

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

*Rolul factorului de creștere neuronal în regenerarea  
nervoasă după secțiuni  
ale nervilor periferici*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător științific:**

**PROF. EMERIT DR. IOAN LASCĂR**

**Doctorand:**

**OANA-CRISTINA SCIBOZ (n. GROBNICU)**

**BUCUREȘTI**

**2022**

## CUPRINS

<b>Introducere</b> .....	9
<b>I Partea generală</b> .....	13
1. Baze anatomice ale nervilor periferici.....	14
1.1. Notiuni de embriologie .....	14
1.2. Morfologia nervilor periferici.....	15
1.3. Elemente histologice.....	22
1.4. Elemente de fiziologie.....	24
2. Clasificarea leziunilor nervilor periferici.....	27
2.1. Degenerarea și regenerarea nervilor periferici.....	32
2.1.1. Degenerarea nervilor periferici lezați.....	32
2.1.2. Regenerarea nervilor periferici lezați.....	34
2.2. Factori celulari ce influențează regenerarea nervoasă.....	35
2.3 Factorul de creștere neuronal în regenerarea nervoasă periferică.....	37
2.3.1. Noțiuni de bază al factorului de creștere neuronal.....	37
2.3.2 Importanța factorului de creștere neuronal în cascada regenerării nervoase și aplicabilitatea lui în studii.....	39
2.3.3 Analiza literaturii de specialitate NGF.....	45
3. Repararea nervilor periferici.....	49
3.1. Istoric.....	49
3.2. Tehnici actuale de reparare.....	50
<b>II Partea specială</b> .....	56
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	57
5. Metodologia generală a cercetării.....	62
6. Studiu experimental.....	66
6.1. Bazele studiilor experimentale pe animale de laborator- Istoric.....	66
6.2. Animalele de laborator – generalități.....	68
6.3 Anatomia șobolanul Wistar – generalități.....	69
7. Materialele studiului.....	74
7.1. Animalele de laborator: Anatomie, tip.....	74

7.2. Biobaza de depozitare.....	75
7.3. Depozitarea animalelor și mediul.....	75
7.4. Nutriția și hidratarea.....	76
7.5. Materialele utilizate pentru îngrijirea și curățenia animalelor.....	77
7.6. Sala de operație.....	79
7.7. Materiale utilizate în sala de operație.....	79
8. Metodele studiului.....	82
8.1. Anestezia.....	82
8.2. Pregătirea peroperatorie a câmpului operator.....	85
8.3. Descrierea primei intervenții chirurgicale.....	86
8.3.1. Incizia.....	86
8.3.2. Disecția.....	87
8.3.3. Pregătirea nervului și secțiunea acestuia.....	88
8.3.4. Neurorafia.....	90
8.3.5. Introducerea substanțelor.....	91
8.3.6. Hemostaza și lavajul.....	92
8.3.7. Sutura tegumentară.....	93
8.4. Perioada post operatorie.....	94
8.5 Complicatii post operatorii.....	95
9. Evaluarea obiectivă a regenerării nervoase.....	98
9.1. Evaluarea sensibilității nervoase.....	98
9.2. Evaluarea regenerării motorii.....	101
9.2.1. Amprenta de mers.....	101
9.2.2. Electromiograma.....	104
9.2.3. Măsurarea circumferinței coapsei.....	106
10. Descrierea celei de-a doua operații .....	108
10.1. Anestezia.....	108
10.2. Pregătirea materialelor și a câmpului operator.....	108
10.3. Incizia.....	108
10.4. Disecția planurilor.....	108
10.5. Secțiunea neurorafiei.....	110
10.6. Eutanasia.....	111
11. Studiul histopatologic.....	113
<b>Rezultate.....</b>	<b>116</b>

12. Analiza statistică.....	116
13. Rezultatele analiza histoptologică.....	136
<b>Concluzii finale și contribuții personale.....</b>	<b>153</b>
Concluzii finale.....	153
Contributii personale.....	155
Limitele lucrării.....	157
<b>Bibliografie .....</b>	<b>159</b>
<b>Anexe.....</b>	<b>178</b>

## **IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE**

Atât în chirurgia plastică, cât și în alte specialități, chirurgii se confruntă frecvent cu leziuni ale nervilor periferici, fie că acestea sunt reprezentate de urgențe sau de pacienți cronici.

Când vorbim despre urgențe, cel mai frecvent se ia contact la camera de gardă cu leziuni prin secțiuni, complete sau incomplete.

Leziunile nervoase nediagnosticsate după o plagă sunt destul de frecvente (Grobnicu O, 2018). Consecințele, cum ar fi deficitul senzorial, nevromul și sindromul dureros regional complex de tip I, pot fi severe. (Wojtkiewicz DM, 2015).

În prezența unei plăgi de exemplu la nivelul palmei, au fost propuse mai multe metode de evaluare a sensibilității cutanate și de căutare a deficitelor senzoriale. Deși este utilizat cel mai des, testul la compresa are mai puțin de 100% sensibilitate și specificitate. Unii autori au arătat recent că sensibilitatea și specificitatea altor teste obișnuite nu ating nici 100% (testul Weber static, testul Weber dinamic, testul monofilamentului Semmes-Weinstein). Majoritatea autorilor încă mai cred că orice plagă la nivelul mâinii în vecinătatea unei structuri nervoase trebuie explorată chirurgical. (Grobnicu O, 2018).

În cazul explorării chirurgicale și evidențierii unei secțiuni complete, fără defect, ale unui nerv periferic, cazul cel mai frecvent întâlnit, se abordează tehnicile microchirurgicale de sutură nervoasă. De-a lungul anilor, aceste tehnici s-au rafinat, iar în momentul actual un chirurg plastician, cu experiență în tehnici microchirurgicale realizează o neurorafie perfectă din punct de vedere tehnic. Cu toate acestea, rezultatele pe termen lung, nu sunt mereu satisfăcătoare din punct de vedere funcțional. (Grinsell D, 2014)

În momentul actual, numeroase studii, cercetează pentru a îmbunătăți răspunsul funcțional după leziune nervoase periferice, îmbunătățind de asemenea calitatea vieții pacienților.

Fiind atrasă de ramura microchirurgicală a chirurgiei plastice, am urmat un curs universitar în Strasbourg (Franța) pentru a-mi rafina tehnicile microchirurgicale. În urma acestui curs pe o durată de 1 an școlar, am obținut diploma universitară de microchirurgie din Strasbourg (Anexa 1). Această oportunitate mi-a deschis și mai mult nevoia de a cerceta în cadrul microchirurgiei.

În paralel, am studiat literatura de specialitate, pentru a evidenția noile cercetări actuale în privirea ameliorării funcționalității nervoase periferice și am observat că nu există o practică, sau un consens internațional, al unui protocol adjuvant al suturii nervoase pentru regenerare și un protocol de recuperare bine stabilit, uniformizat în lume.

De aceea, studiind literatura am realizat că, numeroase centre la nivel internațional au încercat să găsească o modalitate de a îmbunătăți regenerarea nervoasă prin mai multe metode. Cercetările actuale se bazează pe introducerea unor molecule fie în momentul neurorafiei, fie la distanță, fie în mod continuu pe o anumită perioadă. Numeroase molecule au fost studiate, factorul de creștere neuronal fiind unul dintre aceștia, care s-a studiat ca fiind un factor de regenerare, fiind introdus la nivelul suturii nervoase, la nivel subcutanat sau intra-muscular. (Sciboz OC, 2021).

Originalitatea acestui studiu este reprezentată de modul de introducere al acestei substanțe la nivel epi-perineural, la finalul suturii microchirurgicale.

## **METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII**

Urmând principiile de evaluare a literaturii de specialitate, a rafinării principiilor de microchirurgie și a studiului pe animale de laborator, am realizat un studiu experimental de cercetare care a urmărit compararea a 2 loturi de leziuni nervi sciatici la șobolan, introducând o substanță diferită la nivel epi-perineural.

Cele 2 loturi au fost distribuite în modul următor:

1. Secțiunea nervoasă (sciatic drept) completă, sutură microchirurgicală, introducerea de NaCl 0.9%
2. Secțiune nerovasa (sciatic drept) completă, sutură microchirurgicală, introducerea de  $\beta$ -NGF

La finalul studiului, 10 nervi sciatic stângi, fără leziuni nervoase, a fost trimis pentru studiu histopatologic pentru a avea structura unui nerv fără leziuni, ca model.

Pentru a fi acceptat, proiectul de cercetare a îndeplinit numeroase criterii pentru ca acesta să fie desfășurat în conformitatea cu legislația actuală a cercetării științifice. Toți pașii pentru obținerea autorizațiilor studiului de cercetare au fost îndepliniți. Toate procedurile practice pe animale de laborator au fost în acord cu declarația de la Helsinki din 1975, revizuită în 2008.

Pentru elaborarea unui studiu de cercetare, în vivo, sunt necesare numeroase criterii de etică medicală și al siguranței animalelor de laborator.

Aprobarea studiului într-o primă etapă s-a realizat de către Comisia de Etică, care evaluează științific proiectul. Următorul pas a fost întocmirea dosarului pentru autorizarea studiului de către Direcția Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor (DSVSA), aviz care a fost favorabil.

Spațiul de realizarea a studiului a fost acordat în cadrul Biobazei de cercetare a Spitalului Clinic de Urgențe Floreasca București.

Descierea obiectivelor proiectului este marcată de potențialele beneficii aduse de către proiect și anume faptul că rezultatele pozitive ale acestui studiu ar putea ameliora sensibilitatea nervoasă periferică și funcția motorie, sechele importante în leziunile nervoase.

Specia de animale de laborator utilizată, șobolanii Wistar, o tulpină de șobolani albinoși din specia *Rattus norvegicus*, a fost aleasă deoarece această tulpină a fost creată special pentru studii pe animale de laborator, animale ușor de manipulat, blânde, cu similitudini fiziologice și anatomice asemănătoare cu specia umană, știind că 99% din ADN acestui tip de șobolan similar celui uman. (Krinke GJ, 2000).

Numărul de animale acceptat a fost redus la numărul minim necesar pentru a avea rezultate valabile pozitive cu semnificație statistică, în conformitatea cu regulile eticii (3R: Reducere, Rafinare, Înlocuire-Replace) (Kirk RGW, 2018).

## **Sinteza capitolelor**

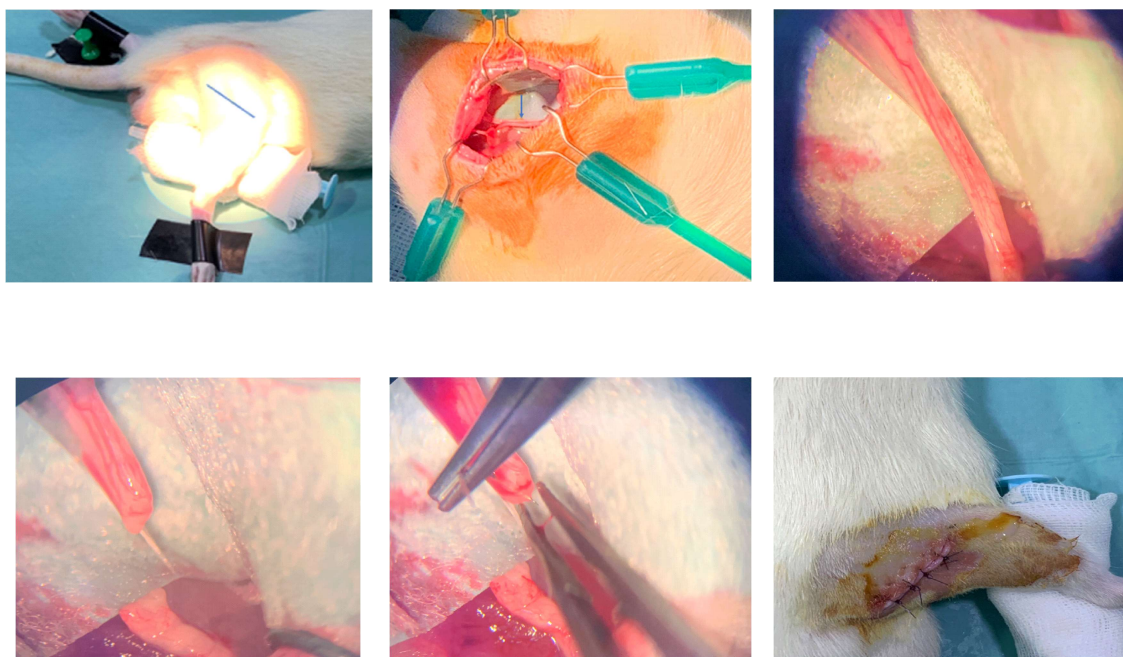
Studiul experimental a debutat cu anestezia animalelor de laborator. În pregătirea anesteziei, pași au fost ghidați de către protocoalele descrise în cartea „Laboratory Animal Anaesthesia – Paul Flecknell”. (Flecknell PA, 1993).

Modul de administrare ales în acest studiu a fost cel intraperitoneal, datorită facilității de efectuare și datorită efectului așteptat analgezic, de relaxare musculară și de suprimare a reflexelor viscerale.

Pentru acest studiu am folosit anestezia clasică intraperitoneală propusă de ghidurile europene pentru șobolanii de laborator Wistar, ce include un amestec de Ketamină 50 mg/ml și Xilazina 2%. Prepararea soluției injectabile s-a realizat introducând 1 ml Ketamină la 0,15

ml Xilazina completată cu ser fiziologic până la 2,5 ml soluție. (Anaesthesia for Minor Procedures. Research animal training. 2020; Smith AC, 1994).

După ce șobolanul a fost anesteziat, se practica pregătirea câmpului operator și mai apoi incizia și disecția planurilor la nivelul coapsei drepte, incizie centrata pe punctul de proiecție a nervului sciatic drept. După evidențierea nervului sciatic drept, se practica secțiunea transversală a nervului și neurorafia sub microscop optic (Figuri extrase din teza doctorală)



Se practica introducerea substanțelor. Primului lot de 10 animale i s-a injectat în zona epinerv-perinerv o cantitate de 0,1 ml de ser fiziologic. Acesta a fost introdus cu o seringă de 0,5 ml cu un ac calibrat la 32GX8mm.

Introducerea acului s-a făcut sub control microscopic, între 2 puncte de sutură în locul cel mai apropiat de vascularizația epinervului. Celui de-al doilea lot i s-a injectat  $\beta$ -NGF în aceeași cantitate și tehnica ca și serul fiziologic.

Se practica sutura cutanată. Post operator, șobolanii sunt menținuți în cuști separate, hrăniți și hidratați ad libidum.

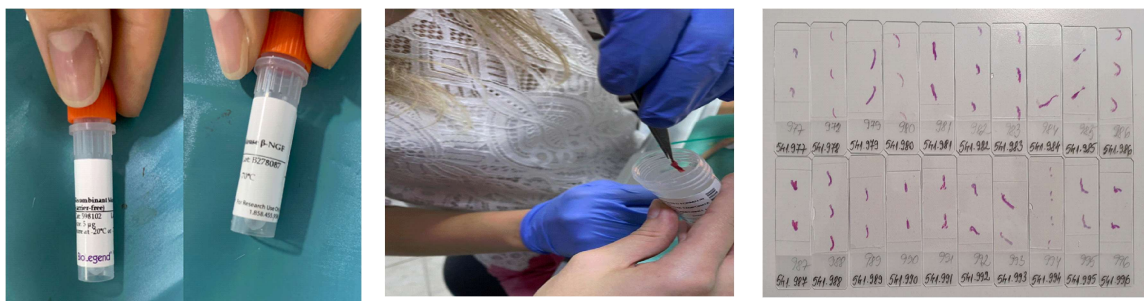
După 4 săptămâni, se realizează evaluarea regenerării motorii (amprenta de mers-index de funcționalitate sciatic, EMG, măsurarea circumferinței coapsei) și evaluarea sensibilității cutanate utilizând monofilamentele Semmes Weinstein.

Se practica în aceeași zi, o a doua operație, pentru a putea realiza analiza histopatologică a neurorafiei. Se practica secțiunea neurorafiei la 0,5 cm distanță în proximal



și distal de aceasta. Capătul distal al neurorafiei se marchează cu un fir chirurgical pentru orientare.

Piesele se trimit la studiu anatomopatologic în flacoane cu soluție glutaraldehidă 2% tamponată.



În cele din urmă se practică eutanazia animalelor de laborator conform ghidurilor internaționale. (Guidelines for the euthanasia of animals, 2020).

Analiza statistică a fost efectuată folosind IBM SPSS Statistics 25 și Microsoft Office Excel/Word 2013.

Analiza histologică a fost evaluată sub microscop electronic la maxim 200X. De asemenea imaginile histologice au fost lucrate în softul Image J.

## CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

### CONCLUZII FINALE

2. Substanța  $\beta$ -NGF introdusă la nivel epiperineuronal aduce îmbunătățiri în regenerarea nervoasă periferică după o secțiune nervoasă în neurorafie în comparație cu introducerea unei substanțe saline (NaCl 0,9%).

3. Sensibilitatea cutanată la 4 săptămâni după neurorafie și introducerea  $\beta$ -NGF este substanțial ameliorată față de sensibilitatea cutanată a șobolanilor tratați cu sutură nervoasă și substanță salină, după o secțiune nervoasă.

4. Lotul de șobolani tratați cu substanță salină prezintă un grad de hipertrofie musculară contra laterală, ca răspuns al atrofiei parțiale musculare la nivelul coapsei operate.

5. Nu există nici o diferență semnificativ statistică între automutilările piciorului operat în cadrul ambelor loturi. Aceste leziuni pot fi interpretate ca fiind fie lipsa sensibilității cutanate ceea ce nu a produs durere în momentul leziunii, fie o durere nevropatică distală.

6. Indexul nervos sciatic evidențiază o recuperare musculară mai bună în grupul tratat cu  $\beta$ -NGF față de grupul tratat cu SF.

13. Rapoartele histopatologice evidențiază în primul rând o rată mare a neoangiogenezei distal de sutura nervoasă în favoarea lotului tratat cu  $\beta$ -NGF. Neoangiogeneza poate favoriza regenerarea nervoasă periferică.

14. Un alt aspect histopatologic ce a fost concluzionat este prezenta țesutului conjunctiv, mult mai evidențiat în lotul trata cu ser fiziologic, ceea ce indică faptul că există o mai mare dezorganizare a fibrelor nervoase în acest lot. Țesutul nervos este mai bine reprezentat în lotul tratat cu  $\beta$ -NGF .

15. Dimetrul nervului la nivelul suturii nervoase nu prezintă diferențe semnificativ statistice între cele 2 loturi

16. Nu s-au raportat prezenta nevroamelor în niciun lot

17. S-au raportat aderente la nivelul suturii nervoase în cele 2 loturi de manieră constantă.

18. La nivelul suturii nervoase nu au existat spații libere, chiar dacă șobolani nu au fost imobilizați la nivelul membrului inferior operat. Aceasta poate duce la concluzia că dacă nu există tensiune la nivelul suturii nervoase, imobilizarea membrului afectat nu aduce beneficii. Dar limitele concluziilor sunt legate de faptul că nu au fost incluși în studiu șobolani cu membrul inferior operat și imobilizat pentru a diferenția beneficiul.

## **Contribuții personale**

Acesta lucrare a fost realizată etapă cu etapă și este rodul muncii sistematice. După primul an de studii doctorale, în care au fost realizate bazele cercetării în cadrul universității, următoarele etape au constat în cercetarea literaturii de specialitate într-o bază de date informatice dar și în biblioteci. Colectarea datelor de literatură, interpretarea acestora, organizarea articolelor pe categorii și înmagazinarea informațiilor este o muncă asiduă ce corespunde bazei cercetării științifice înaintea realizării unui studiu experimental.

Rafinarea tehnicilor microchirurgicale și studiul animalelor de laborator s-a realizat în cadrul unei diplome universitare la Universitatea din Strasbourg, Franța.

Ideea de face o lucrare de doctorat bazată pe studiul nervilor periferici a fost una pertinentă deoarece curiozitatea mea era atrasă de faptul că deși tehnicile microchirurgicale au evoluat, o regenerare nervoasă periferică era de multe ori imperfectă. De aceea am studiat literatura moleculelor adjuvante în procesul de regenerare, NGF fiind una din aceste substanțe.

În paralel cu aceste etape am publicat 2 articole, pentru care interesul meu a fost axat pe metode de interpretare a regenerării nervoase și pe punerea în pagină a tuturor articolelor de specialitate ce cuprindeau informații legate de molecula NGF.

Ideea de abordare a monofilamentelor von Frey, a fost una inovativă deoarece este o nouă metodă de interpretare a rezultatelor în studiile actuale în experimentele pe șobolani. Aceasta este o metodă ușor subiectivă și simplă de aplicat.

În cadrul acestui studiu, noutatea este adusă de maniera de aplicare a unei substanțe, cantitatea și concentrația acesteia pentru a crea un protocol adjuvant în cadrul suturii nervoase periferice. De fapt ideea a fost că deși substanța se poate răspândi în țesutul vecin după injectarea locală, o cantitate minimă ce acționează la nivel epiperineuronal poate ajuta în regenerarea nervoasă.

În concluzie, atât partea generală dar mai mult partea specială a acestei lucrări de doctorat a fost construită pe o contribuție personală prin implicarea tuturor resurselor teoretice și practice, etapa cu etapă.

## BIBLIOGRAFIE

1. Abrahams PH, Hutchings RT, Marks Jr SC. McMinn- Clinical Atlas of human Anatomy, ed. IV, 2013. p 105-128.
2. Abreu E, Aubert S, Wavreille G, et al. Peripheral tumor and tumor-like neurogenic lesions. *European Journal of Radiology*. 2013;38-50.
3. Allodi I, Udina E, Navarro X. Specificity of peripheral nerve regeneration: Interactions at the axon level. *Progress in Neurobiology* 2012;98:16-37.
4. Aloe L. Rita Levi-Montalcini: the discovery of nerve growth factor and modern neurobiology. 2004. *Trends Cell Biol.* 14, 395–399.
5. Aloe L. Rita Levi-Montalcini and the discovery of nerve growth factor: past and present studies. 2003 *Arch. Ital. Biol.* 141, 65–83.
6. Alrashdan M.S., Sung M.A., Kwon Y.K., Chung H.J., Kim S.J., Lee J.H. Effects of combining electrical stimulation with BDNF gene transfer on the regeneration of crushed rat sciatic nerve. 2011. *Acta Neurochir. (Wien)* 153 (10), 2021–2029.
7. Anaesthesia for Minor Procedures. Research animal training. 2020. <https://researchanimaltraining.com/elearning/>
8. Aszmann OC. The life and work of Theodore Schwann. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2000 16 (4): 291–5. doi:10.1055/s-2000-7336.
9. Baazaoui N, Iqbal K. Prevention of dendritic and synaptic deficits and cognitive impairment with a neurotrophic compound. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Jun 27;9(1):45. doi: 10.1186/s13195-017-0273-7.
10. Baazaoui N, Iqbal K. Prevention of dendritic and synaptic deficits and cognitive impairment with a neurotrophic compound.
11. Bailey R, Kaskutas V, Fox I, Baum CM, Mackinnon SE. Effect of upper extremity nerve damage on activity participation, pain, depression, and quality of life. 2009. *Journal of Hand Surgery*, vol. 34, no. 9, pp. 1682–1688.
12. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat.

- Plast Reconstr Surg. 1989 Jan;83(1):129-38. doi: 10.1097/00006534-198901000-00024. PMID: 2909054.
13. Baker DE. Reproduction and breeding. In: Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH, editors. *The Laboratory Rat. Vol. I: Biology and Diseases*. New York: Academic Press; 1979. p. 154-68.
  14. Barbaro N, Spinner RJ, eds. *Nerves and Nerve Injuries, Vol 1: History, Embryology, Anatomy, Imaging, and Diagnostics*. Waltham, MA: Academic Press (Elsevier); 2015:91-106.
  15. Barker P.A. p75NTR is positively promiscuous: novel partners and new insights. 2004. *Neuron* 42, 529–533.
  16. Bauck L, Bihun C. Section Four, Small Rodents: Basic anatomy, physiology, husbandry, and clinical techniques. In: EV Hillyer and KE Quesenberry, eds. *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical medicine and surgery*. New York: WB Saunders, 1997; 289-306.
  17. Bell-Krotoski J, Weinstein S, Weinstein C. Testing sensibility, including touch pressure, two-point discrimination, point localization, and vibration. *J Hand Ther* 1993;6:114–23.
  18. Bergmann I, Priestley J.V., McMahon S.B., Brocker E.B., Toyka K.V., Koltzenburg M. Analysis of cutaneous sensory neurons in transgenic mice lacking the low affinity neurotrophin receptor p75. 1997. *Eur. J. Neurosci.* 9, 18–28.
  19. Birch R. Operating on Peripheral Nerves. *Surgical Disorders of the Peripheral Nerves*. London: Springer, 2012:231-302., 115-44
  20. Birch R. The closed supraclavicular lesion. *Surgical disorders of the peripheral nerves*: Springer, 2011:375–428.
  21. Bradley WG, Asbury AK. Duration of synthesis phase in neurilemma cells in mouse sciatic nerve regeneration. *Experimental Neurology*. 1970;26(2):275–282.
  22. Bruck W. The role of macrophages in Wallerian degeneration. *Brain Pathol* 1997;7:741–752.
  23. Cajal RS. *Histologie du Système Nerveux de l’Homme et des Vertébrés*. Paris, Ed. Maloine, 1909.

24. Calzà L, Fernández M, Giardino L. Role of the Thyroid System in Myelination and Neural Connectivity. *Compr Physiol*. 2015 Jul 1;5(3):1405-21. doi: 10.1002/cphy.c140035.
25. Catala M, Kubis N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol* 2013;115:29-41.
26. Chao T, Gupta R. Dose and duration of nerve growth factor (NGF) administration determine the extent of behavioral recovery following peripheral nerve injury in the rat. 2012. *Experimental Neurology*, Volume 234, Issue 1, Pages 5-7.
27. Chao T., Pham K., Steward O., Gupta R. Chronic nerve compression injury induces a phenotypic switch of neurons within the dorsal root ganglia. 2008. *J. Comp. Neurol.* 506, 180–193.
28. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Meth*. 1994;53:55–63
29. Chen J., Chu Y.F., Chen J.M., Li B.C. Synergistic effects of NGF, CNTF and GDNF on functional recovery following sciatic nerve injury in rats. 2010. *Adv. Med. Sci.* 55, 32–42.
30. Chen YY, McDonald D, Cheng C, et al. Axon and Schwann cell partnership during nerve regrowth. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:613–622.
31. Christie KJ, Zochodne D. Peripheral axon regrowth: new molecular approaches. *Neuroscience*. 2013 Jun 14;240:310-24. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.059. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23500101.
32. Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V. A nerve growth stimulating factor isolated from sarcomas 37 and 180. *Proc Nat Acad Sci USA* 1954;40:1014- 1018.
33. Dahlin LB, Rosen B, Rosber HE, Holmberg J, Lundborg G: Tular repair of and the cost for median or ulnar nerv in the human forearm. *Abstr. Eur.J.Plast.Surg.* 22; 358-362,2003.
34. Daly, C., Shine, L., Heffernan, T. et al. A Brain-Derived Neurotrophic Factor Mimetic Is Sufficient to Restore Cone Photoreceptor Visual Function in an Inherited Blindness Model. *Sci Rep* 7, 11320 (2017).

35. Danielsen N, Dahlin LB, Ericson LE, Crenshaw A, Lundborg G: Experimental hyperthyroidism stimulates axonal growth in mesothelial chambers. *Exp. Neurol.* 94:54-65, 1986
36. Derby A., Engleman V.W., Friedrich G.E., Neises G., Rapp S.R., Roufa D.G. Nerve growth factor facilitates regeneration across nerve gaps: morphological and behavioral studies in rat sciatic nerve. 1993. *Exp. Neurol.* 119, 176–191.
37. Detloff MR, Fisher LC, Deibert RJ, Basso DM. Acute and chronic tactile sensory testing after spinal cord injury in rats. *J Vis Exp.* 2012;(62):e3247. Published 2012 Apr 4. doi:10.3791/3247
38. Dienstknecht T, Klein S, Vykoukal J, et al. Type I Collagen Nerve Conduits for Median Nerve. *J Hand Surg* 2013;38(A):1119-1124.
39. Ellis H, Mahadevan V. *Clinical Anatomy: Applied Anatomy for Students and Junior Doctors.* 13th ed: Wiley-Blackwell, 2013.
40. Erken H.A., Koc E.R., Yazic H.I., Yay A., Onder G.O, Sarici S.F. Selenium partially prevents cisplatin-induced neurotoxicity: a preliminary study. 2014. *NeuroToxicol.* 42, 71–75.
41. Ernfors P., Rosario C.M., Merlio J.P., Grant G., Aldskogius H., Persson H. Expression of mRNAs for neurotrophin receptors in the dorsal root ganglion and spinal cord during development and following peripheral or central axotomy. 1993. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 17, 217–226.
42. European Animal Research Association. Directive 2010/63/EU. 2017. <https://www.eara.eu/animal-research-law>
43. Fine E.G., Decosterd I., Papaloizos M., Zurn A.D., Aebischer P. GDNF and NGF released by synthetic guidance channels support sciatic nerve regeneration across a long gap. 2002. *Eur. J. Neurosci.* 15, 589–601.
44. Flecknell P.A. Anaesthesia of animals for biomedical research. 1993. *British Journal of Anaesthesia* 71, 885–894.
45. Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol Neurobiol* 1997;14:67–116.
46. Fugleholm K. The surgery of peripheral nerves (including tumors). *Handbook of Clinical Neurology: Elsevier*, 2013:781-802.

47. Fugleholm K. The surgery of peripheral nerves (including tumors). *Handbook of Clinical Neurology*: Elsevier, 2013:781-802.
48. Gao C., Ma S., Ji Y., Wang J.E., Li J. Sciatic nerve regeneration in rats stimulated by fibrin glue containing nerve growth factor: an experimental study. 2008. *Injury* 39, 1414–1420.
49. Gawlik KI, Li JY, Petersén A, Durbeej M. Laminin alpha1 chain improves laminin alpha2 chain deficient peripheral neuropathy. *Hum Mol Genet*. 2006 Sep 15;15(18):2690-700. doi: 10.1093/hmg/ddl201.
50. Gentry J.J., Barker P.A., Carter B.D. The p75 neurotrophin receptor: multiple interactors and numerous functions. 2004. *Prog. Brain Res*. 146, 25–39.
51. Golgi C. *Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso*. Reggio- Emilia, 1885.
52. Gordon T., Tyreman N., Raji M.A. The basis for diminished functional recovery after delayed peripheral nerve repair. 2011. *J. Neurosci*. 31, 5325–5334.
53. Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC – *Green’s Operative Hand Surgery*. Fourth Edition , Volume 1, Ed Philadelphia, 1999
54. Grinsell D, Keating CP. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. *Biomed Res Int*. 2014;2014:698256. doi: 10.1155/2014/698256. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25276813; PMCID: PMC4167952.
55. **Grobnicu O, Vinée F, Igeta Y, Xavier F, Bourcier T, Liverneaux P. Tactile sensitivity thresholds for the radial hemi-pulp of the index: A comparison between the Semmes-Weinstein and Cochet-Bonnet tests in 25 healthy subjects. *Hand Surg Rehabil*. 2018 Oct;37(5):295-299. doi: 10.1016/j.hansur.2018.07.003. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30078625.**
56. Gu X, Ding F, Williams DF. Neural tissue engineering options for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials* 2014;35(24):6143-6156.
57. Guidelines for the euthanasia of animals. AMWA. 2020. <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-01/2020-Euthanasia-Final-1-17-20.pdf>



58. Guzzini M., Raffa S., Geuna S., Nicolino S., Torrisi M.R., Tos P., Battiston B., Grassi F., Ferretti A. Denervation-related changes in acetylcholine receptor density and distribution in the rat flexor digitorum sublimis muscle. 2008. *Ital. J. Anat. Embryol.* 113, 209–216
59. Haljamae H., Stomberg M.W. Post-operative pain management: clinical practice is still not optimal. 2004. *Current Anaesthesia and Critical Care* 14, 207–210.
60. Harkness JE, Wagner JE. *The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents*. Baltimore: Williams and Williams, 1995
61. Hart AM, Terenghi G, Wiberg M. Neuronal death after peripheral nerve injury and experimental strategies for neuroprotection. *Neurol Res* 2008;30:999-1011.
62. Hedrich HJ. History, strains, and models In: GJ Krinkle, ed. *The Laboratory Rat*. 1st ed. Vol. 1. San Diego: Academic Press, 2000; 3-16.
63. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 1952;117:500–544. 49.
64. Hodgkin AL, Rushton WA. The electrical constants of a crustacean nerve fibre. *Proc R Soc Med* 1946;134(873):444-479.
65. Hoke A., Redett R., Hameed H., Jari R., Zhou C., Li Z.B., Griffin J.W., Brushart, T.M. Schwann cells express motor and sensory phenotypes that regulate axon regeneration. 2006. *J. Neurosci.* 26.
66. Hood B, Levene HB, Levi AD. Transplantation of autologous Schwann cells for the repair of segmental peripheral nerve defects. *Neurosurg Focus* 2009;26(2):E4.
67. Hurst JL, West RS. Taming anxiety in laboratory mice. *Nat Methods*. 2010 Oct;7(10):825-6. doi: 10.1038/nmeth.1500. Epub 2010 Sep 12. PMID: 20835246.
68. Jakubowski M., Terkel J. Incidence of pup killing and parental behavior in virgin female and male rats (*Rattus norvegicus*): Differences between Wistar and Sprague-Dawleystocks. 1985. *Journal of Comparative Psychology*, 99(1), 93–97. <https://doi.org/10.1037/0735-7036.99.1.93>

69. Janis JE et al, Essentials of Plastic Surgery, Second Edition, 2014
70. Johnson Jr. E.M., Yip H.K.. Central nervous system and peripheral nerve growth factor provide trophic support critical to mature sensory neuronal survival. 1985. *Nature* 314, 751–752.
71. July J, Guha A. Peripheral nerve tumors. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 105, Neuro-oncology: Elsevier, 2012:665-675.
72. Kanaya F., Firrell J.C., Breidenbach W.C. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. 1996. *Plast. Reconstr. Surg.* 98, 1264–1271 (discussion 1272–1264).
73. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM , Part II Cell and molecular biology of the neuron. *Principles of neural science*. 4th ed: McGraw-Hill, 2000:67-174.
74. Kang H, Lichtman JW, Motor Axon Regeneration and Muscle Reinnervation in Young Adult and Aged Animals, *Journal of Neuroscience* 11 December 2013, 33 (50) 19480-19491;
75. Kang J.R., Zamorano D.P., Gupta R. Limb salvage with major nerve injury: current management and future directions. 2011. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 19 (Suppl 1), S28–S34.
76. Kanje M., Skottner A., Sjoberg J., Lundborg G. Insulin-like growth factor I (IGF-I) stimulates regeneration of the rat sciatic nerve. 1989. *Brain Res.* 486, 396–398.
77. Kaplan S, Odaci E, Unal B, et al. Chapter 2: Development of the peripheral nerve. *Int Rev Neurobiol* 2009;87:9-26.
78. Kaplan S, Odaci E, Unal B, et al. Chapter 2: Development of the peripheral nerve. *Int Rev Neurobiol* 2009;87:9-26.
79. Kelvin WT. On the theory of the electric telegraph. *Proc R Soc Lond* 1855;7:382-399.
80. Kemp S.W., Alant J., Walsh S.K., Webb A.A., Midha R. Behavioural and anatomical analysis of selective tibial nerve branch transfer to the deep peroneal nerve in the rat. 2010. *Eur. J. Neurosci.* 31, 1074–1090.
81. Kemp S.W., Walsh S.K., Zochodne D.W., Midha R. A novel method for establishing daily in vivo concentration gradients of soluble nerve growth factor (NGF). 2007 *J. Neurosci. Methods* 165, 83–88.

82. Kirk R.G.W. Recovering the principles of humane experimental technique: the 3rs and the human essence of animal research. *Sci. Technol. Hum. Val.* 2018;43:622–648. doi: 10.1177/0162243917726579.
83. Kohn DF, Barthold SW. Biology and Diseases of Rats. *Laboratory Animal Medicine.* 1984:91–122. doi: 10.1016/B978-0-12-263620-2.50010-0. Epub 2013 Nov 17. PMID: PMC7155635.
84. Kohn DF, Clifford CB. Biology and diseases of rats. In: JG Fox, LC Anderson, FM Lowe, et al., eds. *Laboratory Animal Medicine*, 2nd ed. New York: Academic Press, 2002; 121-167.
85. Kohn DF, Clifford CB. Biology and diseases of rats. In: JG Fox, LC Anderson, FM Lowe, et al., eds. *Laboratory Animal Medicine*, 2nd ed. New York: Academic Press, 2002; 121-167
86. Koolhass JM. The laboratory rat. In: T Poole, ed. *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals.* 7th ed. Malden, Massachussets: Blackwell Science, Ltd., 1999; 313-330.
87. Krinke GJ. The handbook of experimental animals: The laboratory rat. In: Bullock G, Bunton TE, editors. New York: Academic Press; 2000. p. 3-16.
88. Kuffler DP. An assesment of current techniques for inducing axon regeneration and neurological reovery following peripheral nerve trauma. *Prog Neurobiol* 2014;116:1-12.
89. Lascar I et all, *Tratat de chirurgie. Vol VI Chirurgie plastica si microchirurgie reconstructiva.* Ed Academiei Romane, 2008, pp 303-324.
90. Lee A.C., Yu V.M., Lowe III J.B., Brenner M.J., Hunter D.A., Mackinnon S.E., Sakiyama-Elbert S.E. Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. 2003. *Exp. Neurol.* 184, 295–303.
91. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. 2000. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* vol. 8, no. 4, pp. 243–252
92. Letourneau P.C. Chemotactic response of nerve fiber elongation to nerve growth factor. 1978. *Dev. Biol.* 66, 183–196.

93. Levi-Montalcini, R., Hamburger, V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. 1951. *J. Exp. Zool.* 116 (2), 321–361
94. Levin S, Pearsall G, Ruderman RJ. Von Frey's method of measuring pressure sensibility in the hand: an engineering analysis of the Weinstein-Semmes pressure aesthesiometer. *J Hand Surg Am* 1978;3:211–6.
95. Liebkind R, Laatikainen T, Liesi P. Is the soluble KDI domain of gamma1 laminin a regeneration factor for the mammalian central nervous system? *J Neurosci Res.* 2003 Sep 1;73(5):637-43. doi: 10.1002/jnr.10692.
96. Longo F.M., Skaper S.D., Manthorpe M., Williams L.R., Lundborg G., Varon S., 1983. Temporal changes of neuronotrophic activities accumulating in vivo within nerve regeneration chambers. *Exp. Neurol.* 81, 756–769
97. Lundborg G, Branemark P: Microvascular structure and function of peripheral nerves. *Adv. Microcirculation.* I:66-69, 1968.
98. Lundborg G: The nerve trunk . In: *Nerve and Nerve injuries*, second edition Edinburgh, Churchill Livingstone, 1978, pp 31-60.
99. Lutz SB, Wei FC, Chuang D: Effects of Systematically Applied IGF1 on motor nerve recovery after peripheral nerve transection and repair on the rat : a functional study. *Hand Surgery.* 4 :131-137, 1999.
100. Lykissas M.G., Batistatou A.K., Charalabopoulos K.A., Beris A.E., 2007. The role of neurotrophins in axonal growth, guidance, and regeneration. *Curr. Neurovasc. Res.* 4, 143–151.
101. Madduri S, Gander B. Schwann cell delivery of neurotrophic factors for peripheral nerve regeneration. *J Peripher Nerv Syst.* 2010 Jun;15(2):93-103. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00257.x.
102. Malmberg AB, Basbaum AI. Partial sciatic nerve injury in the mouse as a model of neuropathic pain: behavioral and neuroanatomical correlates. *Pain.* 1998;76:215–222.
103. Martins R.S., Siqueira M.G., da Silva C.F., Plese J.P. Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and

- sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. 2006. *Arq. Neuropsiquiatr.* 64, 750–756.
104. Mathes S.J., *Plastic Surgery*, second edition, Philadelphia, Elsevier, 2006
105. McDonald D.S., Zochodne D.W. An injectable nerve regeneration chamber for studies of unstable soluble growth factors. 2003 *J. Neurosci. Methods* 122, 171–178.
106. Meakin S.O., Shooter E.M. The nerve growth factor family of receptors. 1992. *Trends Neurosci.* 15, 323–331.
107. Medinaceli (de) L., Freed W.J., Wyatt R.J. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. 1982. *Exp. Neurol.* 77, 634–643.
108. Miko M, Varga I. Histologic examination of peripheral nerves. In: Tubbs RS, Rizk E, Shoja MM, et al. *Nerves and nerve injuries. Vol.1: History, embryology, anatomy, imaging and diagnostics: Academic Press*, 2015:79-89.
109. Misdraji J, Ino Y, Louis DN. Primary lymphoma of peripheral nerve: report of four cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1257-1265.
110. Monte-Raso V.V., Barbieri C.H., Mazzer N., Yamasita A.C., Barbieri G. Is the Sciatic Functional Index always reliable and reproducible? 2008. *J. Neurosci. Methods* 170, 255–261
111. Moore K., MacSween M., Shoichet M. Immobilized concentration gradients of neurotrophic factors guide neurite outgrowth of primary neurons in macroporous scaffolds. 2006 *Tissue Eng.* 12, 267–278.
112. Murphey MD, Smith WS, Smith SE, et al. From the archives of the AFIP Imaging of musculoskeletal neurogenic tumors radiologic–pathologic correlation. *Radiographics* 1999;19(5):1253–80.
113. Nijhuis TH, de Boer SA, Wahegaonkar AL, Bishop AT, Shin AY, Hovius SE, Selles RW. A new approach to assess the gastrocnemius muscle volume in rodents using ultrasound; comparison with the gastrocnemius muscle index. *PLoS One.* 2013;8(1):e54041. doi: 10.1371/journal.pone.0054041.
114. Oliveira KC, da Conceição RR, Piedade GC, de Souza JS, Sato MA, de Barros Maciel RM, Giannocco G. Thyroid hormone modulates

- neuroglobin and cytoglobin in rat brain. *Metab Brain Dis.* 2015 Dec;30(6):1401-8. doi: 10.1007/s11011-015-9718-5
115. Orr HE. Rats and mice. In: A Merideth and S Redrobe, eds. *BSAVA Manual of Exotic Pets*. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2002; 13-25.
116. P.H. Abrahams, R.T. Hutchings, S.C. Marks Jr. *McMinn-ATLAS DE ANATOMIE A OMULUI P*, ed. IV, 2013. p 105-128.
117. Papilian V, *Anatomia Omului - Membrul superior, Anatomia plexului brahial*. Editura ALL, 2010
118. Parnes, O. . *From Agents to Cells: Theodor Schwann's Research Notes of the Years 1835–1838*. 2003 Holmes, F.L., Renn, J., Rheinberger, HJ. (eds) *Reworking the Bench. Archimedes*, vol 7. Springer, Dordrecht.
119. Peters A. *The morphology of axons of the central nervous system*. Bourne GH. *Structure and function of nervous tissue*. New York and London: Academic Press, 1968.
120. Pollari E, Prior R, Robberecht W, Van Damme P, Van Den Bosch L. *In Vivo Electrophysiological Measurement of Compound Muscle Action Potential from the Forelimbs in Mouse Models of Motor Neuron Degeneration*. *J Vis Exp.* 2018 Jun 15;(136):57741. doi: 10.3791/57741. PMID: 29985328; PMCID: PMC6101751.
121. Pritchett KR, Corning BF. *Biology and medicine of rats*. In: Reuter JD, Suckow MA, eds. *Laboratory Animal Medicine and Management*. 2003. Ithaca, NY: International Veterinary Information Service. [www.ivis.org](http://www.ivis.org)
122. Qian J, Mummalaneni S, Phan TT, Heck GL, DeSimone JA, West D, Mahavadi S, Hojati D, Murthy KS, Rhyu MR, Spielman AI, Özdener MH, Lyall V. *Cyclic-AMP regulates postnatal development of neural and behavioral responses to NaCl in rats*. *PLoS One* 2017;12:e0171335. doi: 10.1371/journal.pone.0171335
123. Quinn TJ, Jacobson JA, Craig JG, et al. *Sonography of Morton's neuroma*. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(6):1723-8.
124. Ranga V., Zaharia C, Panaitescu V, A Ispas, *Anatomia Omului*, Ed. Cerma, vol 1, vol 2, vol 5 , 2007

125. Raymond SA, Steffensen SC, Gugino LD, Strichartz GR. The role of length of nerve exposed to local anesthetics in impulse blocking action. *Anesth Analg.* 1989 May;68(5):563-70. PMID: 2785778.
126. Recondo (de) J., *Semiologie du systeme nerveux – du symptome au diagnostic.* 2nd ed. Paris: Flammarion Medicine-Sciences, 2004:377-456.
127. Reina MA, Sala-Blanch X, Arriazu R, Mache's F. Microscopic morphology and ultrastructure of human peripheral nerves. In: Tubbs RS, Rizk E, Shoja MM, Loukas M,
128. Ribeiro T, Oliveira JT, Almeida FM, Tomaz MA, Melo PA, Marques SA, de Andrade GM, Martinez AMB. Blockade of ATP P2X7 receptor enhances ischiatic nerve regeneration in mice following a crush injury. *Brain Res.* 2017 Aug 15;1669:69-78. doi: 10.1016/j.brainres.2017.05.025. Epub 2017 May 26. PMID: 28554806.
129. Rich K.M., Alexander T.D., Pryor J.C., Hollowell J.P. Nerve growth factor enhances regeneration through silicone chambers.1989. *Exp. Neurol.* 105, 162–170.
130. Rich K.M., Yip H.K., Osborne P.A., Schmidt R.E., Johnson Jr. E.M. Role of nerve growth factor in the adult dorsal root ganglia neuron and its response to injury. 1984 *J. Comp. Neurol.* 230, 110–118.
131. Richter CP. The effects of domestication and selection on the behavior of the Norway rat. *J Natl Cancer Inst* 1954; 15:727-738.
132. Rodionova NN, Allakhverdiev ES, Maksimov GV. Study of myelin structure changes during the nerve fibers demyelination. *PLoS One.* 2017 Sep 21;12(9):e0185170. doi: 10.1371/journal.pone.0185170. PMID: 28934355; PMCID: PMC5608327.
133. Ruitter(de) G, Malessy MJ, Yaszemski MJ. Designing ideal conduits for peripheral nerve repair. *Neurosurg Focus* 2009;26(2):E5.
134. Safa B, Weber RV, Rinker B. Impact of Age on Outcomes in Peripheral Nerve Repair with Processed Nerve Allograft. Paper presented at: ASPN 2015 Annual Meeting, 2015; Paradise Islands, Bahamas.

135. Scholz T, Krichevsky A, Sumarto A, et al. Peripheral nerve injuries: an international survey of current treatments and future perspectives. *JReconstr Microsurg* 2009;25(6):339–44.
136. Scholz T, Krichevsky A, Sumarto A, et al. Peripheral nerve injuries: an international survey of current treatments and future perspectives. *J Reconstr Microsurg* 2009;25(6):339–44.
137. **Sciboz O.C, Paun M.A., Popescu M., Stănciulescu L., Lascar I. The role of NGF in the regeneration of peripheral nerve injury – systematic review – implications for the provision of days of medical care after peripheral nerve injuries, 2021. Romanian Journal of Legal Medicine vol 29, no 4, pp 352-355.**
138. Scott A.L., Ramer M.S. Schwann cell p75NTR prevents spontaneous sensory reinnervation of the adult spinal cord. 2010. *Brain* 133, 421–432.
139. Secer HI, Daneyemez M, Tehli O, Gonul E, Izci Y. The clinical, electrophysiologic, and surgical characteristics of peripheral nerve injuries caused by gunshot wounds in adults: a 40-year experience. *Surg Neurol.* 2008 Feb;69(2):143-52; discussion 152. doi: 10.1016/j.surneu.2007.01.032. Epub 2007 Oct 29. PMID: 17967482.
140. Sedaghati T, Jell G, Seifalian AM. Nerve regeneration and bioengineering. *Regenerative Medicine Applications in Organ Transplantation: Elsevier*, 2013:799-810.
141. Seddon H. *Surgical Disorders of The Peripheral Nerves*. 1st ed. London: The Williams and Wilkins Company, 1972.
142. Sharp PE, La Regina MC. The Laboratory Rat. In: M.A. Suckow, ed. *The Laboratory Animal Pocket Reference Series*. Boca Raton: CRC Press, 1998; 214.
143. Shoykhet M, Clark SB, Chapter 57 - Structure, Function, and Development of the Nervous System, Editor(s): Bradley P. Fuhrman, Jerry J. Zimmerman, *Pediatric Critical Care (Fourth Edition)*, 2011, Pages 783-804, ISBN 978032307307
144. Smith AC., Swindle MM. Pain and Distress in Research Animals. 1994. *Research Animal Anesthesia, Analgesia and Surgery* , Scientists Center for Animal Welfare, p. 37- 40.



145. Socolovsky M., Rasulic L., Midha R, Garozzo D. Manual of Peripheral Nerve Surgery: From the Basics to Complex Procedures. Ed. Thieme; 1st edition , 2017
146. Sohl G, Maxeiner S, Willecke K. Expression and functions of neuronal gap junctions. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(3):191-200
147. Sonabend AM, Smith P, Huang JH, et al. Chapter 195 - Peripheral Nerve Injury. *Schmidek and Sweet Operative Neurosurgical Techniques (Sixth Edition)*, 2012:2225-2238.
148. Spinner RJ. Operative care and technique. In: Kim DH, Midha R, Murovic JA. *Kline and Hudson's Nerve Injuries*. Philadelphia: WB Saunders, 2008:87-106.
149. Standring S. Conduction of nervous impulses. *Gray's anatomy*. 40th ed: Churchill Livingstone, 2009:63-64.
150. Sulaiman OA, Gordon T. Effects of short- and long-term Schwann cell denervation on peripheral nerve regeneration, myelination, and size. *Glia*. 2000 Dec;32(3):234-46. doi: 10.1002/1098-1136(200012)32:3<234::aid-glia40>3.0.co;2-3. PMID: 11102965.
151. Sulaiman OA, Gordon T. Role of chronic Schwann cell denervation in poor functional recovery after nerve injuries and experimental strategies to combat it. *Neurosurgery*. 2009 Oct;65(4 Suppl):A105-14.
152. Summaa PG, Kinghamb PJ, Campisic CC, et al. Collagen (NeuraGen®) nerve conduits and stem cells for peripheral nerve gap repair. *Neuroscience Letters* 2014;572:26-31.
153. Sun YM, Cooper M, Finch S, Lin HH, Chen ZF, Williams BP, Buckley NJ. Rest-mediated regulation of extracellular matrix is crucial for neural development. *PLoS One*. 2008;3(11):e3656. doi: 10.1371/journal.pone.0003656.
154. Sunderland S. *Nerve Injuries and Their Repair: A Critical Appraisal*. 1991. Churchill Livingstone, Edinburgh.
155. Syroid D.E., Maycox P.J., Soilu-Hanninen M., Petratos S., Bucci T., Burrola P., Murray S., Cheema S., Lee K.F., Lemke G., Kilpatrick T.J. Induction of postnatal Schwann cell death by the low-affinity neurotrophin receptor in vitro and after axotomy. 2000. *J. Neurosci*. 20, 5741–5747.

156. Tang MW, van Nierop FS, Koopman FA, Eggink HM, Gerlag DM, Chan MW, Zitnik R, Vaz FM, Romijn JA, Tak PP, Soeters MR. Single vagus nerve stimulation reduces early postprandial C-peptide levels but not other hormones or postprandial metabolism. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):505-514. doi: 10.1007/s10067-017-3618-5.
157. Tang MW, van Nierop FS, Koopman FA, Eggink HM, Gerlag DM, Chan MW, Zitnik R, Vaz FM Romijn JA, Tak PP, Soeters MR. Single vagus nerve stimulation reduces early postprandial C-peptide levels but not other hormones or postprandial metabolism.
158. Terzis JK, Kokkalis ZT. Outcomes of secondary reconstruction of ulnar nerve lesions: our experience. *Plast Reconstr Surg* 2008;122(4):1100-1110.
159. Thway K, Fisher C. Malignant peripheral nerve sheath tumor: pathology and genetics. *Annals of Diagnostic Pathology* 2014;18:109-116.
160. Tosaki T., Kamiya H., Yasuda Y., Naruse K., Kato K., Kozakae M., Nakamura N., Shibata T., Hamada Y., Nakashima E., Oiso Y., Nakamura J. 2008. Reduced NGF secretion by Schwann cells under the high glucose condition decreases neurite outgrowth of DRG neurons. *Exp. Neurol*. 213, 381–387.
161. Tria M.A., Fusco M., Vantini G., Mariot R. Pharmacokinetics of nerve growth factor (NGF) following different routes of administration to adult rats. 1994. *Exp. Neurol*. 127, 178–183.
162. Ülger M, Sezer G, Özyazgan İ, Özocak H, Yay A, Balcıoğlu E, Yalçın B, Göç R, Ülger B, Özyazgan TM, Yakan B. The effect of erythropoietin and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on nerve regeneration in rats with sciatic nerve injury. *J Chem Neuroanat*. 2021 Jul;114:101958. doi: 10.1016/j.jchemneu.2021.101958. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33864937.
163. Varejão AS, Melo-Pinto P, Meek MF, Filipe VM, Bulas-Cruz J. Methods for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. *Neurol Res*. 2004 Mar;26(2):186-94. doi: 10.1179/016164104225013833.

164. Veronica J., Tom JDH. Chapter 19 - Peripheral Nerve Graft-Mediated Axonal Regeneration. *Neural Regeneration: Academic Press*, 2015:291-299.
165. Waller A. Experiments on the Section of the Glossopharyngeal and Hypoglossal Nerves of the Frog, and Observations of the Alterations Produced Thereby in the Structure of Their Primitive Fibres. *Phil. Trans. R. Soc. Lond* 1850;140:423-429.
166. Wehrman T, He X, Raab B, Dukipatti A, Blau H, Garcia KC. Structural and Mechanistic Insights into Nerve Growth Factor Interactions with the TrkA and p75 Receptors, *Neuron*, Volume 53, Issue 1, 2007, Pages 25-38, ISSN 0896-6273, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.034>.
167. Wehrman T., He X., Raab B., Dukipatti A., Blau H., Garcia K.C. Structural and mechanistic insights into nerve growth factor interactions with the TrkA and p75 receptors. 2007. *Neuron* 53, 25–38.
168. Windebank AJ, McDonald ES. Chapter 17 Neurotrophic factors in the peripheral nervous system. In: Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:377-386.
169. Wojtkiewicz DM, Saunders J, Domeshek L, Novak CB, Kaskutas V, Mackinnon SE. Social impact of peripheral nerve injuries. 2015. *Hand*, vol. 10, no. 2, pp. 161–167
170. Wolfe SC, Pederson WC, Kozin SH. *Green's operative hand surgery-6th edition*: Elsevier, 2011:1035-1074
171. Wood MD, Mackinnon SE. Pathways regulating modality-specific axonal regeneration in peripheral nerve. *Experimental Neurology* 2015;265:171-175.
172. Xu H., Jiang B., Zhang D., Fu Z., Zhang H. Compound injection of radix Hedysari to promote peripheral nerve regeneration in rats. 2002. *Chin. J. Traumatol.* 5, 107–111.
173. Yip H.K., Rich K.M., Lampe P.A., Johnson Jr. E.M., 1984. The effects of nerve growth factor and its antiserum on the postnatal development and survival after injury of sensory neurons in rat dorsal root ganglia. 1984 *J. Neurosci.* 4, 2986–2992.

174. Yu RK, Tsai YT, Ariga T, et al. Structures, biosynthesis, and functions of gangliosides — An overview. *J Oleo Sci* 2011;60(10):537-544.
175. Zhong W, Li Y, Feng Q, Luo M. Learning and Stress Shape the Reward Response Patterns of Serotonin Neurons. *J Neurosci*. 2017 Sep 13;37(37):8863-8875. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1181-17.2017. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28821671; PMCID: PMC6596795.
176. Zimmerman J., Rotta A. et all. Chapter 58 Structure, function and development of the nervous system. *Pediatric critical care*, 2021
177. Zuo W, Wu H, Zhang K, Lv P, Xu F, Jiang W, Zheng L, Zhao J. Baicalin promotes the viability of Schwann cells in vitro by regulating neurotrophic factors. *Exp Ther Med*. 2017 Jul;14(1):507-514. doi: 10.3892/etm.2017.4524.