

Możliwości wykorzystania materiałów nie ulegających degradacji jako tub w rekonstrukcjach nerwów obwodowych

JERZY GOSK¹, PIOTR MAZUREK¹,
PAWEŁ REICHERT¹, WITOLD WNUKIEWICZ¹,
ROMAN RUTOWSKI^{1, 2}

¹ Katedra Chirurgii Urazowej, Klinika Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki Akademia Medyczna we Wrocławiu

² Zakład Medycyny Sportu, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Przerwanie ciągłości pnia nerwowego jest wskazaniem do wykonania rekonstrukcji szwem bezpośrednim, lub najczęściej z użyciem wszczepów nerwów autogennych. Alternatywą do stosowania wszczepów nerwowych, może być użycie tub zbudowanych z polimerów ulegających lub nie ulegających biodegradacji.

W pracy przedstawiono możliwości wykorzystania polimerów nie ulegających biodegradacji, zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i praktyce klinicznej. Zwrócono uwagę na zalety tych materiałów, jak również na ograniczenia w ich zastosowaniu. Ponadto przedstawiono kierunki dalszego rozwoju i możliwości wzbogacania tub o czynniki przyspieszające regenerację nerwową, tj. komórki Schwanna, komórki mezenchymalne, substancje neurotroficzne (NGF, GDNF, CNTF, VEGF, PDGF), elementy macierzy pozakomórkowej (kolagen, laminina, fibronektyna) oraz elementy strukturalne ułatwiające regenerację aksonów (filamenty).

W podsumowaniu określono cechy, ja-

kie powinna spełniać przydatna w praktyce klinicznej tuba. Wszystko wskazuje na to, że dalsze kierunki badań nad zastosowaniem polimerów w rekonstrukcjach nerwów obwodowych, oparte będą o materiały ulegające degradacji. Rola materiałów nie ulegających degradacji, sprowadzać się będzie do wykorzystania ich jako grup kontrolnych w badaniach eksperymentalnych, oraz w badaniach poszczególnych czynników przyspieszających regenerację.

Słowa kluczowe: przerwanie ciągłości nerwu, wszczepy nerwów, materiały nie ulegające degradacji, sztuczna tuba nerwowa

The possibilities of using a non-degradable materials as conduits in peripheral nerve reconstructions

Summary

Rupture of the nerve is indication to perform reconstruction by direct neurorrhaphy or with autogenic nerve grafts. An alternative to using nerve grafts may be employ of an artificial conduits consisted of degradable or non-degradable polymers.

In this study we presented the possibilities of using of non-degradable polymers in experimental studies and medical practice. The advantages of these materials were emphasized, but also limitations in its use were described. Directions in future progress and possibilities of enrichment nerve conduits by nerve regeneration facilitating factors such as: Schwann cells, mesenchymal stem cells, neurotrophic factors (NGF, GDNF, CNTF, VEGF, PDGF), extracellular matrix elements (collagen, laminin, fibronectin) and struc-

tural elements improving axon regeneration (filaments) were also described.

In summary the properties of useful in medical practice neural tube were established. All indicate that future directions of experimental studies on using polymers in peripheral nerve reconstructions will be based on degradable materials. The role of non-degradable materials will be limited to using as control groups in experimental studies and in studies of following nerve regeneration improving factors.

Key words: neurotmesis, nerves grafts, non-degradable materials, artificial nerve conduit

WSTĘP

Uszkodzenia pni nerwowych V stopnia w skali Sunderlanda, wymagają wykonania rekonstrukcji mikrochirurgicznej [1]. W niewielkich ubytkach (0,5–1cm) zwykle jest możliwe wykonanie bezpośredniego zespolenia kikutów nerwu [1]. W większych ubytkach konieczne jest zastosowanie wszczepów autogenego nerwu czuciowego. Najczęściej wykorzystywany w praktyce klinicznej jest nerw łydkowy [1, 2].

Ujemną stroną takiej procedury jest deficyt czuciowy związany z jatrogennym, zamierzonym uszkodzeniem nerwu służącego jako wszczep oraz ryzyko wytworzenia bolesnego nerwiaka [2, 3]. W rozległych uszkodzeniach grubych pni nerwowych, liczba dostępnych nerwów czuciowych może być niewystarczająca dla wykonania rekonstrukcji [3]. Skłoniło to do poszukiwania alternatywnych metod uzupełniania ubytków w ciągłości pni nerwowych, w tym wykorzystania polimerów w formie tub [3, 4]. Ich zadaniem jest pomostowanie ubytku w nerwie, ochrona regenerujących aksonów oraz ich właściwe ukierunkowanie [3, 4].

POLIMERY NIE ULEGAJĄCE DEGRADACJI

Tuby wykorzystywane w badaniach eksperymentalnych, jak i w praktyce klinicznej, mogą zostać w oparciu o ich porowatość i degradowalność sklasyfikowane jako:

1. nieprzepuszczalne – nie ulegające degradacji;

2. półprzepuszczalne – nie ulegające degradacji;

3. resorbowalne – ulegające degradacji [3, 4].

Pierwszym nie ulegającym degradacji i nieprzepuszczalnym polimerem wykorzystywanym do produkcji tub był silikon [4]. Ściana tuby wykonana z tego materiału uniemożliwia przenikanie przez nią substancji rozpuszczalnych, tlenu i produktów przemiany materii [4]. Jednocześnie materiał ten cechuje znaczna elastyczność [4].

Biomateriałami nie ulegającymi degradacji i półprzepuszczalnymi wykorzystywanymi do produkcji tub, były polysulfony oraz kopolimer PAN/PVC (poliacrylonitryle/polivinylochloride). Badania przeprowadzone przez Uzmana i Villegasa wykazały, że w przebiegu regeneracji nerwu w tubie półprzepuszczalnej wykonanej z PAN/PVC, dochodzi do wytworzenia większej liczby zmielinizowanych aksonów i mniejszego rozplemu tkanki łącznej w porównaniu z tubami nieprzepuszczalnymi [5]. Tuby wykonane z PAN/PVC były zdolne do podtrzymywania regeneracji nerwu nawet przy braku dalszego kikuta nerwu [6].

BADANIA EKSPERYMENTALNE

Badania doświadczalne prowadzone w latach 80. XX w. przez Lundborga [7, 8] i Williamsa [9] wykazały, że proces reinerwacji w tubach silikonowych jest efektywny tylko przy ubytkach rzędu 10 mm lub mniejszych. W badaniach eksperymentalnych obserwowano w świetle tuby silikonowej nagromadzenie płynnej treści, zawierającej czynniki neurotroficzne oraz obecność komórek zapalnych [10]. Zwrócono również uwagę na fakt, że tuby wykonane z materiału nieprzepuszczalnego pozwalają na szybsze i efektywniejsze nagromadzenie czynników neurotroficznych w ich wnętrzu, w porównaniu z tubami półprzepuszczalnymi [3]. Zjawisko to może być korzystne w małych ubytkach nerwu, w których proces regeneracji zachodzi stosunkowo szybko [3, 4]. Jednak w większych ubytkach, półprzepuszczalność ściany tuby okazuje się być nieodzowna dla procesu regeneracji nerwowej [3, 4].

Materiały nie ulegające degradacji pozostają po zakończeniu reinerwacji jako ciało obce i wywołują reakcję włóknistą wokół siebie [3]. Znajdują one jednak nadal zastosowanie w badaniach eksperymentalnych, służąc jako grupy kontrolne dla oceny przydatności innych substancji w produkcji tub nerwowych [11–13]. W czasie oceny doświadczalnej tuby wykonanej z chitozanu i PLA (polylactic acid) w naprawie 10 mm ubytku nerwu kulszowego szczura,

Xie i wsp. stwierdzili wyższość tego kopolimeru jako czynnika ułatwiającego regenerację nad tubą silikonową [11]. W swoich badaniach, Wang obserwował większą liczbę zmielinizowanych włókien nerwowych i większą szybkość przewodzenia po wykorzystaniu tub z hialuronianu, w porównaniu z wypełnionymi solą tubami silikonowymi [12]. Z kolei Chen wykazał, że zastosowanie żelu zawierającego lamininę, kolagen i fibronektynę poprawia intensywność regeneracji nerwu, w stosunku do regeneracji zachodzącej w tubach silikonowych wypełnionych solą [13].

W badaniach doświadczalnych wykorzystywano również tuby z PVDF (polyvinylidene fluoride). Były one rozciągane, a następnie poddawane działaniu pola elektrycznego. Implanty wszczepiano w 4 mm ubytek nerwu kulszowego myszy. Po 12-tygodniowej obserwacji, w tak przygotowanych tubach obserwowano większą liczbę zmielinizowanych aksonów w stosunku do grupy kontrolnej [14]. Wstępnego mechanicznego rozciągania nie wymagały piezoelektryczne tuby produkowane z kopolimeru PVDF i TFE (trifluoroethylene) [15].

W dodatnio naładowanych tubach przebieg procesu regeneracji nerwu kulszowego szczura w ubytkach powyżej 10 mm był lepszy, w porównaniu do procesu regeneracji zachodzącego w ujemnie naładowanych tubach i tubach nie naładowanych [15]. W doświadczeniu wykazano, że efekt piezoelektryczny był odpowiedzialny za wzrost aksonów [15]. Ograniczenie w zastosowaniu polimerów piezoelektrycznych stanowi ich nieodegradowalność. Obecnie trwają prace nad możliwościami zastosowania polimerów piezoelektrycznych ulegających degradacji [16].

ZASTOSOWANIE KLINICZNE

Próby klinicznego zastosowania tub silikonowych były podejmowane przez różnych autorów. Lundborg wraz z zespołem przeprowadził randomizowane prospektywne badania kliniczne, porównując wyniki po bezpośrednim zespoleniu nerwu w ubytkach 3–5 mm z wynikami po zastosowaniu tuby silikonowej. Po rocznej obserwacji nie stwierdził on istotnych różnic, w przebiegu procesu regeneracji w obu grupach chorych [17]. W późniejszej obserwacji od 1 roku do 3 lat, część chorych wymagała usunięcia implantu z powodu nasilonego lokalnego dyskomfortu w miejscu wszczepienia [17]. Na konieczność usuwania tub silikonowych z powodu lokalnego włóknienia, przewlekłego ucisku nerwu i neuropatycznych dolegliwości bólowych, zwró-

cił również uwagę Merle [18]. Braga-Silva z zespołem stosował tuby silikonowe w rekonstrukcjach nerwu pośrodkowego i łokciowego z ubytkiem rzędu 2–5 cm u 26 pacjentów. Dobry efekt terapeutyczny uzyskał on u pacjentów z ubytkiem nerwu nie przekraczającym 3 cm [19]. W 7 przypadkach konieczne było usunięcie tuby z powodu podrażnienia [19]. W publikacji z 2004 roku Lundborg skłonił do: „there is no convincing evidence to encourage the use of silicone tubes” [20].

W praktyce klinicznej wykorzystywano również tuby wykonane z PTFE (polytetrafluoroethylene) [21]. Stanec wykorzystał tuby z tego materiału u 43 pacjentów z uszkodzeniami nerwów obwodowych na przedramieniu i ubytkami rzędu 15–60 mm. Po minimum dwuletniej obserwacji u ok. 75% pacjentów z krótkimi ubytkami (15–40 mm), uzyskał on powrót czucia na poziomie S3+ i siły mięśniowej na poziomie M3. W większych ubytkach (41–60 mm) użyteczną reinerwację obserwowano tylko w około 13,3% przypadków [21].

ROZWIĄZANIA PRZYSZŁOŚCIOWE

W początkowych badaniach eksperymentalnych stosowano puste tuby silikonowe lub tuby wypełnione solą [16]. Ograniczenie zakresu regeneracji do ubytków nie przekraczających 10 mm, skłoniło badaczy do podejmowania badań w kierunku zmiany właściwości samej tuby, jak i celowości wzbogacenia implantu elementami macierzy pozakomórkowej, czynnikami neurotroficznymi, filamentami i komórkami [22]. Francel zaobserwował, że dodanie plasterka nerwu kulszowego szczura do tuby silikonowej, powoduje intensyfikację procesów regeneracyjnych i możliwość przywrócenia funkcji nerwu w ubytkach przekraczających 15 mm [22]. Użyte fragmenty tkanki nerwowej stanowiły źródło komórek, czynników neurotroficznymi i elementów macierzy pozakomórkowej [22].

Tuby silikonowe służyły wielu badaczom w eksperymentach nad wpływem poszczególnych czynników na potencjał regeneracyjny nerwu. Spośród czynników neurotroficznymi wykorzystywano dla wzbogacenia implantu: nerve growth factor (NGF), glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF), ciliary neurotrophic factor (CNTF), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF) [23–30].

W niezależnych badaniach He, Xu, Lee i Rich wykazali duże znaczenie NGF, w procesie przyspieszania regeneracji nerwowej [23–26]. He po podaniu

do tuby silikonowej roztworu soli z NGF obserwował zwiększenie szybkości przewodzenia włókien ruchomych nerwu kulszowego szczura, po 6 tygodniach od wszczęcia implantu w 5 mm ubytek w porównaniu z grupą kontrolną [23]. Xu uzyskiwał stopniowe uwalnianie aktywnego NGF, poprzez jego umieszczenie w mikrosferach zbudowanych z polifosfoestru (PPE). W modelu doświadczalnym na szczurach z 10 mm ubytkiem nerwu kulszowego, wykazano po 3 miesiącach obserwacji w tubach silikonowych wypełnionych roztworem soli z zawieszonymi mikrosferami, większą liczbę i gęstość włókien nerwowych w stosunku do pustych tub lub tub wypełnionych solą z mikrosferami, zawierającymi nieaktywną białek [24].

W swoich badaniach Lee stosował heparynę do immobilizacji NGF. W jego eksperymencie zastosowanie tuby silikonowej wypełnionej żelem fibrynowym zawierającym heparynę (wiązącą NGF) dawało podobne wyniki, jak wykonanie rekonstrukcji z wszczepami w 13 mm ubytku nerwu kulszowego szczura. Zastosowanie pustych tub silikonowych lub tub zawierających tylko żel fibrynowy z heparyną skutkowało gorszymi wynikami [25].

Dla uzyskania lepszych wyników regeneracji, stosowano również podaż do tub silikonowych komórek Schwanna oraz komórek mezenchymalnych, uzyskiwanych ze szpiku kostnego (MSCs) [31, 32]. Wstrzyknięcie uzyskanych z kikuta bliższego i dalszego nerwu kulszowego szczura komórek Schwanna do tuby silikonowej stosowanej w leczeniu 10 mm ubytku, powodowało pobudzenie procesów regeneracyjnych w porównaniu do tuby nie zawierającej komórek [31]. Działo się tak pomimo faktu, że liczba komórek Schwanna była mniejsza od ich optymalnego stężenia [31].

Badania przeprowadzone przez Chena wykazały, że zastosowanie przypominających fibroblasty komórek mezenchymalnych zawieszonych w 2% żelatynie wypełniającej tubę silikonową, w wyraźny sposób przyspiesza procesy regeneracji z efektem porównywalnym do użycia komórek Schwanna [32]. Autorzy sugerowali, że nieodróżnicowane komórki mezenchymalne, mogą wspomagać regenerację nerwu przez sekrecję czynników wzrostowych i odkładanie elementów błony podstawnej [32]. Ponadto tuby silikonowe stosowano dla oceny przydatności elementów składowych macierzy pozakomórkowej tj. kolagenu, lamininy i fibronektyny [13, 33].

Dążąc do uzyskania idealnej tuby dla naprawy nerwu, zwłaszcza w większych ubytkach, analizowano celowość zastosowania filamentów, które ukierunkowywałyby i podtrzymywałyby regenerujące aksony. Jako pierwszy tuby silikonowe wypełnio-

ne 8 poliamidowymi filamentami zastosował Lundborg, w rekonstrukcjach 15 mm ubytku nerwu kulszowego szczura [34]. Itoh stosował tuby silikonowe z 8 kolagenowymi lub wykonanymi z PLA filamentami, w uzupełnianiu 15 mm ubytku nerwu kulszowego szczura [35]. Cai testował tuby silikonowe wypełnione Matrigelem z 16 filamentami z PLLA (poly-L-lactic acid) przy 14 i 18 mm ubytkach nerwu kulszowego szczura [36]. Bunting ocenił przydatność tub silikonowych z bioaktywnymi włóknami szklanymi, w uzupełnianiu 5 mm ubytku nerwu kulszowego szczura [37].

PODSUMOWANIE

Wielokierunkowe badania pozwoliły na określenie cech optymalnej w zastosowaniu klinicznym tuby. Materiał, z którego jest ona wykonana musi być nietoksyczny, nieantygenowy i nieonkogenny [38].

Tuba musi wykazywać odpowiednie właściwości mechaniczne. Zbyt wiotka ściana tuby spowoduje zwiększoną podatność na ucisk ze strony otaczających tkanek. Nadmierna sztywność i twardość ściany, będzie skutkować odczynem włóknistym i uszkodzeniem pobliskich tkanek. Konieczna jest również odpowiednia elastyczność tuby, która zapewni właściwą ochronę nerwu w miejscach narażonych na rozciąganie (np. w okolicy stawu łokciowego) [4].

Większość autorów jest zgodna, że ściana tuby powinna być półprzepuszczalna, bo tylko to zapewni prawidłową wymianę pomiędzy środowiskiem zewnętrznym, a wnętrzem tuby [3, 4]. Możliwa jest dzięki temu wymiana metabolitów (dyfuzja substancji odżywczych np. glukozy, tlenu, eliminacja produktów przemiany materii) oraz dyfuzja do światła tuby substancji wzrostowych i troficznych powstałych w środowisku zewnętrznym (czynniki gojenia rany) [3, 4]. Pory w ścianie tuby powinny być tak małe, aby zapobiec infiltracji przez fibroblasty, co może doprowadzić do rozplemu tkanki włóknistej, a jednocześnie na tyle duże, żeby umożliwić rewerskularyzację [4].

Niezwykle istotne jest dobranie wymiaru wnętrza tuby, tak aby nie powodowała ona ucisku kikutów nerwu. Jednocześnie zbyt duży wymiar wnętrza tuby w stosunku do średnicy nerwu, może spowodować penetrację tkanki włóknistej do jej wnętrza [3]. Właściwości ściany tuby muszą również umożliwić założenie szwów [38]. Potrzeba spełnienia tych wszystkich wymogów, ukierunkowała badania na możliwości wykorzystania polimerów ulegających biodegradacji do produkcji tub [3, 4, 38].

LITERATURA

- [1] GOSK J., KNAKIEWICZ M., WIĄCEK R. i wsp.: Wykorzystanie kleju fibrynowego w rekonstrukcjach nerwów obwodowych. *Polim. Med.* (2006), 36 (2), 11–15.
- [2] GOSK J., RUTOWSKI R., WIĄCEK R. i wsp.: Jatrogenne uszkodzenia nerwów kończyn dolnych – przyczyny, zapobieganie, wskazania do leczenia operacyjnego. *Chir. Narz. Ruchu Ortop. Pol.* (2006), 77 (1), 37–41.
- [3] JOHNSON E. O., SOUCACOS P. N.: Nerve repair: experimental and clinical evaluation of biodegradable artificial nerve guides. *Int. J. Care Injured* (2008), 39S, S30–S36.
- [4] ICHICHARA S., INADA Y., NAKAMURA T.: Artificial nerve tubes and their application for repair of peripheral nerve injury: an update of current concepts. *Int. J. Care Injured* (2008), 39S4, S29–S39.
- [5] UZMAN B.G., VILLEGAS G. M.: Mouse sciatic nerve regeneration through semi-permeable tubes: a quantitative model. *J. Neurosci.* (1983), 9, 325–338.
- [6] AEBISCHER P., GUENARD V., BRACE S.: Peripheral nerve regeneration through blind-ended semipermeable guidance channels: effect of molecular weight cutoff. *J. Neurosci.* (1989), 9, 3590–3595.
- [7] LUNDBORG G., LONGO F. M., VARON S.: Nerve regeneration model and trophic factors in vivo. *Brain Res.* (1982), 232, 157–161.
- [8] LUNDBORG G., DAHLIN L. B., DANIELSEN N., et al.: Nerve regeneration in silicone chambers: influence of gap length and of distal stump components. *Exp. Neurol.* (1982), 76, 361–375.
- [9] WILLIAMS L. R., LONGO F. M., POWELL H. C., et al.: Spatial-temporal progress of peripheral nerve regeneration within a silicone chamber: parameters for a bioassay. *J. Comp. Neurol.* (1983), 218, 460–470.
- [10] DANIELSEN N., VARON S.: Characterization of neurotrophic activity in the silicone-chamber model for nerve regeneration. *J. Reconstr. Microsurg.* (1995), 11, 231–235.
- [11] XIE F., LI Q.F., GU B., et al.: In vitro and in vivo evaluation of a biodegradable chitozan-PLA composite peripheral nerve guide conduit material. *Microsurg.* (2008), 28, 471–479.
- [12] WANG K. K., NEMETH I. R., SECKEL B. R., et al.: Hyaluronic acid enhances peripheral nerve regeneration in vivo. *Microsurg.* (1998), 18, 270–275.
- [13] CHEN Y. S., HSIEH C. L., TSAI C. C., et al.: Peripheral nerve reconstruction using silicone rubber chambers filled with collagen, laminin, and fibronectin. *Biomaterials* (2000), 21, 1541–1547.
- [14] AEBISCHER P., VALENTINI R. F., DARIO P., et al.: Piezoelectric guidance channels enhance regeneration in the mouse sciatic nerve after axotomy. *Brain Res.* (1987), 436, 165–168 – cyt. za 16.
- [15] FINE E. G., VALENTINI R. F., BELLAMKONDA R., et al.: Improved nerve regeneration through piezoelectric vinylidene fluoride-trifluoroethylene copolymer guidance channels. *Biomaterials* (1991), 12, 775–780 – cyt. za 16.
- [16] JIANG X., LIM S. H., MAO H. Q., et al.: Current applications and future perspectives of artificial nerve conduits. *Exp. Neurol.* (2009), doi: 10.1016/j.expneurol.2009.09.009.
- [17] LUNDBORG G., ROSEN B., DAHLIN L., et al.: Tubular versus conventional repair of median and ulnar nerves in the human forearm: early results from a prospective, randomized, clinical study. *J. Hand Surg.* (1997), 22A, 99–106.
- [18] MERLE M., DELLON A. L., CAMPBELL J. N., et al.: Complications from silicon-polymer intubulation of nerves. *Microsurg.* (1995), 10, 130–133.
- [19] BRAGA-SILVA J.: The use of silicone tubing in the late repair of the median and ulnar nerves in the forearm. *J. Hand Surg.* (1999), 24B, 703–706.
- [20] LUNDBORG G., ROSEN B., DAHLIN L., et al.: Tubular repair of the median or ulnar nerve in the human forearm: a 5-year-follow-up. *J. Hand Surg.* (2004), 29B, 100–107 – cyt. za 4.
- [21] STANEC S., STANEC Z.: Reconstruction of upper-extremity peripheral-nerve injuries with ePTFE conduits. *J. Reconstr. Microsurg.* (1998), 14, 227–232.
- [22] FRANCEL P. C., FRANCEL T. J., MACKINNON S. E., et al.: Enhancing nerve regeneration across a silicone tube conduit by using interposed short-segment nerve grafts. *J. Neurosurg.* (1997), 87, 887–892.
- [23] HE C. L., CHEN Z. W., CHEN Z. R.: Enhancement of motor nerve regeneration by nerve growth factor. *Microsurg.* (1992), 13, 151–154.
- [24] XU X., YEE W. C., HWANG P. Y. K., et al.: Peripheral nerve regeneration with sustained release of poly(phosphoester) microencapsulated nerve growth factor within nerve guide conduits. *Biomaterials* (2003), 24, 2405–2412.
- [25] LEE A. C., YU V. M., LOWE J. B., et al.: Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. *Exp. Neurol.* (2003), 184, 295–303.

- [26] RICH K. M., ALEXANDER T. G., PRYOR J. C., et al.: Nerve growth factor enhances regeneration through silicone chamber. *Exp. Neurol.* (1989), 105, 162–170.
- [27] WOOD M. D., MOORE A. M., HUNTER D. A., et al.: Affinity-based release of glial-derived neurotrophic factor from fibrin matrices enhances sciatic nerve regeneration. *Acta Biomater.* (2009), 5, 959–968.
- [28] ZHANG J., LINEAWEAYER W. C., OSWALD T., et al.: Ciliary neurotrophic factor for acceleration of peripheral nerve regeneration: an experimental study. *J Reconstr. Microsurg.* (2004), 20, 323–327.
- [29] HOBSON M. J., GREEN C. J., TERENCE G.: VEGF enhances intraneural angiogenesis and improves nerve regeneration after axotomy. *Symposium on Mechanism of Ageing and Longevity.* London, England, pp. 591–605 – cyt. za 16.
- [30] WELLS M. R., KRAUS K., BATTER D. K., et al.: Gel matrix vehicles for growth factor application in nerve gap injuries repaired with tubes: a comparison of biomatrix, collagen, and methylcellulose. *Exp. Neurol.* (1997), 146, 395–402.
- [31] NILSSON A., DAHLIN L., LUNDBORG G., et al.: Graft repair of a peripheral nerve without the sacrifice of a healthy donor nerve by the use of acutely dissociated autologous Schwann cells. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* (2005), 39, 1–6.
- [32] CHEN C. J., OU Y. C., LIAO S. L., et al.: Transplantation of bone marrow stromal cells for peripheral nerve repair. *Exp. Neurol.* (2007), 204, 443–453.
- [33] PHILLIPS J. B., BUNTING S. C., HALL S. M., et al.: Neural tissue engineering: a self-organizing collagen guidance conduit. *Tissue Eng.* (2005), 11, 1611–1617.
- [34] LUNDBORG G., DAHLIN L., DOHI D.: A new type of „bioartificial” nerve graft for bridging extended defects in nerves. *J. Hand Surg.* (1997), 22B, 299–303.
- [35] ITOH S., TAKAKUDA K., ICHINOSE S., et al.: A study of induction of nerve regeneration using biabsorbable tubes. *J. Reconstr. Microsurg.* (2001), 17, 115–123.
- [36] CAI J., PENG X., NELSON K. D., et al.: Permeable guidance channels containing microfilament scaffolds enhance axon growth and maturation. *J. Biomed. Mater. Res.* (2005), 75, 374–386.
- [37] BUNTING S., SILVIO L. D., DEB S., et al.: Bioresorbable glass fibres facilitate peripheral nerve regeneration. *J. Hand Surg.* (2005), 30B, 242–247.
- [38] WAITAYAWINYU T., PARISI D. M., MILLER B., et al.: A comparison of polyglycolic acid versus type I collagen bioabsorbable nerve conduits in a rat model: an alternative to autografting. *J. Hand Surg.* (2007), 32A, 1521–1529.

Adres autorów

Katedra Chirurgii Urazowej
 Klinika Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki
 Akademii Medycznej we Wrocławiu
 ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław
 tel. 6684010, fax. (71) 7343800
 e-mail: chiruraz@churaz.am.wroc.pl

