

## EVALUAREA FUNCȚIONALĂ A REGENERĂRII NERVILOR PERIFERICI ÎN LEZIUNI ALE NERVULUI SCIATIC LA ȘOBOLAN

ANNE-MARIE CONSTANTIN, DANIEL GLIGOR<sup>1</sup>, SIMONA TACHE, REMUS MOLDOVAN

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Recuperare, Cluj-Napoca  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

### Rezumat

**Introducere.** La animale, evaluarea funcțională a leziunilor nervoase periferice reprezintă o provocare care a motivat căutarea în studiile experimentale a unor metode specifice (indicele sciatic funcțional, electrofiziologice, histologice și morfometrice).

**Obiective.** În acest studiu am urmărit eficiența obținerii și analizei amprentelor plantare la șobolan și a indicelui sciatic funcțional (Sciatic Functional Index, SFI) la animalele supuse la două tipuri de leziuni ale nervului sciatic, prin zdrobire și prin secționare și sutură.

**Material și metodă.** Două loturi de șobolani albi, masculi, rasa Wistar, a câte 15 exemplare fiecare, unul cu leziune a nervului sciatic prin zdrobire și celălalt prin secționare și sutură, au fost evaluate și comparate prin determinarea SFI la o săptămână și la 2 săptămâni postoperator.

**Rezultate.** Valorile SFI cresc semnificativ statistic, la 2 săptămâni postoperator, la ambele loturi. Diferența este semnificativă statistic între lotul cu leziune prin zdrobire și cel cu secționare și sutură. În cadrul fiecărui lot, șobolanii care au avut valori semnificativ crescute ale SFI la o săptămână, prezintă și la 2 săptămâni valori semnificativ crescute ale SFI ( $r=0.54$ ;  $p<0.04$  – pentru lot secționare și  $r=0.991$ ;  $p<0.000$  – pentru lot zdrobire).

**Concluzii.** În leziunea nervoasă periferică prin zdrobire, regenerarea are loc mai rapid. Pentru evaluarea regenerării nervoase periferice, în leziunile prin zdrobire este recomandat calculul SFI pe baza înregistrării fotografice.

**Cuvinte cheie:** regenerare, indice sciatic funcțional, nerv periferic.

## THE FUNCTIONAL EVALUATION OF PERIPHERAL NERVE REGENERATION IN RAT SCIATIC NERVE LESIONS

### Abstract

**Introduction.** In animals, the functional evaluation of peripheral nerve lesions represents a motivating challenge in the search of specific experimental methods (sciatic functional index, electro-physiological, histological and morphometrical methods).

**Aims.** This study we intended to adapt the acquisition and the analysis of rat footprints and of the Sciatic Functional Index (SFI) in animals with two types of sciatic nerve injuries, with crush lesion and with sectioned and sutured nerve.

**Materials and methods.** Two groups of white Wistar rats, males, 15 rats each group, one group with crush lesion and the other with sectioned and sutured nerve, were evaluated and compared, by determining the SFI at 1 and 2 weeks post-surgery.

**Results.** SFI values increased statistically significantly at 2 weeks post-surgery, in both groups. The difference is statistically significant between the group with crush lesion and the one with sectioned and sutured nerve. Inside each group, the rats with significantly increased SFI at 1 week maintained the significantly increased values also at 2 weeks ( $r=0.54$ ;  $p<0.04$  – for section group and  $r=0.991$ ;  $p<0.000$  – for crush

group).

**Conclusions.** *In crushed peripheral nerve the regeneration is more rapid. In order to evaluate the peripheral nerve regeneration, in crushing nerve injury the SFI method based on photographic record is more indicated.*

**Keywords:** regeneration, sciatic functional index, peripheral nerve.

## Introducere

Chiar dacă în ultimii ani progresele apărute atât în descifrarea mecanismelor biologice moleculare ale procesului de regenerare a nervilor periferici, cât și în dezvoltarea unor tehnici moderne și sofisticate de reconstrucție chirurgicală au permis obținerea unor rezultate tot mai promițătoare, recuperarea morfologică și funcțională nu este nici pe departe completă.

Experimentele pe șobolan reprezintă un domeniu important de cercetare, în vederea înțelegerii mecanismelor lezionale, degenerescenței și regenerării nervoase periferice. Literatura de specialitate abundă în studii experimentale focalizate atât asupra acestor mecanisme, cât și asupra utilizării metodelor terapeutice. O etapă importantă o reprezintă evaluarea recuperării funcționale, care este mai dificilă la animale.

În condiții experimentale, recuperarea leziunilor nervoase periferice este studiată mai ales prin metode electrofiziologice, histologice și morfometrice. Deși aceste procedee sunt utile, este important a evalua gradul recuperării funcționale. Evaluarea funcțională la oameni este relativ ușoară, dar, la animale, evaluarea funcțională a leziunilor nervoase periferice reprezintă o provocare, care a motivat căutarea unor metode specifice în studiile experimentale.

Cercetări mai vechi (1942), aparținând lui Gutmann și Gutmann (citați de [1]) au demonstrat că incapacitatea de a depărta degetele de la membrul posterior la șobolan reprezintă un parametru semnificativ pentru evaluarea gradului de leziune și a recuperării ulterioare. Această metodă a fost destul de elementară. De Medinaceli și colab. [2,3] au dezvoltat o metodă cantitativă, reproductibilă și de încredere de evaluare a statusului funcțional al nervului sciatic la șobolan, prin analiza datelor caracteristice ale amprentei plantare. Această metodă, denumită Indice Sciatic Funcțional (Sciatic Functional Index, SFI), a fost modificată prin adăugarea de noi resurse tehnologice, măsurând SFI prin formula:

$$SFI = \left[ \frac{(ETOF - NTOF)}{NTOF} + \frac{(NPL - EPL)}{EPL} + \frac{(ETS - NTS)}{NTS} + \frac{(EIT - NIT)}{NIT} \right] \times \frac{220}{4}$$

Alți cercetători au modificat formulele matematice existente, excluzând parametri de varianță semnificativă statistic [4,5]:

$$SFI = \left[ \left( \frac{NPL - EPL}{EPL} \right) + \left( \frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + \left( \frac{EIS - NIS}{NIS} \right) \right] \times 73$$

Bain și colab. [6] au dezvoltat un studiu experimental la șobolani, cu ecuații independente și confidente, pentru evaluarea funcțională a nervilor sciatic, tibial și peroneal, utilizând următoarele formule:

$$SFI = -38.3 \times \left( \frac{EPL - NPL}{NPL} \right) + 109.5 \times \left( \frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + 13.3 \times \left( \frac{EIT - NIT}{NIT} \right) - 8.8 \quad (1)$$

$$TFI = -37.2 \times \left( \frac{EPL - NPL}{NPL} \right) + 104.4 \times \left( \frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + 45.6 \times \left( \frac{EIT - NIT}{NIT} \right) - 8.8 \quad (2)$$

$$PFI = 174.9.3 \times \left( \frac{EPL - NPL}{NPL} \right) + 80.3 \times \left( \frac{ETS - NTS}{NTS} \right) - 13.4 \quad (3)$$

unde SFI = sciatic functional index, N = normal (neoperat), E = experimental (operat), TOF = distanța față de celălalt picior, PL = lungimea amprentei (distanța de la călcâi la vârful celui de-al treilea deget), TS = distanțarea totală a degetelor (distanța dintre primul și al cincilea deget), IT = distanțarea intermediară a degetelor (distanța de la al doilea la al patrulea deget).

Au fost dezvoltate diferite tehnici pentru a obține amprenta plantară la șobolan, prin deplasarea animalului de-a lungul unui coridor: amprentarea unor benzi de hârtie așezate pe jos în tunelul de deplasare, prin impregnarea labelor posterioare cu cerneală albastră; utilizarea unor benzi de hârtie impregnate cu bromofenol albastru în soluție de acetonă, metoda de Medinaceli-Lowdon [7]; captarea video a imaginii labelor posterioare în timp real [8,9].

## Obiective

În acest studiu am urmărit eficiența a 2 metode de evaluare funcțională a regenerării nervilor periferici, prin amprentare cu cerneală și prin captură fotografică, pentru măsurarea SFI. De asemenea, am comparat animalele supuse la două tipuri de leziuni ale nervului sciatic, prin zdrobire și prin secționare și sutură.

## Material și metodă

Cercetările s-au efectuat pe șobolani albi, rasa Wistar, gen masculin, cu greutate medie de  $200 \pm 20$  grame, proveniți din Biobaza Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Disciplina de Fiziologie. Animalele au fost menținute în condiții de vivarium adecvate.

Șobolanii au fost anesteziați intramuscular cu o soluție de 0,13 ml/100 g Ketamină și Xylazină (2/3

Ketamină 5% și 1/3 Xylazină 2%). După anestezierea șobolanilor s-a efectuat aseptizarea câmpului operator, apoi animalele au fost cântărite, fiecare animal a fost identificat și membrul inferior drept a fost pregătit pentru procedura chirurgicală. Animalele au fost poziționate în decubit ventral, cu membrele fixate în extensie și abducție. Nervul sciatic a fost abordat printr-o incizie curbă la nivelul mușchiului biceps femural, posterior de femur și de articulația genunchiului, divizând astfel mușchiul în două lambouri, anterior și posterior, prin îndepărtarea lor evidențiind nervul sciatic. La aproximativ 0,5 cm cranial de articulația genunchiului, nervul sciatic se trifurcă într-o ramură orientată ventral (nervul tibial), o ramură localizată dorsal (nervul peronier) și o ramură cu dimensiunile cele mai reduse (nervul sural) [10,11]. Membrul posterior al șobolanului este inervat primar de către nervul sciatic și ramurile acestuia.

#### Loturi

În experiment s-au utilizat 2 loturi, a câte 15 șobolani fiecare, operați la nivelul membrului posterior drept: lotul I – la care, după expunerea nervului sciatic, s-a efectuat secționarea acestuia la același nivel față de trifurcație, după secționare nervul fiind reparat prin microsuturi, cu fir 10-0 de prolene, cu sutură termino-terminală epiperineurală, folosind șase puncte de sutură și lotul II – la care, după expunerea nervului sciatic, a fost produsă o leziune prin zdrobire a nervului, pe un segment de 5 mm, la 1-1,2 cm proximal de trifurcație, prin utilizarea unei pense hemostatice menținută timp de 15 secunde.

Postoperator, șobolanii au fost urmăriți timp de 2 săptămâni, SFI s-a determinat pentru evaluarea funcțională la o săptămână (momentul  $T_1$ ) și la 2 săptămâni (momentul  $T_2$ ). SFI, corespunzător analizei funcționale a mersului, a fost calculat pe baza amprentelor plantare, obținute prin eliberarea și deplasarea animalului într-un tunel de sticlă, cu dimensiunea de 8,2 x 42 cm. La lotul I amprente au fost obținute prin impregnarea labelor posterioare ale șobolanului cu cerneală albastră pe o bandă de hârtie, iar la

lotul II amprente au fost obținute prin fotografiere.

Trei parametri ai SFI au fost determinați atât la partea operată, cât și la partea normală, prin măsurarea pe amprente obținute, utilizând formula (1), modificată de Bain și colab. [6].

Pentru o mai bună exactitate a măsurătorilor, s-au utilizat 2 metode: o metodă manuală prin măsurarea pe hârtie a distanței dintre degete și computerizată prin determinarea distanței dintre degete cu ajutorul programului Quantimed A și o metodă computerizată originală, care constă în fotografierea labei picioarelor posterioare ajutorul Celestron Digital Microscope (1,3 MP, ob. x 10). Apoi, prin ambele metode, valorile rezultate au fost introduse în Excel, pentru calculul SFI, efectuând o medie între cele 2 metode de măsurare manuală și computerizată. Pentru calcularea SFI s-au utilizat parametrii prezentați în Fig. 1.

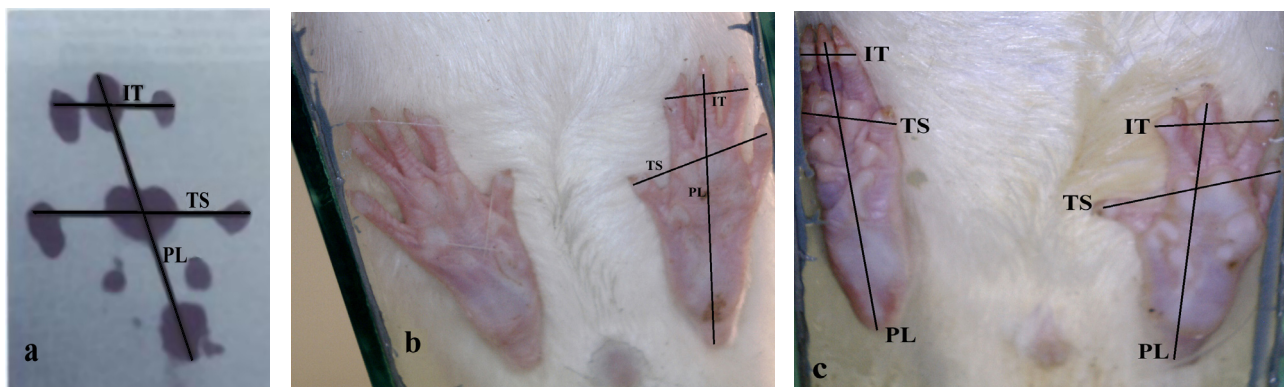
SFI de valoare „0” este considerat normal, iar SFI cu valoare de „-100” indică afectare totală (secționarea completă a nervului sciatic) (tabelul I).

**Tabelul I.** Valorile calitative ale recuperării funcționale în funcție de SFI [12].

Nivelul SFI	Recuperare funcțională
12 până la -12	Excelentă
-13 până la -37	Bună
-38 până la -62	Medie
-63 până la -87	Nesatisfăcătoare
-88 până la -137	Deficit complet

#### Analiza statistică

Pentru descrierea și analiza statistică a datelor s-au utilizat programele Microsoft Excel și SPSS 13.0. Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut prin aplicarea testului Kolmogorov-Smirnov. La compararea datelor cantitative între eșantioane perechi studiate a fost utilizat testul t-Student. Pentru realizarea comparațiilor între tipurile de leziuni 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



**Fig. 1. a.** Modalitatea de calculare a SFI – măsurarea PL, TS și IT – metoda amprente pe hârtie (fără leziune); **b, c.** Suprafața plantară a piciorului posterior la șobolan – metoda foto (**b** - fără leziune, **c** - șobolan cu membrul posterior drept operat).

de corelație  $r$  al lui Pearson. În toate situațiile de mai sus pragul de semnificație statistică a fost considerat  $\alpha=0,05$ .

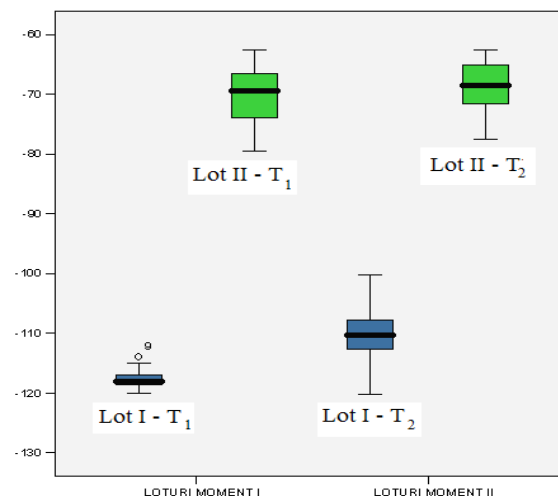
### Rezultate

La membrul posterior operat se observă apropierea distanței dintre degetele 1 și 5 și, respectiv, 2 și 4 și mărirea lungimii amprenteii piciorului. În ambele loturi, la început, animalele nu au aplicat presiune asupra labei lezate, târând-o, păstrând degetele în adducție completă, ca rezultat al disfuncției severe a nervului sciatic. În cursul experimentului, animalele și-au recăpătat gradual abilitatea de a aplica presiune asupra labei lezate și de a depărta degetele exterioare la început, urmate de cele intermediare.

După secționarea nervului sciatic, animalul are tendința de a-și ataca membrele inferioare denervate, în special ultimele două degete [13]. Acest comportament este denumit autotomie (automutilare) și se datorează diesteziei dureroase, care este proiectată mai ales la nivelul degetelor [14]. În timpul experimentului nu au fost înregistrate decese, infecții postoperatorii și autotomie.

Rezultatele pentru analiza statistică descriptivă sunt următoarele (tabelul II, Fig. 2).

Pentru studiul regenerării au fost comparate rezultatele evaluării funcționale la 1, respectiv la 2 săptămâni, prin aplicarea testului  $t$  (Student) perechi. Rezultatele obținute, în urma aplicării testului  $t$  (Student) perechi, indică creșterea semnificativ statistică a valorilor SFI, atât a lotului I -  $T_2$  față de lotul I -  $T_1$  ( $p=0.000$ ), cât și a lotului II -  $T_2$  față de lotul II -  $T_1$  ( $p=0.000$ ). De asemenea, s-a observat o corelație semnificativă statistic între valoarea indexului SFI la lotul I -  $T_1$  și valoarea indexului SFI la lotul I -  $T_2$  ( $r=0.54$ ;  $p<0.04$ ), respectiv între valoarea indexului SFI la lotul II -  $T_1$  și valoarea indexului SFI la lotul II -  $T_2$  ( $r=0.991$ ;  $p<0.000$ ); șobolanii care au avut valori crescute ale SFI la o săptămână, le mențin și la 2 săptămâni.



**Fig. 2.** Tip leziuni studiate: Lot I – secționare nerv, Lot II – zdrobire nerv,  $T_1$  – o săptămână,  $T_2$  – 2 săptămâni.

Conform analizei statistice ANOVA, urmată de aplicarea unui test post-hoc cu corecție Bonferroni pentru realizarea comparațiilor între loturile studiate, în funcție de tipul de leziune, se evidențiază o diferență statistic semnificativă atât între lotul I -  $T_1$  comparativ cu loturile II -  $T_2$  și II -  $T_1$  ( $p=0,000$ ), cât și între lotul I -  $T_2$  comparativ cu loturile II -  $T_2$  și II -  $T_1$  ( $p=0,000$ ).

Între tipurile de leziune s-a constatat o corelație semnificativă statistic între valorile SFI în a doua săptămână (tabelul III).

Din tabelul III se observă că valorile SFI între tipurile de leziuni la 2 săptămâni prezintă o corelație medie, fapt ce înseamnă că nivelul de regenerare este asemănător, indiferent de tipul de leziune folosit.

**Tabelul II.** Indicatorii statistici de centralitate, dispersie și localizare a valorilor SFI pe loturile studiate.

Loturi	Media aritmetică	Deviația Standard	Eroare Standard	Intervale de confidență 95%		Minim	Mediana	Maxim
I - $T_1$	-117.53	1.69	0.44	-118.47	-116.6	-120	-118	-114
I - $T_2$	-110.2	4.99	1.29	-112.96	-107.44	-120	-110.2	-100
II - $T_1$	-70.11	4.79	1.24	-72.76	-67.46	-80	-69.37	-63
II - $T_2$	-68.43	4.21	1.09	-70.76	-66.1	-77	-68.56	-63

**Tabelul III.** Analiza corelațiilor între tipurile de leziune.

		LOT I - $T_1$	LOT I - $T_2$	LOT II - $T_1$	LOT II - $T_2$
LOT I - $T_1$	Pearson Correlation	1	0.54	0.25	0.31
	Sig. (2-tailed)		0.04*	0.36	0.25
LOT I - $T_2$	Pearson Correlation		1	0.61	0.62
	Sig. (2-tailed)			0.02*	0.01*
LOT II - $T_1$	Pearson Correlation			1	0.99
	Sig. (2-tailed)				0.000**
LOT II - $T_2$	Pearson Correlation				1
	Sig. (2-tailed)				

\* Corelație semnificativă pentru  $\alpha=0.05$

\*\* Corelație semnificativă pentru  $\alpha=0.01$



## Discuții

Pentru evaluarea regenerării țesutului nervos, cercetătorii folosesc o baterie de teste de evaluare la șobolan, acest animal fiind cel mai folosit în studiul nervilor periferici. În cadrul bateriei de teste evaluatoare se pot enumera:

- evaluarea funcțională: analiza mersului (prin examenul amprentelor picioarelor), teste senzitive, teste de evaluare a contracției musculare, teste de sprijin etc;
- evaluarea electrofiziologică: determinarea amplitudinii contracției musculare, viteza de conducere la nivelul nervului, timpul de latență etc;
- examinări histologice: evaluare morfometrică, determinări cantitative și calitative;
- evaluarea (cântărirea) masei musculare;
- cercetări de microangiografie.

Actualmente există peste 20 de teste funcționale, cele mai multe însă sunt utilizate în conformitate cu metodologia descrisă mai sus [15,16]. Deși măsurătorile histologice, electrofiziologice și funcționale care studiază regenerarea nervoasă sunt bine stabilite [17,18,19,20], majoritatea autorilor susțin că recuperarea funcției nu este neapărat corelată cu regenerarea histologică și cu cea electrofiziologică [21]. Există o slabă corelație între SFI și diametrul fibrelor nervoase [22]. În studiile regenerării nervului nu se poate aplica numai un singur test, ci teste multiple care să evalueze în totalitate regenerarea, respectiv ar trebui să se facă o evaluare funcțională, electrofiziologică și histologică a nervului [23,24,25]. În prezent, mulți autori acceptă că aceste metode evaluează diferite etape ale regenerării [26].

Pe de altă parte, în evaluarea funcțională la animale este dificil de cuantificat sensibilitatea sau motricitatea. Autotomia și retracția cronică a membrului pot face nefezabilă analiza mersului, mai ales în cazul în care studiul evaluează repararea periferică nervoasă după neurotomie. În cazul leziunii prin zdrobire, în primele 2 săptămâni postleziune, indicii de corelație al reproductibilității metodei SFI între mai mulți examinatori este foarte redus, având însă valori înalte din a 3-a săptămână postoperator [27]. Evaluarea funcțională prin SFI reprezintă totuși o metodă reproductibilă [23].

În afară de calculul SFI, prin analiza amprentelor și mersului, au fost dezvoltate și alte teste cantitative de evaluare a recuperării motorii, EPT (extensor postural thrust) [28]. Un alt studiu experimental, bazat pe măsurarea unui unghi la nivelul labei animalului (TOA – toe-out-angle, unghiul exterior al degetului), utilizând calcaneul și degetele al 3-lea și al 5-lea ca puncte de referință, evaluate prin analiză computerizată [29], a dovedit că și această metodă prezintă o bună corelație cu SFI, determinat după De Medinaceli [2].

În experimentul efectuat am obținut valori ale SFI care cresc semnificativ statistic, la 2 săptămâni postoperator, la ambele loturi. Diferența este semnificativă statistic între

lotul cu leziune prin zdrobire și cel cu secționare și sutură. În cadrul fiecărui lot, acei șobolani care au avut valori crescute ale SFI la o săptămână, mențin și la 2 săptămâni valorile crescute ale SFI ( $r=0.54$ ;  $p<0.04$  – pentru lotul cu secționare și  $r=0.991$ ;  $p<0.000$  – pentru lotul cu zdrobire).

Nivelul de regenerare asemănător, indiferent de tipul de leziune folosit (valorile SFI între tipurile de leziuni la 2 săptămâni prezintă o corelație medie) poate fi interpretat ca un indicator al eficienței metodei de sutură termino-terminală.

Am ales modelul de leziune a nervului sciatic prin zdrobire ca model optim pentru continuarea investigării efectului unor substanțe asupra regenerării nervului periferic, pentru că acest tip de leziune poate fi produs mai ușor decât secțiunea urmată de sutură microchirurgicală. Pe lângă aceasta, într-o leziune produsă prin zdrobire, structura nervului este menținută parțial, favorizând regenerarea nervoasă într-un termen mai scurt. Datele obținute au fost introduse în formula descrisă de Bain și colab. [6], modificată față de cea descrisă de De Medinaceli și colab. [3], prin excluderea parametrului TOF, ceea ce a eliminat riscul variațiilor rezultatelor, impuse de viteza de mers și distanța între pași [1].

## Concluzii

În leziunea nervoasă periferică prin zdrobire, regenerarea are loc mai rapid decât după secțiunea și sutura termino-terminală a nervului.

Pentru evaluarea regenerării nervoase periferice, în leziunile prin zdrobire este recomandat calculul SFI pe baza înregistrării fotografice.

## Bibliografie

1. Pessina Gasparini AL, Barbieri CH, Mazzer N. Correlation between different methods of gait functional evaluation in rats with ischiatic nerve crushing injuries. *Acta Ortop Bras*, 2007; 15(5): 285-289
2. de Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol*, 1982; 77: 634-643
3. de Medinaceli L, DeRenzo E, Wyatt RJ. Rat sciatic functional index data management system with digitized input. *Comput Biomed Res*. 1984; 17(2): 185-192
4. Carlton JM, Goldberg NH. Quantitating integrated muscle function following reinnervation. *Surg Forum*, 1986; 611-612
5. Chen LE, Seaber V, Glisson RR, et al. The functional recovery of peripheral nerves following defined acute crush injuries. *J Orthop Res*, 1992; 10: 657-664
6. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg*, 1989; 83: 129-138
7. Lowdon IMR, Seaber AV, Urbaniak JR. An improved method of recording rat tracks for measurement of the sciatic functional index of DeMedinaceli. *J Neurosci Meth*, 1988; 24: 279-281
8. Dijkstra JR, Meek MF, Robindon PH, Gramsbergen A. Methods to evaluate functional nerve recovery in adult rats: walking track analysis, video analysis and the withdrawal reflex. *J Neurosci*

Meth, 2000; 96: 89-96

9. Varejão AS, Cabrita AM, Meek MF, et al. Ankle kinematics to evaluate functional recovery in crushed rat sciatic nerve. *Muscle Nerve*, 2003; 27: 706-714

10. Ballantyne DL, Chiu DTW, Razaboni RM, et al. **Introduction to microsurgery: a microvascular and microneurological laboratory manual.** University Park Press, Baltimore, 1985; 3: 42-47

11. Ballantyne DL, Reid CA, Harper AD, Shaw WW. The effects of short-term preservation and microvascular free groin flaps in rats. *J Microsurg*, 1980; 2: 101-102

12. Gligor D. Sutura termino-laterală a nervilor periferici. Teză de Doctorat. UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2009; 51-55

13. Zelle RT, Miller DW, Kenning JA, et al. **Experimental peripheral nerve repair: environmental control directed at the cellular level.** *Microsurgery*, 1989; 10: 290-301

14. Kauppila T. Correlation between autotomy-behavior and current theories of neuropathic pain. *Neurosci Biobehav Rev*, 1998; 23:111-129

15. Hamers FP, Lankhorst AJ, van Laar TJ, et al. Automated quantitative gait analysis during overground locomotion in the rat: its application to spinal cord contusion and transection injuries. *J Neurotrauma*, 2001; 18(2): 187-201

16. Bozkurt A, Tholl S, Wehner S. Evaluation of functional nerve recovery with Visual-SSI – A novel computerized approach for the assesment of the Static Sciatic Index (SSI). *J Neurosci Meth*, 2008; 170: 117-122

17. Dellon AL, Mackinnon SE. Selection of the appropriate parameter to measure neural regeneration. *Ann Plast Surg*, 1989; 23: 197-202

18. Ellis JC, McCaffrey TV. Animal model for peripheral nerve grafting. *Otol Head Neck Surg*, 1984; 92: 546

19. Mackinnon SE, Hudson AR, Flak RE, Hunter DA. The nerve regeneration model and trophic factors in vivo. *Brain Res*, 1982; 13:334

20. Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg*, 1985; 75:384

21. Munro CA, Szalai JP, Mackinnon SE, Midha R. Lack of association between outcome measures of nerve regeneration. *Muscle Nerve*, 1998; 21: 1095-1097.

22. Martins RS, Siqueira MG, da Silva CF, Pereira Plese JP. **Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair.** *Arch Neuropsychiatry*, 2006; 750-756

23. Oliveira EF, Mazzer N, Barbieri CH, Selli M. Correlation between functional index and morphometry to evaluate recovery of the rat sciatic nerve following crush injury: experimental study. *J Reconstr Microsurg*, 2001; 17(1): 69-75

24. Santos PM, Williams SL, Thomas SS. Neuromuscular evaluation using gait analysis. *J Neurosci Meth*, 1995; 61(1/2): 79-84

25. Schiaveto De Souza A, Da Silva C, Del Bel E. Methodological evaluation to analyze functional recovery after sciatic nerve injury. *J Neurotrauma*, 2004; 21(5): 627-635

26. De Medinaceli L. Interpreting nerve morphometry data after experimental traumatic lesions. *J Neurosci Meth*, 1995; 58: 29-37

27. Monte-Raso VV, Barbieri CH, Mazzer N. Sciatic functional index in smashing injuries of rats' sciatic nerves. Evaluation of method reproducibility among examiners. *Acta Ortop bras*, 2006; 14(3): 133-136

28. Koka R, Hadlock TA. Quantification of functional recovery following rat sciatic nerve transection. *Experim Neurol*, 2001; 168: 192-195

29. Varejão AS, Cabrita AM, Patrício JA, et al. **Functional assessment of peripheral nerve recovery in the rat: gait kinematics.** *Microsurgery*, 2001; 21:383-388