

Morfología de los nervios periféricos, de sus cubiertas y de su vascularización

M.A. Reina^{a,*}, A. López^{b,*}, M.C. Villanueva^{a,**}, J.A. de Andrés^{c,***} y G.I. León^{d,***}

Servicios de ^aAnestesiología y Reanimación y ^bAnatomía Patológica. Hospital de Mostoles. Madrid.

^cUnidad de Dolor. Hospital General de Valencia.

Resumen

Esta revisión pretende ser una puesta al día de la morfología de los nervios periféricos, las características y las funciones de sus envolturas y, por último, su vascularización.

El sistema nervioso periférico está formado por un conjunto de nervios que tienen la función de recoger los estímulos desde la periferia y de transportar hacia ella la respuesta motora, secretoria o vegetativa que se origine. El tejido conectivo que rodea a los nervios periféricos en toda su extensión está formado por el endoneuro, el perineuro y el epineuro. El endoneuro rodea a los axones de forma individual; éstos se agrupan en fascículos, cada uno de ellos envuelto por el perineuro, y por último el conjunto de fascículos que agrupan a la totalidad de los axones presentes en ese nervio se hallan envueltos por el epineuro. Los axones forman un plexo intraneural de tal forma que los axones van ocupando posiciones en diferentes fascículos a lo largo de su trayecto. El número y el tamaño de los fascículos varían a lo largo del trayecto de un nervio por la disposición plexal de los axones. Los nervios periféricos tienen una rica vascularización en todo su trayecto, con múltiples anastomosis que forman la red vascular intraneural, la cual está formada principalmente por las arteriolas, los capilares, las vénulas poscapilares y las vénulas. En cuanto al efecto de barrera hematoneural y la existencia de permeabilidad capilar, los capilares endoneurales tienen uniones más fuertes, a diferencia de las células endoteliales de los vasos encontrados en el epineuro y en el perineuro. En los troncos nerviosos periféricos existen dos redes distintas de canales linfáticos, separadas por la barrera perineural. Los *nervi-nervorum* son nervios especiales de naturaleza simpática y sensitiva que se originan a partir del propio nervio y de los plexos perivasculares.

Palabras clave:

Nervios periféricos. Epineuro. Perineuro. Endoneuro. Vascularización nerviosa.

The morphology of peripheral nerves, their sheaths and vascularization

Summary

This review aims to update our understanding of peripheral nerves, including the nature and function of their sheaths and, finally, their vascularization. The peripheral nervous system is made up of nerves whose function is to gather stimuli from the periphery as well as to transport the motor, secretory or vegetative responses that are triggered to the periphery. The connective tissue surrounding peripheral nerves all along their extension is made up of endoneuria, perineuria and epineuria. The endoneurium surrounds individual axons, which are grouped in fasciculi, each of which is surrounded by the perineurium and finally, the group of fasciculi that comprise all the axons present in this nerve are surrounded by the epineurium. Axons form an intraneural plexus such that they occupy positions in the various fasciculi along the trajectory of the plexus. The number and size of fasciculi vary along the trajectory of a nerve as a result of the plexal positioning of the axons. Peripheral nerves are richly vascularized throughout their length, with multiple anastomoses forming the intraneural vascular network, which is made up mainly of arterioles, capillaries, postcapillary venules and venules. Regarding the blood-nerve barrier and the existence of capillary permeability: endoneural capillaries have junctures that are stronger than those of the endothelial cells of vessels in the epineurium and perineurium. Two distinct lymph channels networks are present in the peripheral nerve stems and are separated by the perineural barrier. The *nervi-nervorum* are special nerves of a sympathetic and sensory nature that arise from the nerve itself and the perivascular plexuses.

Key words:

Peripheral nerves, epineurium, perineurium, endoneurium, nerve vascularization.

^aMédico adjunto. ^bJefe de Servicio. ^cJefe de Unidad. ^dTécnico superior.

Correspondencia: Dr. M.A. Reina.

Valmojado, 95, 1.º B. 28047 Madrid.

Correo electrónico: miguelangel.rei@terra.es

Aceptado para su publicación en agosto del 2000.

Introducción

Los bloqueos nerviosos periféricos son técnicas anestésicas cada vez más difundidas y usadas cotidianamente en nuestros hospitales; sin embargo, no están exentas de riesgos¹⁻⁹. El conocimiento es el mejor antídoto para evitar las

complicaciones previsibles, para lo cual es necesario ahondar en el saber anatómico de la zona escogida, de sus relaciones con otras estructuras, de la precisa localización del trayecto de los nervios que pretendemos bloquear y del efecto y el destino de las soluciones anestésicas inyectadas en la proximidad de los mismos para disminuir las posibles complicaciones. El uso de las diferentes técnicas de abordaje y los nuevos materiales necesarios para localizar la proximidad del nervio aportan variantes en un pretendido fin común, que es el bloqueo de la transmisión nerviosa y la ausencia de dolor en una zona corporal. El análisis microscópico de las estructuras que forman en su conjunto los nervios periféricos podrá contribuir a un mejor entendimiento de los fenómenos que se producen cuando depositamos anestésicos locales en proximidad de un nervio, por lo que esta revisión pretende ser una puesta al día de la morfología a común a los nervios periféricos, las características y funciones de sus envolturas y, por último, su vascularización.

Nervios periféricos

El sistema nervioso periférico está formado por un conjunto de nervios de diferente grosor y longitud, que tienen la función de recoger los estímulos desde la periferia y de transportar hacia ella la respuesta motora, secretoria o vegetativa que se origine. La mayoría de los nervios son mixtos y están formados por fibras de naturaleza sensitiva, motora y, algunos de ellos, también de naturaleza simpática. Los nervios desde su origen se dirigen a la estructura anatómica que van a inervar y en su trayecto se dividen, al igual que hacen los vasos sanguíneos, en múltiples ramas colaterales antes de dar sus ramas terminales. El ángulo de las ramas colaterales es generalmente agudo respecto al nervio principal. Los anatomistas, para facilitar su estudio, han dividido los nervios en profundos y superficiales, y en general todos ellos siguen un trayecto más rectilíneo que el de los vasos sanguíneos. A lo largo de su recorrido, los nervios frecuentemente se anastomosan entre sí; sin embargo, el término *anastomosis* tiene un significado diferente al ser usado en referencia a los vasos o a los nervios. En las anastomosis nerviosas, las fibras nerviosas están yuxtapuestas y paralelas en paquetes, pero nunca se produce una fusión de las fibras, ya que éstas mantienen siempre su individualidad. Por lo general los nervios se asocian íntimamente con una red vascular, dado que la conducción nerviosa es un proceso que consume energía¹⁰, por lo cual obliga a que los nervios periféricos estén irrigados en todos sus compartimientos, incluyendo una extensa red capilar endoneural en la que el sistema nervioso simpático desempeña un importante papel como regulador del grado de perfusión necesaria¹¹.

El tejido conectivo que rodea a los nervios periféricos en toda su extensión está formado por el epineuro, el perineuro y el endoneuro. Estas formaciones anatómicas han sido estudiadas por diferentes autores desde que Key y Retzius lo hicieran por primera vez en 1876¹².

El endoneuro rodea a los axones de forma individual, éstos se agrupan en fascículos, cada uno de ellos envuelto por

el perineuro, y por último el conjunto de fascículos que agrupan a la totalidad de los axones presentes en ese nervio se hallan envueltos por el epineuro.

Fascículos

Los axones son la prolongación citoplasmática de las neuronas que permiten proyectar señales eléctricas y neuroquímicas desde el cuerpo o soma de la neurona hasta los puntos lejanos donde se encuentra el extremo distal del axón. El axón contiene en su interior el axoplasma y está limitado por una membrana denominada axolema. En el sistema nervioso periférico, el axón se halla envuelto por la célula de Schwann y, en la fibra mielinizada, por un manguito de mielina que esta misma célula produce. Este conjunto está envuelto por una membrana basal denominada neurolema y luego por otra vaina más externa, el endoneuro. El axolema tiene un espesor de 75 Å y está formado por dos delgadas hojas de 20 Å de espesor, separadas por un espacio de 35 Å. Los nervios son la expresión macroscópica del conjunto de los axones que inervan las diferentes zonas de un mismo territorio corporal y, cuando seccionamos un nervio, podemos comprobar que los axones están organizados en grupos denominados fascículos. Cabe esperar que la organización de los axones dentro de un nervio respondiera a una disposición paralela entre sí y con una ubicación más superficial cuando su recorrido es corto, y a una ubicación más central cuando su recorrido es más largo. Sin embargo, no ocurre así. La distribución de los axones dentro de un nervio fue estudiada por diferentes métodos, entre los que podemos citar los siguientes: la disección y el examen histológico; la correlación entre la estimulación eléctrica y la respuesta periférica, y mediante el estudio histológico de la degeneración walleriana tras la sección parcial de un nervio. Los resultados fueron el hallazgo de un plexo intraneural donde los axones van ocupando posiciones en los diferentes fascículos a lo largo de su trayecto, lo que permite una relación de vecindad con diferentes axones y una ubicación más periférica o más central de acuerdo con el fascículo que ocupe a lo largo de su recorrido¹³. Si practicamos sucesivos cortes de un nervio a pocos milímetros de distancia, se puede comprobar que el mapa topográfico de los fascículos varía continuamente, lo que ofrece una imagen plexual. Sunderland observó que este patrón de fascículos variaba 23 veces en tan sólo 46 mm de extensión¹⁷. Posiblemente muchos de los plexos intraneurales se deben a las condensaciones producidas durante el desarrollo con independencia del destino y de la función de las fibras. Si analizamos la proporción de los axones y del tejido conectivo que hay en un nervio, podemos encontrar en un corte transversal que el área fascicular total puede variar entre el 25 y el 75% del total del área del nervio, y que su distribución es tal que los fascículos se agrupan de forma más o menos compacta dependiendo del nervio y de la zona estudiada de un mismo nervio. Si consideramos el área fascicular, entre el 40 y el 50% de ella está ocupado por elementos no neurales, de los cuales entre el 20 y el 30% son fluidos endoneurales y matriz de tejido conec-

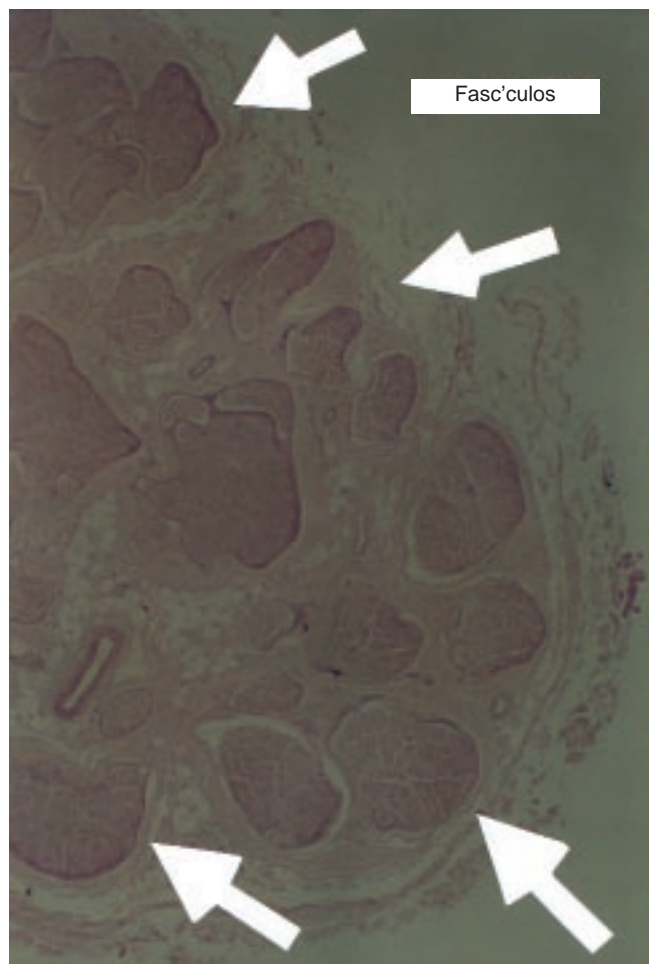


Fig. 1. Sección transversal del nervio ciático humano, que muestra varios fascículos nerviosos inmersos en tejido fibroadiposo epineural. (Tinción de hematoxilina-eosina; aumento, $\times 32$.)

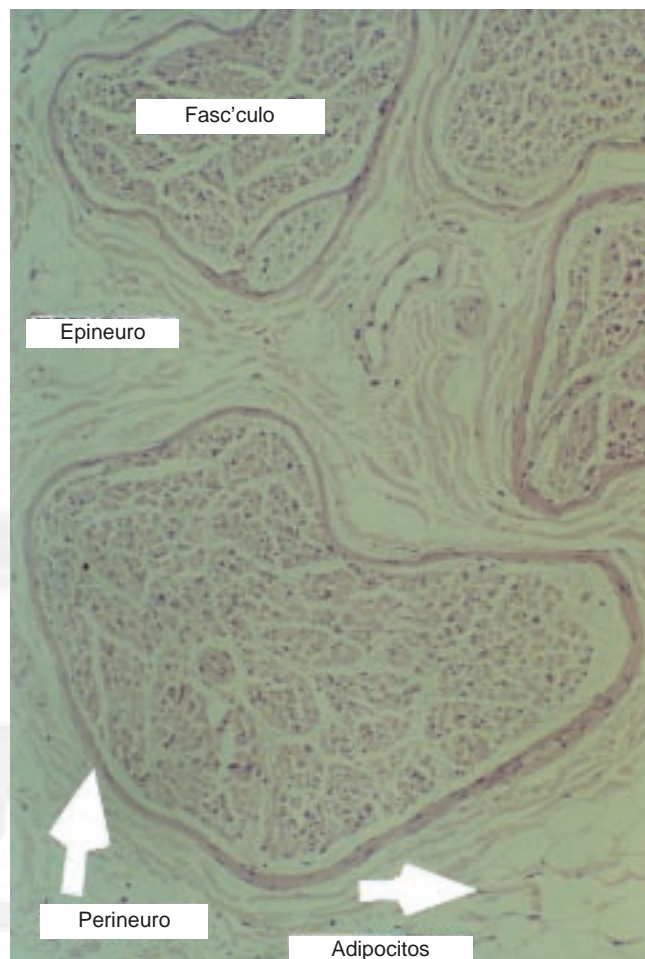


Fig. 2. Cuatro fascículos nerviosos rodeados cada uno por perineuro. En el centro pueden verse una arteriola y una vñula en el epineuro. (Tinción de hematoxilina-eosina; aumento, $\times 125$.)

tivo. Dentro de los fascículos, la densidad de las fibras mielinizadas varía según la edad; por ejemplo, en el nervio poplíteo hay 26.000 fibras mielinizadas/mm² a los 3 días de vida, y una cantidad cercana a las 9.000/mm² a los 10 años de edad. El número y el tamaño de los fascículos pueden variar a lo largo del trayecto de un nervio por la disposición plexual de los axones, y en general es raro que un patrón fascicular se mantenga constante más allá de 15 mm, aunque de forma individual un solo fascículo se pueda hacerlo. Todo esto hace difícil prever el patrón fascicular de un paciente en un punto determinado, ya que este patrón puede ser diferente entre los distintos pacientes y en los puntos homónimos contralaterales de un nervio en un mismo paciente (figs. 1-3).

En general, en un determinado nervio el número de fascículos aumenta, y el área de cada uno de ellos disminuye en las zonas donde se desprenden las ramas nerviosas y en las zonas próximas a las articulaciones. Por el contrario, el número de los fascículos disminuye y el área de cada uno de ellos aumenta en las zonas ubicadas entre la aparición de las

subdivisiones del nervio y en las zonas ubicadas entre las articulaciones.

Por lo general, en la proximidad de las articulaciones los fascículos son más delgados y numerosos y están más acolchados y protegidos por una mayor cantidad de perineuro, con lo cual aumenta la resistencia de esta estructura a la presión y al estiramiento.

No siempre encontramos múltiples fascículos al seccionar un nervio. En determinadas zonas de algunos nervios podemos encontrar un solo fascículo. A modo de ejemplo, podemos hallar un único fascículo en el nervio cubital, por detrás del epicóndilo humeral interno; en el nervio poplíteo externo, en el cuarto distal del muslo, y en el nervio circunflejo debajo de la articulación escapulo-humeral. Sin embargo, el número de fascículos en estos tres nervios puede aumentar hasta 36 fascículos en otras zonas de su trayecto. El nervio mediano puede variar entre tres y 37 fascículos; el nervio ciático a la altura de los glóteos puede variar entre 43 y 137 fascículos, y el nervio ciático poplíteo interno puede variar entre 11 y 93 fascículos. En general, los fascículos

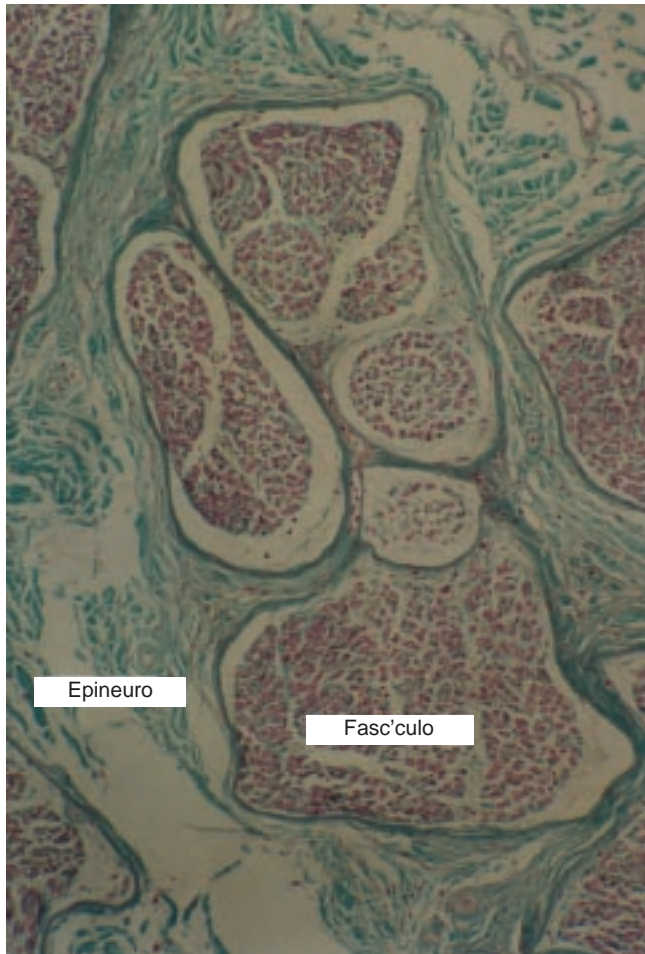


Fig. 3. Con la tinción de tricrómico de Masson pueden apreciarse las fibras colágenas teñidas en verde en el epineuro y en el perineuro. Los fascículos muestran tinción de la matriz colágena intercelular. (Tinción de tricrómico de Masson; aumento, $\times 125$.)

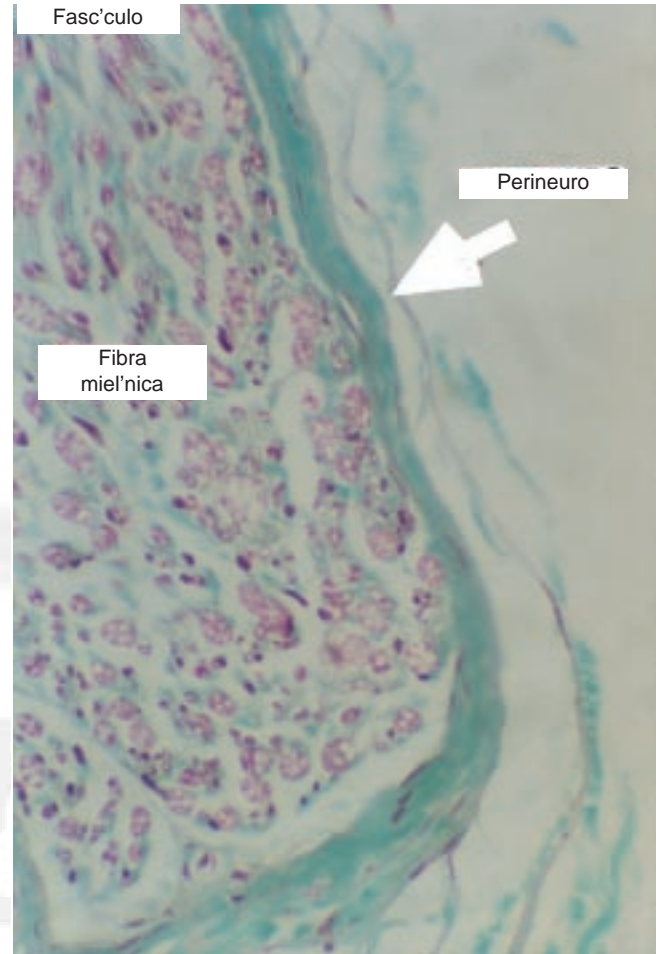


Fig. 4. Detalle a mayor aumento. Nótese la tinción de la mielina en rojo. (Tinción de tricrómico de Masson; aumento, $\times 500$.)

de los nervios son de diferentes tamaños y su espesor puede variar entre 0,04 y 2 mm¹⁸.

Con respecto a la migración de las sustancias introducidas en los nervios hacia espacios del canal espinal, a principio de siglo se demostró que las sustancias introducidas en el espacio subaracnoideo podían llegar a introducirse en los nervios periféricos y, de forma inversa, las inyectadas dentro de los fascículos de un nervio podían penetrar en sentido centrífugo hacia el espacio subaracnoideo, ya que podían migrar hacia el espacio subdural y la rotura de la aracnoides podían facilitar el ingreso de dichas sustancias en el espacio subaracnoideo.

Cubiertas de los nervios periféricos

El endoneuro, el perineuro y el epineuro constituyen las cubiertas de los nervios periféricos. Entre las cubiertas se pueden encontrar fibroblastos, mastocitos, macrófagos, fibras de colágeno agrupadas en haces, fibras elásticas y fibras de reticulina. Estas tres cubiertas de tejido conectivo están presentes a lo largo de toda la extensión del nervio y,

a medida que los nervios se van ramificando, este tejido se va adelgazando (figs. 1-4).

Las características individuales de las diferentes cubiertas permiten a los nervios una pequeña elongación favorecida por la elasticidad de las fibras elásticas y por la disposición en enrejado de las fibras colágenas. Este conjunto fibroso de láminas aporta al nervio solidez y resistencia. Por ejemplo, el nervio ciático humano podrá resistir 84 kg de carga sin romperse. Como respuesta a la adaptación frente a zonas de roce, las cubiertas de los nervios presentan engrosamientos en su espesor, que en ocasiones adoptan una forma gangliiforme cuando la fricción es crónica; tal es el caso de la rama del nervio circunflejo que rodea la cara externa de la porción tendinosa superior del tríceps, del nervio mediano en la muñeca, del nervio intereseo posterior en la muñeca y de la rama terminal externa del nervio peroneo profundo en el tobillo.

En los pacientes ancianos, hay un aumento del epineuro, perineuro y endoneuro por la obliteración de las arterias de los nervios, como consecuencia de la proliferación endotelial y de la fibrosis de la túnica media.

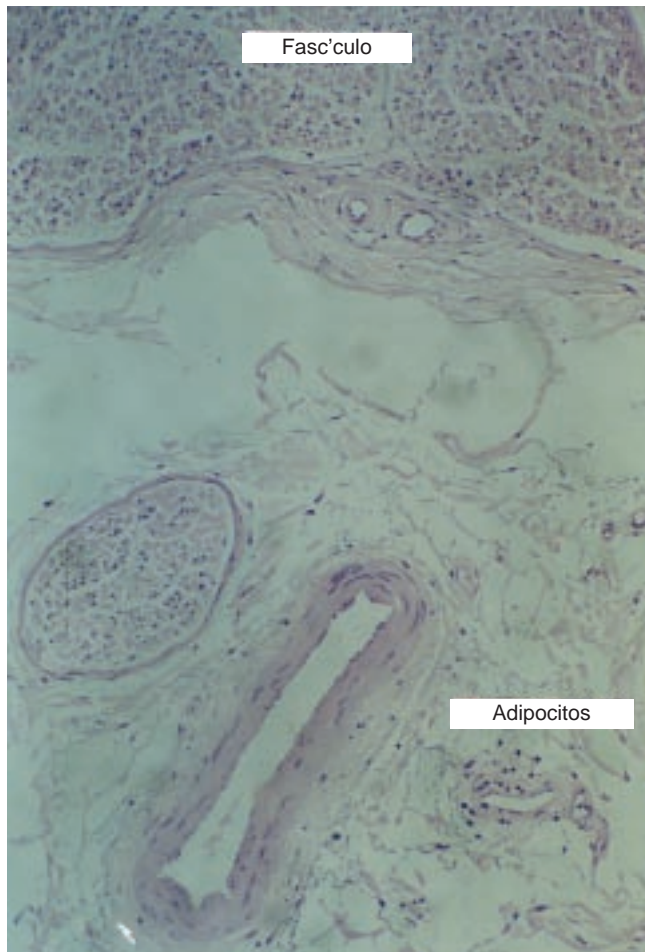


Fig. 5. Detalle del epineuro que muestra tejido fibroadiposo y una arteria. (Tinción de hematoxilina-eosina; aumento, $\times 125$.)

Epineuro

El epineuro es el tejido que rodea y agrupa todos los fascículos y que se condensa sobre la superficie externa del nervio (figs. 1 y 5). Su origen es mesodérmico, y su naturaleza, areolar. Por sus características aporta cierta movilidad al nervio al separarlo de sus estructuras vecinas. Esta movilidad está disminuida en los puntos de salida de las subdivisiones, en la aparición de las ramas nerviosas, en la entrada dentro de los haces musculares y cuando existe una estrecha relación con un vaso durante su trayecto, ya que en tal caso el nervio se adhiere más al vaso que al resto de las estructuras que le circundan formando un conjunto neurovascular. La cubierta que aporta el epineuro no siempre está presente en todos los nervios y, cuando un nervio está formado por un solo fascículo, el epineuro está ausente, o su espesor es tan delgado que es difícil identificarlo. Lo mismo ocurre con los terminales nerviosos, donde el epineuro se adelgaza progresivamente hasta desaparecer. El espesor del epineuro es diferente en cada nervio y en los distintos puntos a lo largo de un mismo nervio. Por ejemplo, el epineuro en el ner-

vio cubital en la zona del epicóndilo interno del húmero ocupa el 22% del área de la sección nerviosa, a diferencia del nervio ciático, en el que el epineuro ocupa el 88% del área a la altura del gloteo. En general, el epineuro ocupa entre el 30 y el 75% del área total^{19,20}. En proporción hay mayor porcentaje de epineuro cuando el nervio está formado por una mayor cantidad de fascículos, aunque éstos sean de menor tamaño, respecto de los nervios formados por escasos fascículos pero de mayor tamaño.

El epineuro está formado principalmente por fibras de colágeno con una disposición longitudinal respecto al eje del nervio, por escasas fibras elásticas, por tejido adiposo, por escasos fibroblastos, por mastocitos²¹, por vasos sanguíneos y por delgadas fibras nerviosas que inervan los vasos^{22,23}. Las fibras de colágeno en el epineuro miden entre 60 y 110 nanómetros en el nervio popliteo humano²⁴, siendo estas fibras más gruesas que las fibras de colágeno encontradas en el endoneuro. Las fibras de colágeno se caracterizan por una periodicidad de banda de 64 nanómetros cuando se observan con el microscopio electrónico de transmisión. Junqueira et al²⁵ han considerado que el colágeno en el epineuro es de tipo I, pero Salonen²⁶ descubrió más tarde que contiene tanto fibras de tipo I como de tipo III. Las fibras elásticas están presentes en menor proporción que las colágenas y miden entre 250 y 500 nanómetros²⁷. El tejido adiposo se halla entre los fascículos, es difícil encontrarlo dentro de los fascículos, aumenta en los pacientes obesos y su proporción respecto al contenido fascicular varía de un nervio a otro y en diferentes puntos de un mismo nervio. El nervio ciático contiene considerables cantidades de grasa, a diferencia de los nervios del miembro superior. Los nervios popliteo externo e interno contienen menos grasa que el tronco ciático, y entre ellos la rama externa suele contener mucha menos grasa que la rama interna²⁸. En el epineuro podemos encontrar los vasos sanguíneos de mayor calibre, linfáticos y pequeñas terminaciones que inervan los vasos, los *nervi-nervorum*¹⁹.

El epineuro, en su conjunto, aporta ciertas ondulaciones en el trayecto nervioso que permiten elongaciones nerviosas durante los movimientos de los miembros. Esta función se suma a la función protectora que ejerce el epineuro frente a una eventual fuerza radial que tienda a comprimir al nervio. Durante la etapa del desarrollo el epineuro aparece después que las células de Schwann, las cuales se encargan de empaquetar los delgados axones²⁹. Las células precursoras de las células epineurales y de las células perineurales aparecen a los 15 días de gestación en el nervio ciático del ratón y no antes del año aparecen células que se parecen a los fibroblastos. El diámetro de las fibras de colágeno del epineuro aumenta después del nacimiento.

Perineuro

El perineuro es la cubierta que envuelve de forma individual cada uno de los fascículos y está formado por un conjunto de láminas celulares y fibras de colágeno interpuestas entre dichas láminas (figs. 2-4 y 6). Antiguamente también fue denominada vaina laminar de Ranvier o perineuro de Robin. Cuando esta lámina envuelve a un fascículo de peque-

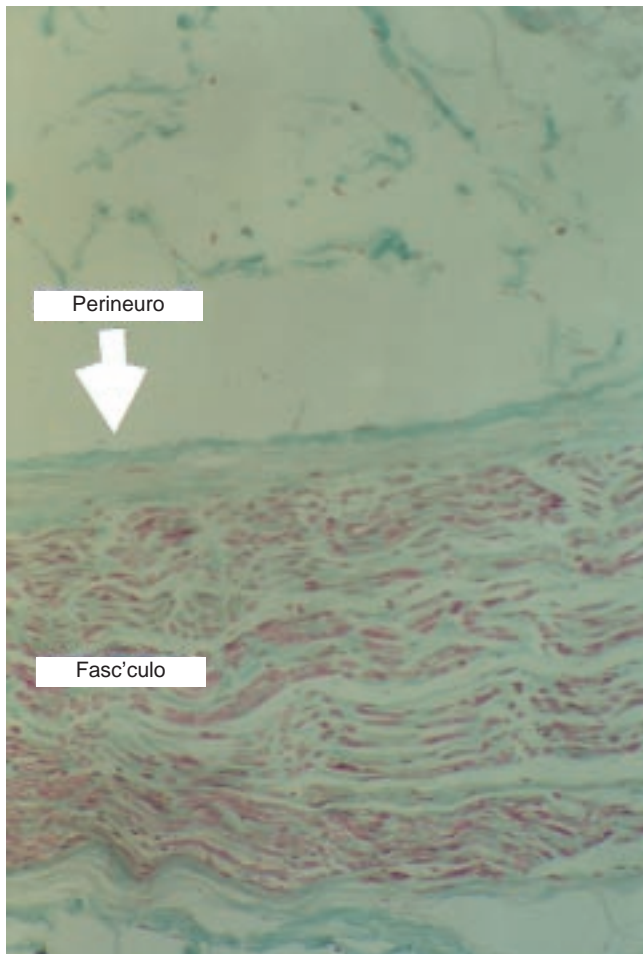


Fig. 6. Sección longitudinal del nervio ciático humano donde se observa la ondulación típica de las fibras nerviosas. (Tinción tricómico de Masson; aumento, $\times 125$.)

o calibre, ten'a aspecto transparente y se la denominaba vaina de Henle. El perineuro está formado por varias láminas celulares continuas y concéntricas a cada fascículo, y cada lámina está formada por un solo plano de células unidas entre sí. Las células se denominan células perineurales, son aplanadas, poligonales y con un espesor menor de 0,1 micrometros. Estas células tienen membranas basales de hasta 0,5 micrometros de espesor³⁰ y en su composición pudieron encontrarse proteoglicanos heparinsulfato, fibronectina y laminina³¹. Esta última se encuentra especialmente en las membranas basales de las láminas más internas³². Estas células tienen sus núcleos aplanados, su citoplasma es granular con escasas mitocondrias y con la presencia de vesículas de pinocitosis de 0,1 micrometros^{33,34}. Estas vesículas disminuyen en número al aproximarse a las terminaciones de algunos manguitos. El número de láminas depende del tamaño de los fascículos y de su proximidad al sistema nervioso central³⁵. Las células perineurales adyacentes se unen entre sí por uniones estrechas, de tipo *zonula ocludens* y hemidesmosomas para formar una lámina y, en suma, forman una barrera a la difusión^{36,37}. Algunos autores, haciendo estudios

de criofractura, han encontrado grupos de partículas de superficie denominadas *ÒPÓ*, características de las uniones *Òenhendadura*^{38,39}. Entre las láminas de las células perineurales se encuentran los espacios perineurales, ocupados por sustancia amorfa fundamental, fibras de colágeno y escasos fibroblastos⁴⁰. Estos espacios podrán comunicarse con el espacio subaracnoideo y el compartimiento subdural a nivel central y tienen un espesor de 100 a 300 Å. Las fibras de colágeno miden entre 40 y 65 nanómetros^{39,36,41} y se alinean de forma longitudinal, aunque algunas de ellas forman una doble espiral. En el perineuro pueden identificarse tres zonas concéntricas. La zona intermedia está formada por una única lámina de células perineurales con firmes uniones entre sí, que está separada del endoneuro por el espacio subperineural^{42,43}. La zona intermedia está formada por 3 a 15 láminas concéntricas de células perineurales⁴¹, donde el número de láminas es proporcional al tamaño de los fascículos. Esta zona puede medir de 5 a 20 micrones de espesor, y cada célula perineural puede medir un micrometro de espesor en la zona nuclear y 0,1 micrometro en la zona sin núcleo. La zona externa es una zona de transición con el epineuro, donde se pierde la disposición laminar de las células y aparecen fibras de colágeno más gruesas. El número de las láminas disminuye al ramificarse los nervios y en los terminales nerviosos⁴⁴.

Las células perineurales tienen una alta actividad metabólica, y en su citoplasma se encontraron enzimas desfosforilantes como, por ejemplo, la ATPasa, la 5-nucleotidasa, la creatinofosfatasa, la glicerofosfatasa; posiblemente una de las funciones de estas células sea mantener una concentración adecuada de sodio, potasio y glucosa en la proximidad de la fibra nerviosa⁴⁵⁻⁴⁷.

El perineuro forma una vaina tubular que permite algunos movimientos de los axones dentro de un fascículo, con un espesor total que varía entre 1,3 y 100 micrones^{18,24}. En general, cuando aumenta el número de fascículos en un nervio, disminuye el espesor del perineuro. Por ejemplo, en el nervio mediano, el perineuro es más grueso en la muñeca que en la axila. En el nervio cubital la diferencia es menos pronunciada al comparar dichas zonas.

Una fibra mielinizada puede tener sólo una lámina de perineuro, y también una sola lámina de perineuro puede acompañar a varias fibras amielínicas y a sus respectivas células de Schwann. En las fibras mielinizadas, la envoltura perineural termina próxima a la placa neuromuscular, aproximadamente 1 a 1,5 micrometros antes de llegar a ella^{48,49}; también termina en la capsula que rodea a las terminaciones nerviosas (corpúsculos de Pacini, de Meissner, etc.)⁵. En las fibras no mielinizadas, la terminación de la envoltura perineural puede apreciarse con más facilidad y se observa como disminuye el número de láminas en esta zona. El perineuro forma una barrera a lo largo del nervio y existen tres zonas donde el perineuro está ausente y pueden comunicarse el epineuro y el endoneuro. Esto ocurre en las terminaciones nerviosas, a la entrada y salida de los vasos sanguíneos que irrigan los nervios y en el punto donde las fibras de reticulina penetran en el perineuro. En el punto donde los vasos sanguíneos entran y salen de los nervios, el

perineuro s—lo tiene una delgada l—mina que la separa del endoneuro.

La funci—n del perineuro es mantener una presi—n intrafascicular y garantizar un efecto barrera^{10,50,51}. El perineuro transmite presi—n al endoneuro, que a su vez transmite una presi—n intracelular dentro del ax—n. Por ejemplo, en el caso de la degeneraci—n walleriana, donde se rompe el tubo endoneural disminuyen la presi—n intrafascicular y la tensi—n del perineuro, lo que se acompa—a de un progresivo encogimiento de los fasc—culos⁵². El perineuro suma una protecci—n adicional en los puntos de ramificaci—n de un nervio, donde puede observarse un aumento de su espesor.

Hay evidencias de que se producen cambios en la funci—n del perineuro durante los procesos de maduraci—n. Las c—lulas perineurales son las primeras en aparecer. Al principio tienen muchos gr—nulos de gluc—geno, ausencia de membrana basal y no presentan uniones estrechas entre s—, a diferencia de lo que ocurre en el adulto, en el que estas c—lulas forman una barrera a la difusi—n⁵³⁻⁵⁶. Esta situaci—n permite proveer y transportar nutrientes a los axones y a las c—lulas de Schwann que los rodean, dado que en este estado inicial a—n no hay vasos endoneurales. Cuando se inicia la producci—n y la secreci—n de insulina en el embri—n, los vasos sangu—neos comienzan a invadir el par—nquima y disminuye la producci—n de gluc—geno en las c—lulas perineurales⁵⁷. El efecto barrera del perineuro disminuye en los estados inmaduros⁵⁸ y en los pacientes mal nutridos, y puede haber consecuencias importantes cuando se produce su rotura. La funci—n barrera del perineuro en ratas no se desarrolla hasta una edad de tres semanas⁵³. El perineuro limita la extensi—n de infecciones y reacciones inflamatorias asociadas. Si un nervio atraviesa una zona infectada y el perineuro est— intacto, no se producen diseminaci—n y neuritis, sino un engrosamiento del perineuro como respuesta al cuadro inflamatorio. Si por el contrario el perineuro est— seccionado, la infecci—n penetra en los fasc—culos y se produce una r—pida diseminaci—n⁵⁹. A diferencia de lo anterior, la rotura del epineuro no tiene efectos nocivos.

Esta barrera hematonerviosa tiene cierta similitud a la barrera hematoencef—lica⁶⁰. fsta fue mencionada por primera vez por Doinikow en 1913⁶¹. En 1961 Waksman⁶² confirm— que esta barrera preven—a el paso de mol—culas de alto peso molecular a los nervios y al endoneuro. M—s tarde, esta idea fue confirmada por Olsson^{63,64} inyectando alb—mina marcada, y posteriormente por Waggner et al⁶⁵ usando ferritina (mol—culas con un di—metro pr—ximo a 10 nan—metros). Las sustancias inyectadas en proximidad del epineuro se dete—an en el perineuro y, despu—s de 3 horas, se encontraban entre las l—minas del perineuro pero no llegaban al endoneuro. M—s tarde Klemm³⁴ inyect— peroxidasa en el endoneuro y en el epineuro por separado, y esta sustancia no lograba difundir a trav—s de las l—minas del perineuro. S—lo lo hac—a por migraci—n transcelular de las ves—culas pinoc—ticas^{66,65} que se encontraban en el interior de las c—lulas perineurales^{66,67}.

Las sustancias marcadas se encontraron en los vasos sangu—neos del epineuro y en las l—minas externas del perineuro, no habi—ndose hallado en zonas pr—ximas a los vasos del endoneuro y tampoco en las l—minas internas del perineuro.

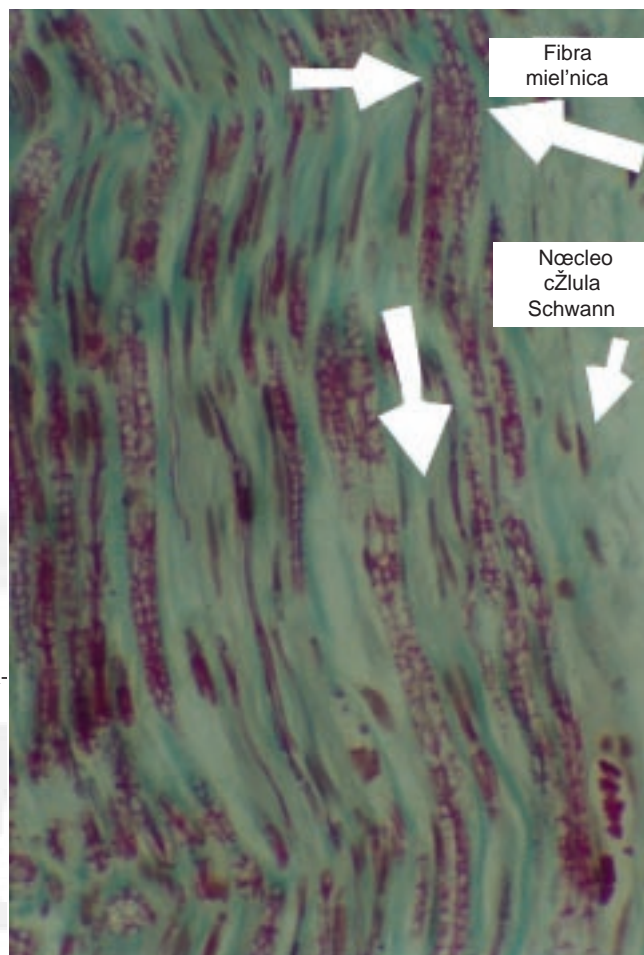


Fig. 7. Secci—n longitudinal a mayor aumento. Pueden apreciarse n—cleos de las c—lulas de Schwann, matriz col—gena y fibras miel—nicas con artefacto òen espina de pescado. (Tinci—n con tricr—mico de Masson; aumento, $\times 500$.)

Esta permeabilidad selectiva y restrictiva se justifica por la presencia de uniones estrechas en las c—lulas endoteliales de los vasos del endoneuro y las uniones especializadas existentes entre las c—lulas perineurales de la l—mina interna del perineuro^{42,43,50,68,69}.

S—derfelt et al comprobaron con prote—nas marcadas c—mo el efecto barrera del perineuro en cad—veres de hasta 22 horas *post mortem*, a—n bajo el efecto de la isquemia, se manten—a y c—mo a partir de este momento el perineuro mostraba una p—rdida de su efecto barrera⁵¹. Olsson et al evaluaron *in vivo* c—mo se pod—a perder el efecto barrera con la lesi—n del nervio y c—mo se pod—a recobrar transcurridos entre dos y 30 d—as a partir del momento de la lesi—n⁵⁰.

Endoneuro

El endoneuro es una delicada l—mina tubular que rodea directamente las c—lulas de Schwann y que contribuye a mantener el medio interno⁷⁰ en que se encuentran estas c—lulas y los axones (figs. 4, 6 y 7). El endoneuro que rodea tanto los

axones mielinizados como los axones no mielinizados están formado por dos láminas diferentes: una externa con fibras de colágeno agrupadas en una dirección longitudinal, y otra interna donde las fibras de colágeno tienen una dirección desorganizada⁷¹. Antiguamente estas láminas debían su nombre a sus descubridores, por lo que a la lámina más externa se la denominaba mangas de Henle y a la más interna, como mangas de Plenck y Laidlaw. Las fibras de colágeno de la lámina interna están estrechamente relacionadas con la lámina basal de las células de Schwann. Esta lámina basal tiene colágeno de tipo IV y, cuando se estudió por microscopía electrónica, se observó cómo se forma un plano denso y otro translucido que rodea las células de Schwann. Cuando se hicieron estudios histológicos para determinar su composición, en ambos planos se detectó laminina, salvo en los nodos de Ranvier, donde se encontraron fibronectina y proteoglicanos heparinsulfato^{31,32}.

Las características del colágeno en el endoneuro son similares a las del encontrado en el perineuro, el diámetro de estas fibras se mide entre 30 y 60 nanómetros, y entre ellas pueden encontrarse microfibrillas de forma ocasional⁷². Mientras que algunos autores consideran que este colágeno es de tipo III, otros investigadores opinan que es de tipo I y II. Sin embargo, los estudios bioquímicos han demostrado que el colágeno dominante es de tipo I. En el endoneuro, al colágeno también se le puede encontrar invaginado por la membrana basal, con lo que se observa una doble membrana alrededor de la fibra, o bien se le puede encontrar englobado por las membranas de las células de Schwann⁷³, que apenas envuelven a los axones no mielinizados. De esta forma, el colágeno aporta resistencia a la tensión en dicha estructura. El endoneuro de los nervios cutáneos contiene más fibras de colágeno que el endoneuro de los nervios más profundos, y esto ocurre posiblemente para aumentar su protección. En cuanto al origen del colágeno endoneural, se cree que es sintetizado por las células de Schwann, donde coincidentemente se encuentran en mayor proporción que los fibroblastos, en una relación de 9 a 1. Por otra parte, debemos recordar que estas fibras ya están presentes en esa zona antes de la aparición de los fibroblastos. En los estados inmaduros, durante su formación en el embrión el endoneuro se presenta como grupos aislados de fibras de colágeno entremezclado con las células de Schwann y sumado a unos pocos fibroblastos que forman dicho colágeno. Cuando aparecen los fibroblastos en el endoneuro y comienzan a multiplicarse, la cantidad de colágeno endoneural aumenta abruptamente.

Los macrófagos son otro tipo de células que se encuentran en el endoneuro. Se caracteriza por la presencia de grandes gránulos heterogéneos en su citoplasma y se hallan en localizaciones perivasculares⁶³. Según Gambe, los macrófagos están ausentes entre las raíces nerviosas centrales y los ganglios sensitivos⁷⁴ y sólo representan un 2 a un 4% del total de las células presentes⁷⁵. Los macrófagos están generalmente localizados próximos a los vasos sanguíneos o entre las láminas del perineuro. Estos tienen una importante actividad lítica mediada por la fosfatasa ácida, con gran capacidad de fagocitosis, la cual se evidencia cuando se inyec-

ta en su proximidad carbón coloidal. Estas células han sido estudiadas en los últimos años con más profundidad gracias al uso de marcadores inmunohistológicos.

Cuando los macrófagos se encuentran fagocitando desechos de las envolturas de mielina, los macrófagos desarrollan contactos especializados con las células endoteliales. Los fibroblastos del endoneuro también desarrollan actividades fagocíticas⁷⁶. Los mastocitos están presentes en el endoneuro de la rata; sin embargo, es raro encontrarlos en el endoneuro del conejo o del ser humano. El endoneuro, junto con el epineuro y el perineuro, contribuye a resistir la elongación de un axón sometido a tensión. Esta situación se ve facilitada por el trayecto ondulado de los axones. Estas ondulaciones pueden observarse como estriaciones diagonales en el epineuro y perineuro con la ayuda de la luz oblicua, y se denominan bandas espirales de Fontana⁷⁷. Cuando sometemos el nervio a un ligero estiramiento, estas bandas desaparecen. El conocimiento de estas ondulaciones en los axones puede adquirir relevancia cuando es necesario calcular las velocidades de conducción de los nervios periféricos, y debemos considerar su longitud real, no su longitud aparente, que es la distancia que coincide con la longitud del nervio. El endoneuro está separado de la superficie de las células de Schwann y de las células endoteliales de los vasos por una membrana basal.

El conjunto endoneuro-célula de Schwann funciona como un mecanismo de aislamiento que evita interferencias entre la conducción del impulso nervioso de los axones vecinos⁸.

Ocasionalmente, en el endoneuro puede haber cuerpos hialinos también denominados cuerpos de Renaut. Estos cuerpos miden entre 20 y 150 micrómetros de diámetro y varios cientos de micrómetros de longitud. Estos cuerpos están formados por fibras de colágeno desorganizadas y fibroblastos incluidos⁷⁹. Estos tienden a ser más numerosos en sitios donde los nervios están sujetos a compresión, como es el caso del nervio mediano en la muñeca y del nervio cubital en el codo.

Vascularización

La importancia de la vascularización de los nervios periféricos viene dado porque los axones de los nervios periféricos son vulnerables a la isquemia por la gran distancia que hay entre el cuerpo neuronal y la extensión del axón. Las múltiples anastomosis que existen en los nervios periféricos permiten asegurar un equilibrio entre las demandas metabólicas y el flujo sanguíneo, así como adaptar las necesidades de los axones ante situaciones de hipoxia, de isquemia, de estrés y de los diferentes estados morfológicos presentes en las diferentes neuropatías⁸⁰.

Para asegurar una adecuada irrigación sanguínea, los nervios periféricos tienen dos sistemas vasculares independientes que se anastomosan entre sí. Hay un sistema vascular extrínseco y otro sistema intrínseco. El primero está formado por arterias, arteriolas y vénulas que se encuentran en el epineuro, y el segundo está formado por el conjunto de capilares longitudinales que se encuentran dentro de los fascículos y en relación con el endoneuro. La anastomosis entre

ambos sistemas vasculares está formada por vasos que se encuentran en el epineuro y perineuro, y gracias a ellos los nervios pueden resistir ante los estados de isquemia.

Los vasos endoneurales tienen características propias que les confieren una particularidad funcional, lo cual se pone de manifiesto ante las situaciones de isquemia y de hipovolemia. Los capilares endoneurales son más grandes que en otros tejidos; sin embargo, la distancia entre los capilares es mayor comparada con la de otros tejidos como el cerebro o el músculo. El gran tamaño de los capilares contrarresta la escasa autorregulación de estos vasos, que tienen una escasa contractilidad, por lo que los nervios son sensibles frente a los cambios de volumen y de la presión de perfusión. A esto se suma la notable distancia intercapilar, que puede convertir en ineficiente la perfusión endoneural, ya que debemos recordar que el flujo sanguíneo del nervio es dependiente de dicha distancia intercapilar, lo cual convierte a estos tejidos en un sustrato más vulnerable al edema endoneural.

Morfológicamente las arteriolas tienen menos músculo liso y lámina elástica interna, lo que hace que sean menos rígidas y tengan una mayor tendencia al colapso cuando aumenta la presión endoneural.

Arterias

Como se ha comentado anteriormente, los nervios periféricos tienen una rica vascularización en todo su trayecto, con múltiples anastomosis que forman la red vascular intraneural. Esta red vascular está formada principalmente por arteriolas, capilares, vénulas poscapilares y vénulas. Los nervios tienen una abundante irrigación, y en un estudio de los *vasa-nervorum* se han encontrado que en el nervio cubital de los gatos el 92% de los vasos tienen un diámetro inferior a 10 micrómetros. La relación vasos y fibras mielinizadas es de 1:25, y esta proporción es bastante constante en diferentes zonas de los nervios⁸¹. Son excepciones el nervio ciático y el nervio mediano, donde pueden encontrarse vasos de mayor calibre.

Las arterias que irrigan los nervios proceden de las arterias principales o de sus ramas, están próximas al nervio y penetran en él para terminar en arteriolas intraneurales (fig. 5).

El número de arterias que llegan a un nervio varía entre los pacientes y, dentro de un mismo paciente, varía entre las regiones contralaterales homónimas. El origen es variable y puede ser reforzado y/o aun reemplazado en el curso de su trayecto por las anastomosis procedentes de las arterias próximas^{82,83}. En general, los nervios de mayor tamaño no reciben necesariamente más vasos que los de menor tamaño. Los nervios pueden recorrer distancias considerables sin recibir ningún vaso, ya que en ese segmento se pueden nutrir por las cadenas de los vasos descendentes intraneurales. Por ejemplo, los nervios mediano y cubital carecen de vasos nutricios en la axila y en el codo, y la irrigación se mantiene por los vasos que penetran en la axila y forman las gruesas cadenas vasculares intraneurales descendentes. En el miembro superior se encuentran de dos a 16 ramas arteriales por cada segmento de los miembros y por cada nervio. La distancia máxima entre dos aferencias arteriales varía entre 6 y

8 cm. Cuando Sunderland estudió la irrigación sanguínea en ocho cadáveres adultos y 17 fetos mediante disección, encontró que en el nervio mediano los vasos podían variar entre 5 y 11 en el brazo y entre uno y 11 en el antebrazo; en el nervio cubital podían variar entre tres y 13 en el brazo y entre dos y 19 en el antebrazo, y en el nervio radial en su porción superficial en el brazo podían variar entre cuatro y 14. El tamaño de las arterias nutricias es variable, siendo sus diámetros próximos a 1 mm en los vasos de mayor tamaño. Las arterias de los nervios son habitualmente cortas y fijan el nervio a un conjunto vascular próximo. Habitualmente tienen una longitud de 5 a 15 mm antes de alcanzar el nervio, aunque algunas pueden ser de hasta 25 mm, como es el caso de los vasos que derivan de la arteria radial hacia el nervio mediano en el antebrazo. En general, todos los vasos entran y salen del nervio a través del espesor de una lámina de tejido conectivo que une el vaso al nervio en forma de un meso y que es denominado mesoneuro⁸⁵. De esta forma, los vasos nutricios no entran en el nervio en cualquier punto de su circunferencia, sino a lo largo de la línea de fijación del mesoneuro, lo que permite movimientos del nervio sin afectar su irrigación y justifica la retracción de los extremos de un nervio después de haber sido seccionado. Lundborg, al no poder confirmar estos hallazgos, ha cuestionado el ingreso de los vasos a través del mesoneuro. Cuando los vasos llegan a la superficie del nervio, en general se dividen en dos ramas, una ascendente y otra descendente, y se produce una unión con ramas similares ubicadas más arriba o más abajo formando una red vascular en el espesor del meso. Las arterias de los nervios presentan unas características intraneurales determinadas. Los vasos aportan las arteriolas superficiales que se suceden con las arteriolas intraneurales, los precapilares y los capilares que, tras sucesivas anastomosis, forman una red vascular longitudinal intraneural que irriga todo el nervio (fig. 8). En general, los vasos intraneurales recorren un trayecto vertical u oblicuo entre los fascículos. Los vasos de mayor tamaño se encuentran en las zonas centrales del nervio entre los fascículos o sobre su superficie (fig. 5). De éstos derivan los vasos de menor calibre que penetran dentro de los fascículos⁸⁶. En general, en el interior de los fascículos se encuentran capilares y, cuando hallamos una arteriola precapilar, es muy probable que ese fascículo se subdivida a corta distancia y el vaso citado quede en un tabique interfascicular (fig. 8). Los vasos nutricios adoptan un curso oblicuo cuando pasan a través de la vaina perineural formando un mecanismo de válvula que se cierra mediante ciertos engrosamientos de los fascículos⁸⁷. En un corte transversal se pueden encontrar entre 36 y 64 capilares por milímetro cuadrado, cantidad que disminuye hasta 20 a 30 capilares por milímetro cuadrado a partir de los 65 años de edad. La distancia entre capilares varía de 0,08 mm en el recién nacido, 0,13 mm en la adolescencia y 0,15 mm en la edad adulta⁸⁸. Estos cambios posiblemente se deban al aumento del tamaño de las fibras nerviosas al completarse el proceso de mielinización. Los capilares que se encuentran en el endoneuro están recubiertos por una lámina externa y otra lámina interna de endoneuro. Los capilares entran en el endoneuro en su lámina externa después de recorrer una

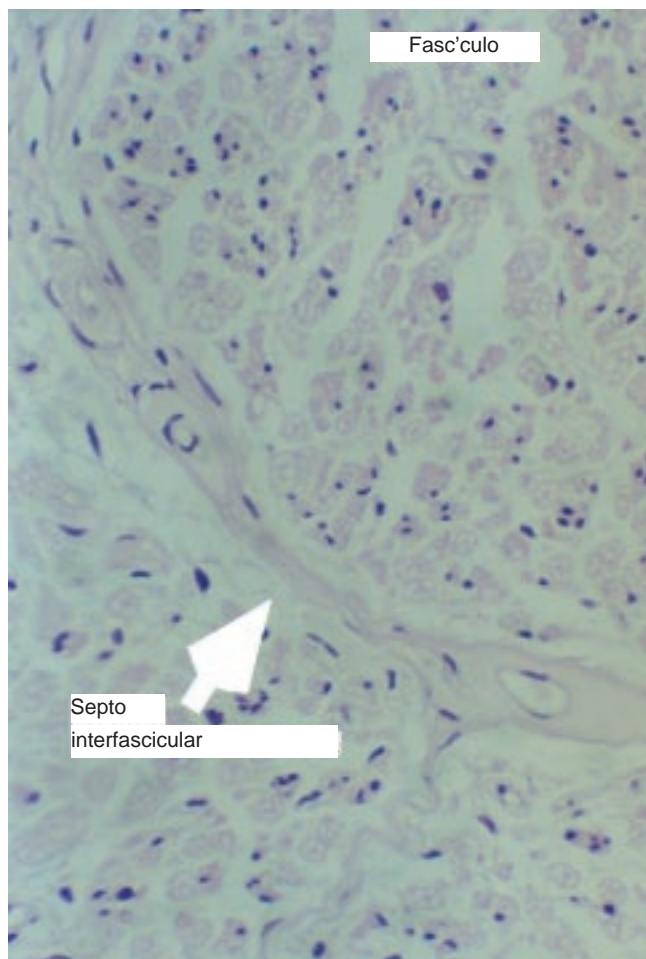


Fig. 8. Tabique interfascicular con vasos pequeños arteriolares. (Tinción de Hematoxilina-eosina; aumento, $\times 500$.)

corta extensión por el perineuro. Esto posiblemente ayuda a mantener la integridad de la barrera perineural. La entrada de sustancias dentro del endoneuro es evitada por la barrera hematoneurial que forman las aparentadas uniones endoteliales de los vasos⁶⁸. Sin embargo, esta barrera no es completa en las raíces nerviosas y ganglios, donde las células endoteliales presentan fenestraciones con aperturas de 60 a 70 nanómetros de diámetro^{63,68,89,90}.

En cuanto al efecto de barrera hematoneurial y la existencia de permeabilidad capilar, los capilares endoneurales tienen uniones más fuertes que las células endoteliales de los vasos encontrados en el epineuro y perineuro, y se caracterizan por ser más impermeables a muchas sustancias, entre las que se encuentran moléculas de alto peso molecular como las proteínas. Sin embargo, la impermeabilidad del endotelio capilar endoneural puede verse afectada si se produce anoxia o traumatismo. Con respecto al control autonómico de los vasos intraneurales, ante una respuesta simpática se produce constricción y lentecimiento del flujo, que en algunos casos puede llegar a interrumpir el flujo por completo, reapareciendo el mismo cuando cesa el estímulo

inicial. Los vasos intraneurales son también sensibles a las diferencias de temperatura y aumentan súbitamente su flujo a partir de 35 °C, lo que se manifiesta clínicamente por una recuperación de la visibilidad capilar que a temperaturas inferiores no se detectaba.

Venas

Las venas tienen una disposición análoga a las arterias. Las venas de los nervios superficiales desembocan en su mayoría en las venas profundas y, cuando desaguan en las venas superficiales, lo hacen a través de una anastomosis de pequeño calibre que desaguan después en las venas profundas. Las venas de los nervios satélites de un gran paquete arteriovenoso desaguan en las venas musculares próximas a la red que forman los *vasa-vasorum* que rodean las arterias. Las venas de los plexos van a parar a los vasos laterales que provienen de los músculos vecinos.

Los vasos venosos de mayor calibre son las vénulas, y se encuentran en mayor proporción que las arteriolas, con un patrón intraneural similar, abandonando al nervio junto a las arteriolas penetrantes o próximas a ellas.

Linfáticos

En los troncos nerviosos periféricos existen dos redes distintas de canales linfáticos, separadas por la barrera perineural: una red capilar superficial epineural drenada por los linfáticos asociados a las arterias⁹¹, y una red endoneural profunda⁹².

Hay una red capilar linfática en el epineuro que no está en comunicación con los espacios perineurales y endoneurales, la cual drena en linfáticos de mayor tamaño y ganglios linfáticos.

Dentro de los fascículos no existen verdaderos capilares linfáticos, sino espacios endoneurales entre los axones y espacios dentro de las láminas perineurales que drenan hacia las cadenas linfáticas.

Nervi-nervorum

Son nervios especiales de naturaleza simpática y sensitiva, que se originan a partir del propio nervio y de los plexos perivasculares. Estos nervios forman un plexo que se ubica en su mayor parte en el epineuro y que envía proyecciones hacia el perineuro y el endoneuro para terminar en los *vasa-vasorum*. Rechthand et al demostraron que los vasos epineurales y perineurales tienen un plexo adrenérgico que los envuelve, lo que no ocurre con los vasos endoneurales⁹³. En los nervios perivasculares de los *vasa-nervorum* de la rata^{94,95} y del ser humano⁹⁶, se han detectado noradrenalina, serotonina, péptido intestinal vasoactivo, sustancia P y neuropéptido Y.

Conclusión

El estudio de los fascículos y sus envolturas nos permite comprender la gran variabilidad morfológica que existe en-

tre las diferentes zonas observadas a lo largo del trayecto de un mismo nervio. Los fascículos pueden variar en cantidad y tamaño. El epineuro, perineuro y endoneuro pueden variar sus características morfológicas. Llegados a este punto, podríamos preguntarnos: ¿existen diferencias en la latencia, duración o el grado de bloqueo anestésico observado al depositar un anestésico local en zonas morfológicamente diferentes de un mismo nervio?

Con respecto a las características propias de la vascularización de los diferentes nervios, su análisis podría ayudarnos a interpretar los factores locales implicados en la depuración de los anestésicos locales administrados en un bloqueo nervioso, así como el bloqueo producido durante una anestesia regional intravenosa, donde los anestésicos locales llegan a los axones, por un lado, procedentes de la extravasación de los grandes vasos epineurales, difundiendo al intersticio endoneural a través de las células perineurales, y por otro lado difundiendo directamente a través de los capilares endoneurales, donde las células endoteliales representan la última barrera para llegar hasta las células de Schwann y los axones mielínicos y amielínicos.

Futuros trabajos deberán cuantificar si las diferentes vías de abordaje anestésico de un nervio o plexo nervioso pueden presentar características propias de bloqueo nervioso por el patrón topográfico intraneural y las características de las envolturas en ese punto del nervio, además de representar una alternativa para su localización.

Agradecimiento

A la empresa Becton Dickinson, España, por su contribución a la publicación en color de las figuras.

BIBLIOGRAFÍA

- Lärfström B, Wennberg A, Widen L. Late disturbances in nerve function after block with local anaesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1966; 10: 111-122.
- Myers RR, Kalichman MW, Reisner LS, Powell HC. Neurotoxicity of local anesthetics. Altered perineurial permeability, edema and nerve fiber injury. *Anesthesiology* 196; 54: 29-35.
- Ridevik B, Lundborg G. Permeability of intraneural microvessels and perineurium following acute, graded experimental nerve compression. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 11: 179-187.
- Selander S, Sjöstrand J. Longitudinal spread of intraneurally injected local anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978; 22: 622-634.
- Selander D, Dhunžr KG, Lundborg G. Peripheral nerve injury due to injection needles used for regional anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 21: 182-188.
- Selander D, Brattsand R, Lundborg G, Norborg C, Olsson Y. Local Anesthetics: importance of mode of application, concentration and adrenaline for the appearance of nerve lesions. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 23: 127-136.
- Hafteç J, Thomas PK. Electron microscope observations on the effects of localized crush injuries on the connective tissues of peripheral nerve. *J Anat* 1968; 103: 233-243.
- Gentili F, Hudson AR, Hunter D, Kline DG. Nerve injection injury with local anesthetics agents: a light and electron microscopic, fluorescent microscopic and horseadish peroxidase study. *Neurosurgery* 1980; 6: 263-272.
- Kalichman MW, Powell HC, Reisner LS, Myers RR. The role of 2-chloroprocaine and sodium bisulfite in rat sciatic nerve edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986; 45: 566-575.
- Lundborg G. Structure and function of the intraneural microvessels as related to trauma, edema formation and nerve function. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57: 938-948.
- Selander D, Marisson LG, Karlsson L, Svanvil J. Adrenergic vasoconstriction in peripheral nerves of the rabbit. *Anesthesiology* 1985; 62: 6-10.
- Key A, Retzius G. Studien in der anatomic des nervesystems und des bindegewebes. Estocolmo: Samson and Wallin, 1876.
- Aguayo AJ, Bray GM, Terry LC, Swezey E. Three dimensional analysis of unmyelinated fibers in normal and pathologic autonomic nerves. *J Neuropathol Exp Neurol* 1976; 35: 136-151.
- Sunderland S, Bedbrook GM. The cross-sectional area for peripheral nerve trunks occupied by the fibres representing individual muscular and cutaneous branches. *Brain* 1949; 72: 613-624.
- Sunderland S, Marshall RD, Swaney WE. The intraneural topography of the circumflex musculocutaneous and obturator nerves. *Brain* 1959; 82: 116-129.
- Sunderland S, Ray LJ. The intraneural topography of the sciatic nerve and its popliteal divisions in man. *Brain* 1948; 71: 242-258.
- Sunderland S. The intraneural topography of the radial, median and ulnar nerves. *Brain* 1945; 68: 243-255.
- Sunderland S, Bradley KC. The perineurium of the peripheral nerves. *Anat Rec* 1952; 113: 125-142.
- Sunderland S, Bradley KC. The cross-sectional area of peripheral nerve trunks devoted to nerve fibres. *Brain* 1949; 72: 428-449.
- Sunderland S. The connective tissues of peripheral nerves. *Brain* 1965; 88: 841-854.
- Olsson Y. Mast cells in human peripheral nerve. *Acta Neural Scand* 1971; 47: 357-368.
- Waggener JD, Beggs J. The membranous covering of neural tissues: an electron microscopy study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967; 26: 412-426.
- Burkel WE. Perineurium, endoneurium and tissue space in peripheral nerve. *Anat Rec* 1966; 154: 325.
- Tohgi H, Tsukagoshi H, Toyokura Y. Quantitative changes with age in normal sural nerves. *Acta Neuropath* 1977; 38: 213-220.
- Junqueira LCU, Montes GS, Kristzan RM. The collagen of the vertebrate peripheral nervous system. *Cell Tissue Res* 1979; 202: 453-460.
- Salonen V. Connective tissue reactions to peripheral nerve injury. *Ann Univ Turku* 1987; 28: 1-8.
- Ferreira JM, Caldini EM, Montes GS. Distribution of elastic fibers in peripheral nerves in mammals. *Acta Anat* 1987; 130: 168-173.
- Sunderland S. The adipose tissue of peripheral nerves. *Brain* 1945; 68: 118-122.
- Osawa T, Ide C. Changes in thickness of collagen fibrils in the endo and epineurium of mouse sciatic during development. *Acta Anat* 1986; 125: 245-251.
- Gambe HJ, Eames RA. An electron microscope study of the connective tissues of human peripheral nerve. *J Anat* 1964; 98: 655-663.
- Paetau, Mellström K, Vaehri A, Haltia M. Distribution of a major connective tissue protein fibronectin, in normal and neoplastic human nerve tissue. *Acta Neuro pathol* 1980; 51: 47-51.
- Schiff R, Rosebluth J. Ultrastructural localization of laminin in rat sensory ganglia. *J Histochem Cytochem* 1986; 34: 1691-1695.
- Hope J, Bourne GH. Electron microscopic demonstration of the perineurial epithelium in rat peripheral nerve. *Acta Anat* 1963; 52: 193-201.
- Klemm H. Das perineurium als diffusionsbarriere gegenüber peroxidase beu epi und endoneuraler applikation. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1970; 108: 431-445.
- Shanta TR, Bourne GH. The perineurial epithelium. A new concept. En: Bourne GH, editor *Structure and function of nervous tissue* (vol 1). Nueva York: Academic Press, 1968; 379-459.
- Thomas PK, Jones DG. The cellular response to nerve injury. Regeneration of the perineurium after nerve section. *J Anat* 1967; 101: 45-55.
- Lieberman AR. The connective tissue elements of the mammalian nodose ganglion. An electron microscope study. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1968; 89: 95-111.
- Reale E, Luciano L, Spitznas H. Zonulae occludentes of the myelin lamellae in the nerve fiber layer of the retina and in the optic nerve of the rabbit: a demonstration by the freeze-fracture method. *J Neurocytol* 1975; 4: 131-140.
- Reale E, Luciano L, Spitznas M. Freeze-fracture faces of the perineurial sheath of the rabbit sciatic nerve. *J Neurocytol* 1975; 4: 261-270.
- Sunderland S, Bradley KC. The perineurium of peripheral nerves. *Anat Rec* 1952; 113: 125-141.
- Thomas PK. The connective tissue of peripheral nerve: an electron microscope study. *J Anat* 1963; 97: 34-44.

42. Shantaveerappa T, Bourne GH. Enzyme histochemical properties of the perineurial epithelium following nerve transection. *Anat Rec* 1964; 150: 35-47.
43. Shantaveerappa T, Bourne GH. Perineurial epithelium. A new concept of its role in the integrity of the peripheral nervous system. *Science* 1966; 154: 1464-1467.
44. Burkel WE. The histological fine structure of perineurium. *Anat Rec* 1967; 168: 177-190.
45. Shanthaveerappa TR, Bourne GH. The perineurial epithelium, a metabolically active continuous protoplasmic cell barrier surrounding peripheral nerve fasciculi. *J Anat* 1962; 96: 527-537.
46. Shanthaveerappa TR, Bourne GH. The perineurial epithelium: nature and significance. *Nature* 1963; 199: 577-579.
47. Llewelyn JG, Thomas PK. Perineurial sodium-potassium ATPase activity in streptozotocin-diabetic rats. *Exp Neurol* 1987; 97: 375-382.
48. Saito A, Zacks SI. Ultrastructure of Schwann and perineurial sheath at the mouse neuromuscular junction. *Anat Rec* 1969; 164: 379-382.
49. Kerjaschi D, Stockinger L, Zur Struktur und funktion des perineuriums. Die endigungsweise des perineuriums vegetativer nerven. *Z Zellforsch* 1970; 110: 386-400.
50. Ollsson Y, Kristensson K. The perineurium as a diffusion barrier to protein tracers following trauma to nerves. *Acta Neuropath* 1973; 23: 105-111.
51. Soderfeldt B, Olsson Y, Kistensson K. The perineurium as a diffusion barrier to protein tracers in human peripheral nerve. *Acta Neuropath* 1973; 25: 120-126.
52. O'Daly JA, Imaneda T. Electron microscopy study of Wallerian degeneration in cutaneous nerves caused by mechanical injury. *Lab Invest* 1967; 17: 744-771.
53. Kristensson K, Olsson Y. The perineurium as a diffusion barrier to protein tracers. Differences between mature and immature animals. *Acta Neuropath* 1971; 17: 127-138.
54. Gambe HJ, Breathnach AS. An electron microscope study of human foetal peripheral nerves. *J Anat* 1965; 99: 573-584.
55. Kristensson K. Transport of fluorescent protein tracer in peripheral nerves. *J Anat* 1965; 99: 573-584.
56. Ochoa J. The sural nerve of the human fetus electron microscope observations and counts of axon. *J Anat* 1971; 108: 231-245.
57. Duckett S, Scott T. Glycogen in human fetal sciatic nerve. *Rev Can Biol* 1913; 7: 731-737.
58. Shield LK, King HM, Thomas PK. A morphologic study of human fetal sural nerve. *Acta Neuropath* 1986; 70: 60-70.
59. Sunderland S. The effect of rupture of the perineurium on the contained nerve fibres. *Brain* 1946; 69: 149-152.
60. Aker FD. A study of hematic barriers in peripheral nerves of albino rabbits. *Anat Rec* 1972; 174: 21-27.
61. Doinikow B. Hsitologische und histopathologische untersuchungen am peripheren nervensystem. Mittels vitales färbung. *Folia Neuro-Biol* 1913; 7: 731-754.
62. Waksman BH. Experimental study of diphtheritic polyneuritis in the rabbit and guinea pig. III The blood-nerve barrier in the rabbit. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961; 20: 35-77.
63. Olsson Y. Topographical differences in the vascular permeability of the peripheral nervous system. *Acta Neuropath* 1968; 10: 26-33.
64. Olsson Y, Kristensson K, Klatzo I. Permeability of blood vessels and connective tissue sheaths in the peripheral nervous system to exogenous proteins. *Acta Neuropath* 1971; 17 (Supl 5): 61-69.
65. Waggener JD, Bunn SM, Beggs J. The diffusion of ferritin within the peripheral nerve sheath: an electron microscopy study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1965; 24: 430-443.
66. Latker CH, Lynch KJ, Shinowara NL, Rapoport SI. Vesicular profiles in frog perineurial cells preserved by rapid freezing and freeze substitution. *Brain Res* 1985; 345: 170-175.
67. Shinowara NL, Michel ME, Rapoport SI. Morphological correlates of permeability in the frog perineurium: vesicles and transcellular channels. *Cell Tissue Res* 1981; 227: 11-22.
68. Olsson Y, Resse TS. Permeability of vasa nervorum and perineurium in mouse sciatic nerve studied by fluorescence and electron microscopy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1971; 30: 105-119.
69. Ohara S, Ikuta F. On the occurrence of fenestrated vessels in Wallerian degeneration of the peripheral nerve. *Acta Neuropath* 1985; 68: 259-262.
70. Seneviratne KN, Peiris OA. The role of diffusion barriers in determining the excitability of peripheral nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1970; 33: 310-318.
71. Sunderland S, Bradley KC. Endoneurial tube shrinkage in the distal segment of a severed nerve. *J Comp Neurol* 1950; 93: 411-424.
72. Friede RL, Bischhausen R. The organization of endoneurial collagen in peripheral nerves as revealed with the scanning electron microscopy. *J Neurol Sci* 1978; 38: 83-89.
73. Usbiki T, Ide C. Three-dimensional architecture of the endoneurium with special reference to the collagen fibril arrangement in relation to nerve fibers. *Arch Histol Jap* 1986; 49: 553-563.
74. Gambe HJ. Comparative electron microscopic observations on the connective tissues of a peripheral nerve and a spinal nerve root in the rat. *J Anat* 1964; 98: 17-24.
75. Oldfors A. Macrophages in peripheral nerves. An ultrastructural and enzyme histochemical study on rats. *Acta Neuropath* 1980; 49: 43-49.
76. Schubert T, Friede RL. The role of the endoneurial fibroblasts in myelin degradation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1981; 40: 134-154.
77. Clarke E, Bearn JG. The spiral bands of Fontana. *Brain* 1972; 95: 1-20.
78. Esplin DW. Independences of conduction velocity among myelinated fibers in cat nerve. *J Neurophysiol* 1962; 25: 805-821.
79. Asbury AK. Renaut bodies. A forgotten endoneurial structure. *J Neuropathol Exp Neurol* 1973; 32: 334-343.
80. Low PA, Lagelund TD, Mc Manis PG. Nerve blood flow and oxygen delivery in normal, diabetic and ischemic neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 1989; 31: 355-438.
81. Marcarian HQ, Smith RD. A quantitative study on the vasa nervorum in the ulnar nerve cats. *Anat Rec* 1968; 161: 105-110.
82. Sunderland S. Blood supply of the nerves of the sciatic nerve and its popliteal divisions in man. *Arch Neurol Psychiat* 1945; 54: 283-289.
83. Sunderland S. Blood supply of peripheral nerves. Practical considerations. *Arch Neurol Psychiat* 1945; 54: 280-282.
84. Sunderland S. Blood supply of the nerves of the upper limb in man. *Arch Neurol Psychiat* 1945; 53: 91-115.
85. Kline DG, Hackett ER, Davis GD, Myers MB. Microcirculation of peripheral nerves. *J Neurosurg* 1975; 42: 114-121.
86. Hromada J. On the nerve supply of the connective tissue of some peripheral nervous system, components. *Acta Anat* 1963; 55: 343-352.
87. Lundborg G. Ischemic nerve injury. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1970; 6: 79-90.
88. Lang J. Über da bindegewebe und die gefäße der nerven. *Z Anat Entw Gesch* 1962; 123: 61-79.
89. Jacobs J. Penetration of systematically injected horseradish peroxidase into ganglia and nerves of autonomic nervous system. *J Neurocytol* 1977; 6: 607-618.
90. Jacobs JM, Mac Farlane RM, Cavanagh JB. Vascular leakage in the dorsal root ganglia of the rat. Studied with horseradish peroxidase. *J Neurol Sci* 1976; 29: 95-114.
91. Mulder JD. An experimental and critical study on the spreading of foreign substances in the nerve. *Acta Morph Meerl Scand* 1938; 1: 238-304.
92. Steer JC, Horney FD. Evidence for passage of cerebrospinal fluid along spinal nerves. *Can Med Ass J* 1968; 98: 71-74.
93. Rechthand E, Hernoven A, Sato S, Rapoport SI. Distribution of adrenergic innervation of blood vessels in peripheral nerve. *Brain Res* 1986; 374: 185-189.
94. Appenzeller O, Dhital KK, Corvan T, Burnstock G. The nerves to blood vessels supplying blood to nerves: the innervation of the vasa nervorum. *Brain Res* 1984; 304: 383-386.
95. Dhital K, Lincoln J, Appenzeller O, Burnstock G. Adrenergic innervation of vasa and nervi nervorum of optic, sciatic, vagus and sympathetic nerve trunks in normal and streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res* 1986; 367: 39-44.
96. Appenzeller O, Lincoln J, Zumwalt R, Zamir H. Vasa nervorum and nervi nervorum: adrenergic and peptidergic innervation of normal and neuropathic sural nerves. *Ann Neurol* 1989; 26: 185-189.