoca, 2001, vol. de rezumate, p.22.
5. Elena Gligor, Victoria Ossian, Alexandrina Vultur, Natalia Giurgea, Predescu D., Maria Ilea, Maria Beudean, Bogdan E., **Gligor D.**, Zdrenghea D.- *Evaluarea noninvazivă a distensibilității arteriale la tinerii cu DZID*. A X-a Conferință Natională de Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară : Profilaxia și recuperarea cardiovasculară a pacienților vârstnici, vol. de rezumate, Timișoara, 2001, p.27 (Nr. lucrare :29).
6. Baniias-Palaghiță L., **Gligor D.** - *Artera Carotidă internă-Vizualizare și morfologie sonografică în detectarea tulburărilor vasculare cerebrale*. Sesiune Științifică a Univ. de Medicina și Farmacie –Iuliu Hatieganu, 2001. vol. de rezumate, p. 198-199.
7. **Gligor D.**, Georgescu A., Olariu R., Crișan D., Boroș R., Georgiu C., Toader S. An alternative of termino-lateral neurorrhaphy in rat – morphometric and electromyographic evaluation and correlation. XIVth Congress of the Federation of European Societies for Surgery of the Hand. Poznan 2008.

8. Zamora E, Gligor E., **Gligor D.**, Konya I. – Deep vein Thrombosis: Incidence, factors predisposing, kinetotherapy. Sesiunea de comunicări Științifice a specializării de „Kinetoterapie și motricitate specială” Universitatea Babeș-Bolyai Cluj-Napoca 2009.
9. Gligor E., Zamora E., Ciocoi-Pop D.R., **Gligor D.** – Deep Vein Thrombosis: Physiopathology and prevention pulmonary embolism. Sesiunea de comunicări Științifice a specializării de „Kinetoterapie și motricitate specială” Universitatea Babeș-Bolyai Cluj-Napoca 2009.

5.C. Cărți:

1. Capitolul sistemul nervos (Letiția Palaghiță Baniias, **Gligor D.**) în Fiziologie - Noțiuni fundamentale pentru ingineri. Autori: Elena Gligor, Radu Ciupa, Marius Roman. Ed. Casa Cartii de Stiinta Cluj-Napoca, 2001.
2. Gligor E., Zamora Z., Ciocoi-Pop R., **Gligor D.** - Recuperarea pacientilor cu patologie respiratorie (fiziopatologie, evaluare funcțională, kinetoterapie, program de recuperare). Ed. Risoprint, Cluj-Napoca, 2007.

6.PREMIU :

- **Diplomă** pentru rezultate profesionale deosebite obținute în cursul anului univ. 2000/2001, cu ocazia Zilelor UMF din 6-7 decembrie 2001.
- **Premiul III/ an univ. IV, 2001-2002, pentru rezultate profesionale deosebite, obținute în formarea profesionala ca viitor medic.**
- **Premiul I/ an univ. II/2-5 decembrie 2003, pentru rezultate deosebite în formarea profesională.**
- **Premiul III/ an univ. V/ 6-10 decembrie 2004, pentru rezultate deosebite in formarea profesionala.**
- **Diplomă** pentru participarea la Sesiunea de Comunicări Științifice Studentești UMF Cluj-Napoca, din 6-7 decembrie 2001.
- **Diplomă de participare** la Sesiunea de Comunicări Științifice a Studenților și Tinerilor Medici-Medicalis/Umf Cluj-Napoca, 28 aprilie 2002.
- Sesiunea de Comunicări Științifice Studentești “Medicalis” **Premiul III/30 03 2001**, UMF Cluj-Napoca, pentru lucrarea științifică : **Efortul izometric-factor de evaluare a performanței ventriculare**, autori D. Gligor, Popa Adela, Todea R.
- Sesiunea de Comunicări Științifice Studentești “Medicalis” **Mentiune/30 03 2001**, UMF Cluj-Napoca, pentru lucrarea științifică : **Nivele de bifurcație ale arteri carotide comune**, autori Tegla C., Gligor D., Todea R.
- FESSH Poznan 2009 Premiul pentru cea mai bună prezentare poster: **An alternative in termino-lateral neurorrhaphy – electromiographic and histomorphometric evaluation**

7. Cursuri postuniversitare:

7.A. Cursuri naționale:

1. 7 decembrie 2005 – Aspecte în tratamentul fracturilor la copil, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. Catedra de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Certificat de participare.
2. 28 iunie 2006 - Actualițiți în tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie Cluj-Napoca, Certificat de participare.
3. 22-24 septembrie 2006 – Al II-lea Curs Internațional de Chirurgie a Mâinii și Recuperare postoperatorie Cluj-Napoca, Certificat de participare.
4. 24 noiembrie 2006 – Tabagismul cronic – Trecut, prezent și viitor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. Catedra de Pneumologie, Certificat de participare.
5. 26 februarie-7 martie 2007 – Basic Practical Course in Microsurgery, Cluj-Napoca, Certificate de participare.
6. 27-29 aprilie 2007 – Free flaps dissection course, Cluj-Napoca, Certificat de participare.
7. 20-22 septembrie 2007 – Third International Course of Hand Surgery and Hand Therapy, Cluj-Napoca, Certificate of Attendance.
8. 27-29 septembrie 2009 – International Conference Advancements of Medicine and health Care through Technology, Cluj-Napoca, Certificat de participare.
9. 25-27 octombrie 2007 – Conferința anuală a asociației chirurgilor plastici din România, Sinaia, Certificat de participare.
10. 19 octombrie 2007 – Tratamente utilizate în reântinerirea facială, Sinaia, certificat de absolvire.
11. 4-6 octombrie 2008 – Cel de al IV-lea Curs Internațional de Chirurgie a Mâinii și Recuperare Postoperatorie, Cluj-Napoca, Certificat de participare.
12. 8-10 octombrie 2008 - The VIIIth National Congress of The Romanian Society for Reconstructive Microsurgery and to The VIIth National Congress of The Romanian Society for Hand Surgery, Sovata, Certificate of Attendance.
13. 27 martie 2009 – Durerea-provocare permanentă pentru clinician, Cluj-Napoca, Certificat de Participare.
14. 20 noiembrie 2009 – Sesiunea de Comunicări Științifice a specializării de Kinetoterapie și Motricitate Specială, Universitatea Babeș-Bolyai Cluj-Napoca, Facultatea de Educație Fizică și Sport, Diplomă de participare.

7.B. Cursuri internaționale:

1. 3-6 iunie 2009 - The XIth Congress of the Federation of European Societies for Surgery of the Hand, Poznan, Certificate of attendance.
2. 5 iunie 2009 – Wrist arthroscopy course, Poznan, Certificate of attendance.

8. Membru în societăți științifice medicale:

1. Societatea Română de Chirurgie a Mâinii

**"IULIU HAȚIEGANU" UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA
FACULTY OF MEDICINE**

END-TO-SIDE NEURORRHAPHY OF PERIPHERAL NERVES

**Scientific Director
Prof. Dr. Alexandru Georgescu**

**Doctoral candidate
Daniel Gligor**

**Cluj-Napoca
2009**

C O N T E N T S

Introduction / 1

Abbreviation index / 3

THEORETICAL PART

Chapter I. Peripheral nerve trauma / 5

Chapter II. Nerve degeneration and regeneration / 9

Chapter III. Factors involved in neuronal regeneration / 17

Chapter IV. Surgical treatment methods for injured peripheral nerves / 28

Chapter V. The concept of end-to-side neurorrhaphy / 36

Chapter VI. Evaluation of nerve regeneration in rats / 40

PERSONAL RESEARCHES

Chapter VII. Background and aim of the study / 42

**Chapter VIII. Reconstruction of the sciatic nerve
by end-to-side neurorrhaphy / 44**

**Chapter IX. Reconstruction of the peroneal nerve
by end-to-side neurorrhaphy / 95**

Chapter X. Clinical applications of experimental research / 141

Chapter XI. General conclusions / 147

References / 149

Key words: end-to-side neurorrhaphy, nerve regeneration, functional recovery, alternative methods for surgical nerve repair, rat peripheral nerve

Motivation of the study

Peripheral nerve lesions have an incidence of 2-3% of all traumas and represent a significant clinical and social problem because patients frequently require several reconstruction operations, whose effect is often non-satisfactory. For a long time, the only method for the reconstruction of peripheral nerves was end-to-end neurorrhaphy; the epineurium was the only anatomical structure of the peripheral nerve used for repair, its suture being possible under the conditions of conventional surgical equipment. In certain cases, direct end-to-end neurorrhaphy is impossible post-traumatically, when there is a

lack of nerve substance or when the proximal stump is inaccessible. A solution for the treatment of these cases is end-to-side neurorrhaphy, which represents a viable alternative to nerve graft, i.e. another method for the treatment of peripheral nerves.

Chapter VII. Background and aim of the study

The study aims to evaluate whether end-to-side neurorrhaphy is viable, capable to generate a satisfactory functional response, transmit electrical stimuli and allow the passage of axons from the lateral surface of the healthy nerve to the distal segment of the sectioned nerve. The study also aims to evidence whether end-to-side neurorrhaphy is a good alternative to direct end-to-end coaptation and nerve graft. Evaluation is performed by functional (clinical), electrophysiological and histomorphometric methods. These evaluation methods represent the full spectrum of methods for the evaluation of a peripheral nerve. The experimental results obtained using these 3 methods, applied to the end-to-side neurorrhaphy technique, will be compared to those obtained using the end-to-end neurorrhaphy technique and the nerve graft technique.

The study includes two stages:

- a. In the first stage of the research, an original experimental method is used, consisting of the end-to-side neurorrhaphy of the rat sciatic nerve, after section and suture. The aim is to determine whether this method can be a viable alternative to end-to-end neurorrhaphy, whether the epineural window influences the regeneration process and if there is a correlation between functional, electromyographic and histomorphometric parameters.
- b. The second stage of the study focuses on the end-to-side suture of the peroneal nerve to the lateral side of the tibial nerve, a technique with clinical applicability. The aim is to evidence whether end-to-side neurorrhaphy can be compared to another alternative method for the reconstruction of peripheral nerves, such as nerve graft, in addition to the comparison to conventional end-to-end neurorrhaphy. Nerve graft is used in similar situations to the end-to-side neurorrhaphy technique, i.e. in the case of nerve substance defects. This research also aims to evaluate potential regeneration following end-to-side neurorrhaphy, its quality and the possible injury of the “donor” nerve. Results are quantified by the same functional, electrophysiological and histomorphometric evaluation methods.

Chapter VIII. Reconstruction of the sciatic nerve by end-to-side neurorrhaphy

The experiment included 75 rats equally distributed in three groups of 25 rats each. In all cases, after the exposure of the sciatic nerve, this was sectioned at about 1.2 cm proximal to its trifurcation. In the first two groups, repair was performed by end-to-side neurorrhaphy, without/with an epineural window, respectively, and in the third group, which was the control group, conventional end-to-end neurorrhaphy was performed.

Group A:

The sciatic nerve was sectioned and repaired by microsutures, with 10-0 prolene, under operative microscope, through end-to-side neurorrhaphy, using the following procedure: the distal end of the sectioned nerve was sutured to the lateral side of the proximal stump, without an epineural window, 0.3 cm from the previously ligatured distal end. Four stitches were used.

Group B:

The sciatic nerve was sectioned and repaired by microsutures, with 10-0 prolene, under operative microscope, through end-to-side neurorrhaphy, using the following procedure: the distal end of the sectioned nerve was sutured to the lateral side of the proximal stump, with an epineural window, 0.3 cm from the previously ligatured distal end. Four stitches were used.

Group C (control group):

The sciatic nerve was sectioned and repaired by microsutures, with 10-0 prolene, using an end-to-end epiperineural suture, with six stitches.

The rats were monitored for 16 weeks postoperatively, during which the sciatic functional index (SFI) was determined at regular time intervals of: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 weeks, for clinical or functional evaluation. In this period, the possible complications, secondary to autotomy, were also recorded. At 16 weeks postoperatively, the animals were re-anesthetized, with the exposure of the sciatic nerve and the gastrocnemius muscle, both in the operated posterior limb and the healthy posterior limb, for the electromyographic study. The latency and amplitude of the compound muscle action potential were determined both in the operated posterior limb and the normal posterior limb. According to the protocol, the animals were sacrificed by increasing the anesthetic dose for the histomorphometric study, which evaluated the number of fibers/mm², the mean diameter of fibers, the thickness of the myelin sheath and the macroscopic nerve changes at the level of the suture.

The description and the statistical analysis of data used Microsoft Excel and SPSS 13.0 software. For the comparison of quantitative data between the studied paired samples, the Student t test was used. For comparisons between the three studied groups, an ANOVA variance analysis was performed, followed by the application of a post-hoc test, with the Bonferroni correction. For the investigation of the possible correlations between quantitatively different variables, the Pearson *correlation coefficient* was used. In all the above mentioned situations, the significance threshold was considered $\alpha=0.05$.

VIII. Results

VIII.1. Examination of the general state of animals

Before being sacrificed, the animals were weighed, and their weight was compared to that before surgery. The animals had a 3.5% lower weight after the first week and a 9% lower weight in week 3 compared to weight before surgery. Subsequently, the weight curve of the animals improved so that all animals reached normal weight.

The complications that appeared in our study were flexion contracture, self-mutilation lesions and decubitus eschars. In our study, these complications affected 52% of group A, 48% of group B, and 44% of group C. The animals in which these complications occurred were excluded from the study, being subsequently sacrificed by the administration of a lethal dose of anesthetic.

VIII.2. Functional evaluation by the analysis of the walking test determining the foot prints

Clinical (functional) evaluation, by the analysis of walking patterns, evidenced no significant differences between the three groups, and for the comparison of groups, an

ANOVA variation analysis was performed, followed by the application of a post-hoc test, with the Bonferroni correction ($p=1.000$).

VIII.3 Electrophysiological evaluation by the determination of muscle motor response amplitude and latency

The best results of electromyographic evaluation in terms of both the compound muscle action potential amplitude and latency were found in group C, with the end-to-end suture of the sciatic nerve.

According to the ANOVA statistical analysis, followed by the application of a post-hoc test with the Bonferroni correction for the comparisons between the three studied groups, a statistically significant difference between group C compared to groups A and B was evidenced both regarding the compound muscle action potential amplitude and latency ($p=0.001$). However, there was no statistically significant difference between groups A and B regarding the compound muscle action potential amplitude and latency ($p=1.000$). This shows that the epineural window did not significantly influence the regeneration process, even if results were better in the group with an epineural window compared to that without an epineural window.

VIII.4. Histomorphometric evaluation

The best results of histomorphometric evaluation regarding the mean number of fibers/ mm^2 , the diameter of fibers and the thickness of the myelin sheath were found in group C, with the end-to-end suture of the sciatic nerve. The poorest results were evidenced in group A, with an end-to-side suture without an epineural window. The degree of fibrosis assessed macroscopically was the highest in group B and the lowest in group C. The ANOVA test, followed by multiple Bonferroni comparisons for the performance of comparisons between the three groups evidenced significant differences between group C compared to groups A and B. No statistically significant difference was found between groups A and B.

VIII.5. Determination of correlations between the methods

For the determination of correlations between functional, electrophysiological and histomorphometric parameters, group B was studied, which was the group with the end-to-side neurotomy with an epineural window, because in our clinic, when this type of neurotomy is indicated, an epineural window is always performed at the level of the “donor” nerve.

A strong morphometric correlation was evidenced at the level of the distal segment between the number of fibers, their diameter and the thickness of the myelin sheath ($r=0.842$, $r=0.839$, $r=0.852$). The greater the number of fibers, the thinner and less myelinated they were. The degree of fibrosis assessed macroscopically was not correlated with any other determination. There was no correlation between the sciatic functional index (SFI), electromyographic determinations (CMAP amplitude and latency) and histomorphometric determinations (number of fibers, diameter of fibers, thickness of the myelin sheath and fibrosis), determinations performed at the end of the follow-up period.

VIII. Conclusions

12. End-to-end neurorrhaphy remains the treatment of election when both stumps of the nerve are valid.
13. Clinical evaluation evidences no significant differences between the groups with end-to-side neurorrhaphy with/without an epineural window and the group with end-to-end neurorrhaphy.
14. Functional recovery after the end-to-side neurorrhaphy of the sciatic nerve is non-satisfactory, and SFI values are normalized after 8 weeks.
15. Electromyographic evaluation evidences significant differences in the compound muscle action potential amplitude and latency between the group with end-to-end neurorrhaphy compared to the groups with end-to-side neurorrhaphy.
16. There are significant differences between the group with end-to-end neurorrhaphy and the groups with end-to-side neurorrhaphy regarding the number of fibers/mm², the diameter of fibers and the thickness of the myelin sheath.
17. The results of electromyographic determinations (CMAP amplitude and latency) and histomorphometric determinations (number of fibers/mm², diameter of fibers and thickness of the myelin sheath) are better in the group with end-to-side neurorrhaphy with an epineural window compared to the group without an epineural window, but this difference is not noteworthy.
18. The degree of fibrosis assessed macroscopically at the level of the suture is the highest in the group with end-to-side neurorrhaphy with an epineural window, but is not correlated with the other morphological determinations.
19. Compound muscle action potential amplitude and latency in the operated limb in the three groups are lower than in the non-operated limb.
20. The number of fibers/mm² is greater in the operated limb than in the non-operated limb, but these have a smaller diameter and myelin sheath thickness.
21. No significant correlation is evidenced between clinical, electrophysiological and histomorphometric evaluation methods, which show various aspects of regeneration and should be considered separately by therapeutic studies.
22. There is a close histomorphometric correlation between the number of fibers/mm², their diameter and myelin sheath thickness.

Chapter IX. Reconstruction of the peroneal nerve by end-to-side neurorrhaphy

The experimental model, by which the end-to-side neurorrhaphy technique was evaluated was also performed in rats, considering the histological similarity of their nerve tissues to human nerve tissues. The study included 45 male Wistar rats, with a weight of 220-240 g. The animals were assigned to 3 equal groups as follows:

Group A: end-to-side neurorrhaphy of the peroneal nerve to the lateral side of the tibial nerve, with an epineural window

Group B: peroneal nerve graft

Group C: end-to-end epiperineural neurorrhaphy of the peroneal nerve.

The rats were monitored for 24 weeks postoperatively, during which the *sciatic functional index (SFI)*, the *peroneal functional index (PFI)* and the *tibial functional index (TFI)* were measured at regular time intervals for 24 weeks, for clinical evaluation. In this period, the possible complications, secondary to autotomy, were also recorded. At

24 weeks postoperatively, the animals were re-anesthetized, with the exposure of the sciatic nerve and its trifurcation in the peroneal, tibial and sural nerves both in the operated posterior limb and the healthy limb, for the performance of the electroneurographic study. Nerve action potential amplitude and latency were determined both in the operated posterior limb and the normal posterior limb by direct nerve stimulation. According to the protocol, the animals were sacrificed by increasing the anesthetic dose, for the performance of the histomorphometric study, which evaluated the number of fibers/mm² and the diameter of fibers. Myelin sheath thickness was no longer determined because the previous study performed on the sciatic nerve evidenced a constant correlation between the fiber diameter and myelin sheath thickness.

IX. Results

In the current study, none of the complications that occurred in experimental study I suggesting the regeneration of the sciatic nerve (flexion contracture, self-mutilation lesions, decubitus eschars) was present. The weight curve did not significantly change, with a mean 1.5% decrease in the first postoperative week in the three groups, and a subsequent improvement in the weight curve of the animals.

IX.1. Functional evaluation by the analysis of the walking test determining the footprints.

Evaluation of the peroneal nerve function.

Statistical analysis shows the stabilization of the PFI value at 8 weeks postoperatively (ANOVA test). At the end of the observation period (24 weeks postoperatively), no statistically significant difference was found between individual values of groups A and B, but the difference between group C and groups A and B was statistically significant ($p=0.001$) (ANOVA test, post-hoc test with multiple Bonferroni comparisons).

Evaluation of the tibial nerve function

The statistical analysis of data obtained in the experiment shows the stabilization of TFI values at 8 weeks postoperatively (ANOVA test). At the end of the follow-up period (24 weeks postoperatively), there were no statistically significant differences between the three groups (ANOVA test, post-hoc test with multiple Bonferroni comparisons).

Evaluation of the sciatic nerve function

Statistical analysis shows the stabilization of the SFI values at 8 weeks postoperatively (ANOVA test). At the end of the follow-up period (24 weeks postoperatively), there were no statistically significant differences between the three groups (ANOVA test, post-hoc test with multiple Bonferroni comparisons). The best results were found in the group with end-to-end neurorrhaphy, followed by the groups with nerve graft and end-to-side neurorrhaphy.

IX.2. Electroneurophysiological evaluation

Examination of the peroneal nerve

The statistical analysis of the values obtained after the direct stimulation of peroneal nerves demonstrates that there were no statistically significant differences between the values of peroneal nerve latency and amplitude in the operated (right) side compared to the non-operated (left) side (Student t test). Between the three groups, there were statistically significant differences in the nerve potential amplitude, between groups A and C, B and C, respectively, but no statistically significant differences between groups A, B and C regarding latency.

Examination of the tibial nerve

A comparison between the amplitude and latency values in the operated tibial nerve and in the non-operated contralateral posterior limb shows a statistically significant difference ($p=0.001$) only in the amplitude of group A, with end-to-side neurorrhaphy. This indicates a sign of axonal deterioration of the donor nerve after end-to-side neurorrhaphy. In the other groups, no statistically significant differences were found.

Using as a statistical test the ANOVA variation analysis and the post-hoc test with multiple Bonferroni comparisons, significant differences in the tibial nerve action potential amplitude were evidenced between group A and groups B and C, respectively. There were no significant differences in latency between the three groups.

IX.3. Histomorphometric evaluation

Examination of the peroneal nerve

In the morphometric study, the evaluation of the peroneal nerve consisted of the determination of the number of fibers and their diameter in the operated limb compared to the non-operated limb in the three groups.

The histological evaluation of the operated peroneal nerve evidenced a significantly smaller mean fiber diameter compared to the non-operated side in the three groups. The number of axons significantly differed between the operated and the non-operated side (Student t test).

No significant difference in the parameters of groups A and B was found ($p=0.058$). However, there was a statistically significant difference between group C compared to groups A and B regarding the number of fibers and their diameter ($p=0.001$).

Evaluation of the tibial nerve

A comparison between the values of the number of fibers/ mm^2 and their diameter in the operated tibial nerve and in the non-operated contralateral posterior limb using the Student t test showed no statistically significant difference between the three groups.

The ANOVA test followed by the post-hoc test with the Bonferroni correction evidenced no significant differences between the three groups regarding the number of axons and the axon diameter of the tibial nerve.

IX. Conclusions

8. The end-to-side neurorrhaphy of the peroneal nerve to the lateral side of the tibial nerve is functional, capable to transmit electrical stimuli and allow the passage of axons from the lateral side of the healthy nerve to the distal segment of the sectioned nerve.
9. The first therapeutic choice for a sectioned peripheral nerve remains direct end-to-end coaptation.
10. The functional recovery of the peroneal nerve after end-to-side neurorrhaphy is good, and functional indices are stabilized at 8 weeks.
11. The regeneration of the peroneal nerve after end-to-side neurorrhaphy with an epineural window is the same as in the case of free nerve graft reconstruction, regarding functional, electroneurographic and histomorphometric parameters.
12. The peroneal nerve after reconstruction by end-to-side neurorrhaphy and free graft has a smaller diameter and a greater number of fibers/mm² compared to the non-operated nerve.
13. The potentials of the “donor” tibial nerve have a low amplitude in the group with end-to-side neurorrhaphy, which can indicate a sign of axonal deterioration.
14. No sign of functional or histomorphometric deterioration of the “donor” nerve is found.

Chapter X. Clinical applications of the experimental research

Even if nerve reconstruction by end-to-side neurorrhaphy is rather uncommon in clinical practice, the first alternative to end-to-end neurorrhaphy being nerve graft, we indicate end-to-side neurorrhaphy for the following clinical situations: lack of nerve substance or absent proximal nerve stump (following traumas or tumor excisions); lack of regeneration after repair or reconstruction using other traditional methods; partial recovery of the sensory function after nerve repair but absence of motor function, irreversible changes caused by a long regeneration process that results in the absence of motor muscle function, treatment of the lesion by avulsion of the nerve root at spinal cord level, difficulties in the diagnosis and treatment of several injured nerves.

End-to-side neurorrhaphy is an uncomplicated surgical procedure that can be performed in a short time period, because it does not require the harvesting of other tissues in order to replace the nerve defect.

Even if the monitoring of patients in the postoperative period is difficult and even if results are not always obtained after end-to-side neurorrhaphy, it may be concluded that end-to-side neurorrhaphy for nerve regeneration is preferable to no action, because end-to-side neurorrhaphy has a solid experimental basis that can be the foundation of clinical applications. In many situations, end-to-side neurorrhaphy can be a salvage solution.

Chapter XI. General conclusions

11. The first therapeutic choice in the case of a sectioned peripheral nerve remains direct end-to-end coaptation.
12. When the proximal nerve stump is absent, end-to-side neurorrhaphy is a real option, only when it is supported by an active nerve segment.
13. The regeneration of the peroneal nerve after end-to-side neurorrhaphy with an epineural window is the same as in the case of free nerve graft reconstruction, in terms of functional, electroneurographic and histomorphometric parameters.
14. After reconstruction by end-to-side neurorrhaphy, the sciatic and peroneal nerves have a smaller diameter and a higher number of fibers/mm² compared to the non-operated nerve.
15. Functional recovery is better if the end-to-side neurorrhaphy is performed in smaller caliber nerves (peroneal nerve vs. sciatic nerve).
16. The potentials of the “donor” nerve have a low amplitude in the group with end-to-side neurorrhaphy, which can be a sign of axonal deterioration.
17. No sign of functional or histomorphometric deterioration of the “donor” nerve is found.
18. The epineural window does not significantly influence the process of regeneration of the nerve reconstructed by end-to-side neurorrhaphy, even if results are better in the group with an epineural window.
19. No significant correlation is found between clinical, electrophysiological and histomorphometric evaluation methods, which show different aspects of regeneration and should be considered separately by therapeutic studies.
20. End-to-side neurorrhaphy can be a salvage solution for many patients, which can be clinically applied in well selected cases or when the other reconstruction methods have failed.

CURRICULUM VITAE

6. PERSONAL DATA:

- a. **Last name, first name:** GLIGOR DANIEL
- b. **Date of birth:** 2.02.1981
- c. **Address:** Cluj-Napoca, Str. Albac no. 12, ap. 24
- d. **Marital status:** married

7. Middle and high school STUDIES:

- a. Middle school (1991-1995) : “George Coşbuc” National College, German section;
- b. High school (1995-1999) : “George Coşbuc” National College, German section;

8. UNIVERSITY AND POSTGRADUATE STUDIES:

- a. Faculty of General Medicine, UMPH Cluj-Napoca (1999-2005)
- b. Medical doctor diploma (graduation score: 9.97)
- c. Doctorand at UMPH Cluj-Napoca starting with 1st November 2005, attendance studies
- d. Resident in plastic surgery – reconstructive microsurgery, since 01.01.2006

9. **Foreign languages:** -very good knowledge of German, Deutsches Sprachdiplom, Bonn, 21.04.1999

-good knowledge of English

10. LIST OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS

5.A. Articles

10. **Gligor D.** - *Stenoza carotidiană-evaluare Doppler și risc vascular*. Lucrare de Diploma. UMF, 2005.
11. Elena Zamora, Elena Gligor, Mariana Marolicaru, Doina Zamora, **Gligor D.** - *Sincopa și moartea subită potențială la sportivi*. Al II-lea Congres Internațional de Educație Fizică Cluj-Napoca, 2004. Ed.Risoprint. Vol. Lucrări; 275-282.
12. Elena Gligor, Elena Zamora, Doina Zamora, Stoicescu M. L., **Gligor D.**, Tegla. C. - *Investigația funcțională a sportivului de performanță în scopul prevenirii morții subite cardiace*. Al II-lea Congres Internațional de Educație Fizică Cluj-Napoca, 2004. Ed.Risoprint Vol. Lucrări; 268-274.
13. Gligor Elena, Ossian Victoria, Bodisz G., **Gligor D.** - *Celulele endoteliale circulante, markeri ai leziunii vasculare în sindroamele coronariene acute*. Rev. Romana de Cardiol., 2004, XIX, Supl. A:46-50.
14. Banius P. Letitia, Sido G. F., Toma Mirela, Briciu M., **Gligor D.** - *Variante de bifurcație ale arterei carotide comune*. Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery. 2001; 3 (1):37-38.

15. Elena Gligor, Victoria Ossian, Alexandrina Vultur, Natalia Giurgiu, Predescu D., Maria Ilea, Maria Beudean, Bogdan E., **Gligor D.**, Zdrenghea D. - *Evaluarea noninvazivă a distensibilității arteriale la tinerii cu DZID*. Universitatea Tehnică, Cluj-Napoca, Buletin Informativ 2/2000, Inginerie și fizică medicală, 105-112.
16. Elena Gligor, Liliana Gheorghiu, Cristina Vlad, Bogdan E., Pestean T., **Gligor D.**- *Endogenous markers of prognosis in unstable angina*. Timișoara Medical Journal. 2007, 57(3):16-18.
17. **Gligor D.**, Georgescu A - *Neuroraafia termino-laterală*. Palestrica Mileniului III. 2008, 3(33):185-188.
18. **Gligor D.**, Georgescu A, Olariu R, Toader S, Georgiu Carmen, Boroș Rodica, Crișan Doinița, Colosi H - *Evaluare funcțională experimentală a regenerării nervului periferic după neuroraafia termino-laterală*. Palestrica Mileniului III 2008, 4(34):301-305.

5.B. Abstracts

10. Elena Gligor, Victoria Ossian, Bogdan E., Natalia Giurgea, **Gligor D.**, Zdrenghea D. - *Efectul simvastatinului asociat cu alcool pe lipide serice și pe fibrinogen*. A XII-a Conferința Natională de Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară : Boala aterosclerotică de la profilaxie la recuperare. Poiana Brasov, 28-31 mai 2003. vol. de rezumate, 11.
11. **Gligor D.**, Popa Adela, Todea R. - *Efortul izometric- factor de evaluare a performanței ventriculare*. Sesiunea de Comunicări științifice studențești, Medicalis, UMF Cluj-Napoca, 2001, vol. de rezumate, 17-18.
12. Tegla Cosmin, **Gligor D.**, Todea R. - *Nivele de bifurcație ale arterei carotide comune*. Sesiunea de Comunicări științifice Studențești, Medicalis, UMF Cluj-Napoca, 2001, vol. de rezumate, 18.
13. Popa Adela, **Gligor D.**, Todea R. - *Evaluarea reactivității vasculare la tinerii obezi și diabetici*. Sesiunea de Comunicări științifice Studențești, Medicalis, UMF Cluj-Napoca, 2001, vol. de rezumate, p.22.
14. Elena Gligor, Victoria Ossian, Alexandrina Vultur, Natalia Giurgea, Predescu D., Maria Ilea, Maria Beudean, Bogdan E., **Gligor D.**, Zdrenghea D.- *Evaluarea noninvazivă a distensibilității arteriale la tinerii cu DZID*. A X-a Conferință Natională de Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară : Profilaxia și recuperarea cardiovasculară a pacienților vârstnici, vol. de rezumate, Timișoara, 2001, p.27 (Nr. lucrare :29).
15. Baniias-Palaghiță L., **Gligor D.** - *Artera Carotidă internă-Vizualizare și morfologie sonografică în detectarea tulburărilor vasculare cerebrale*. Sesiune științifică a Univ. de Medicina și Farmacie –Iuliu Hatieganu, 2001. vol. de rezumate, p. 198-199.
16. **Gligor D.**, Georgescu A., Olariu R., Crișan D., Boroș R., Georgiu C., Toader S. An alternative of termino-lateral neurorrhaphy in rat – morphometric and electromyographic evaluation and correlation. XIVth Congress of the Federation of European Societies for Surgery of the Hand. Poznan 2008.

17. Zamora E, Gligor E., **Gligor D.**, Konya I. – Deep vein Thrombosis: Incidence, predisposing factors, kinesitherapy. Sesiunea de comunicări științifice a specializării de „Kinetoterapie și motricitate specială” Universitatea Babeș-Bolyai Cluj-Napoca 2009.
18. Gligor E., Zamora E., Ciocoi-Pop D.R., **Gligor D.** – Deep Vein Thrombosis: Physiopathology and prevention of pulmonary embolism. Sesiunea de comunicări științifice a specializării de „Kinetoterapie și motricitate specială” Universitatea Babeș-Bolyai Cluj-Napoca 2009.

5.C. Books:

3. Capitolul sistemul nervos (Letiția Palaghiță Baniias, **Gligor D.**) în Fiziologie - Noțiuni fundamentale pentru ingineri. Autori: Elena Gligor, Radu Ciupa, Marius Roman. Ed. Casa Cartii de Stiinta Cluj-Napoca, 2001.
4. Gligor E., Zamora Z., Ciocoi-Pop R., **Gligor D.** - Recuperarea pacientilor cu patologie respiratorie (fiziopatologie, evaluare funcțională, kinetoterapie, program de recuperare). Ed. Risoprint, Cluj-Napoca, 2007.

6.AWARDS :

- **Diploma** for special professional results obtained in the academic year 2000/2001, on the occasion of the Days of UMPH, 6-7 December 2001.
- **Third prize/4th year of study, 2001-2002, for special results obtained in professional training as a future doctor.**
- **First prize/2nd year of study, 2-5 December 2003, for special results in professional training.**
- **Third prize/5th year of study, 6-10 December 2004, for special results in professional training.**
- **Diploma of participation** in the Student Scientific Communication Session of UMPH Cluj-Napoca, 6-7 December 2001.
- **Diploma of participation** in the Scientific Communication Session for Students and Young Doctors – Medicalis, UMPH Cluj-Napoca, 28 April 2002.
- Student Scientific Communication Session “Medicalis”, **Third prize, 30.03.2001**, UMPH Cluj-Napoca, for the scientific paper: **Isometric exercise – a factor for the evaluation of ventricular performance**, authors D. Gligor, Popa Adela, Todea R.
- Student Scientific Communication Session “Medicalis”, **Mention prize, 30.03.2001**, UMPH Cluj-Napoca, for the scientific paper: **Common carotid artery bifurcation levels**, authors Tegla C., Gligor D., Todea R.
- FESSH Poznan 2009 Award for the best poster presentation: **An alternative in termino-lateral neurorrhaphy – electromyographic and histomorphometric evaluation**

7. Postgraduate courses:

7.A. National courses:

15. 7 December 2005 – Aspects in the treatment of pediatric fractures, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca. Department of Pediatric Surgery and Orthopedics, Certificate of attendance.
16. 28 June 2006 - Current issues in angiotensin converting enzyme inhibitor treatment, Cluj-Napoca, Certificate of attendance.
17. 22-24 September 2006 – Second International Course of Hand Surgery and Postoperative Recovery, Cluj-Napoca, Certificate of attendance.
18. 24 November 2006 – Chronic tobacco use – past, present and future, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Department of Pneumology, Certificate of attendance.
19. 26 February-7 March 2007 – Basic Practical Course in Microsurgery, Cluj-Napoca, Certificate of attendance.
20. 27-29 April 2007 – Free flaps dissection course, Cluj-Napoca, Certificate of attendance.
21. 20-22 September 2007 – Third International Course of Hand Surgery and Hand Therapy, Cluj-Napoca, Certificate of attendance.
22. 27-29 September 2009 – International Conference Advancements of Medicine and Health Care through Technology, Cluj-Napoca, Certificate of attendance.
23. 25-27 October 2007 – Annual Conference of the Romanian Association of Plastic Surgeons, Sinaia, Certificate of attendance.
24. 19 October 2007 – Treatments used for facial regeneration, Sinaia, Certificate of attendance.
25. 4-6 October 2008 – Fourth International Course of Hand Surgery and Postoperative Recovery, Cluj-Napoca, Certificate of attendance.
26. 8-10 October 2008 - The VIIIth National Congress of The Romanian Society for Reconstructive Microsurgery and The VIIth National Congress of The Romanian Society for Hand Surgery, Sovata, Certificate of attendance.
27. 27 March 2009 – Pain – a constant challenge to the clinician, Cluj-Napoca, Certificate of attendance.
28. 20 November 2009 – Scientific Communication Session of Kinesitherapy and Special Motricity, “Babeș-Bolyai” University Cluj-Napoca, Faculty of Physical Education and Sport, Diploma of attendance.

7.B. International courses:

3. 3-6 June 2009 - The XIth Congress of the Federation of European Societies for Surgery of the Hand, Poznan, Certificate of attendance.
4. 5 June 2009 – Wrist arthroscopy course, Poznan, Certificate of attendance.

8. Member of scientific medical societies:

1. Romanian Society of Hand Surgery

