

Zastosowanie syntetycznych polimerów ulegających biodegradacji w rekonstrukcjach nerwów obwodowych

JERZY GOSK¹, MACIEJ URBAN¹,
KATARZYNA RATAJCZAK¹, ROMAN WIĄCEK¹,
ROMAN RUTOWSKI^{1, 2}

¹ Katedra Chirurgii Urazowej, Klinika
Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki
Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Zakład Medycyny Sportu
Akademii Wychowania Fizycznego
we Wrocławiu

Streszczenie

W pracy przedstawiono możliwości zastosowania syntetycznych polimerów ulegających biodegradacji do produkcji tub, używanych w rekonstrukcjach nerwów obwodowych w badaniach eksperymentalnych i praktyce klinicznej. Najczęściej wykorzystywane do tego celu są poliestry alifatyczne, a znacznie rzadziej polifosfoestry i poliuretany. W pracy zaprezentowano doświadczenia różnych autorów w zastosowaniu poszczególnych polimerów w warunkach eksperymentalnych, oraz omówiono uzyskane przez nich wyniki. Ponadto przedstawiono przypadki zastosowań klinicznych tub z PGA – polyglycolic acid i PLCL – poly(DL-lactide-ε-caprolactone), które odpowiednio jako GEM Neurotube® i Neurolac® zostały dopuszczone do masowej produkcji.

Zaprezentowano również podstawowe zasady techniki operacyjnej w czasie wykonywania rekonstrukcji z użyciem tub nerwowych, oraz omówiono przyczyny ewentualnych niepowodzeń leczenia mikrochirurgicznego. Wskazano ponadto na istniejące

nadal ograniczenia w wykorzystaniu sztucznych tub nerwowych, oraz przedstawiono kierunki dalszego rozwoju badań. Możliwość ustalania wagi molekularnej polimerów tworzących rusztowanie tuby oraz porowatości i przepuszczalności jej ściany, stwarza coraz większe szanse wyprodukowania optymalnej do zastosowań klinicznych sztucznej tuby nerwowej.

Słowa kluczowe: polimery syntetyczne, materiały ulegające biodegradacji, rekonstrukcja nerwu, sztuczna tuba nerwowa

The employment of synthetic biodegradable polymers in reconstructions of the peripheral nerves

Summary

In this study we presented the possibility of using a synthetic biodegradable polymers to production a conduits employ in reconstructions of the peripheral nerves in experimental studies and medical practice. The aliphatic polyesters are most common used to this purpose. The poly(phosphoesters) and polyurethanes are used rather rare. In study we presented experiences of many authors in employment of the following polymers in experimental conditions. The obtained results were also described. The cases of clinical using of artificial nerve conduits from PGA – polyglycolic acid and PLCL – poly(DL-lactide-ε-caprolactone) were also described. Only PGA and PLCL marked as GEM Neurotube® and Neurolac® were approved to commercial production.

The basic aspects of operating technique during reconstructions with artificial nerve conduits and causes of potential failure in mi-

crossurgical reconstructions were described. Still existing limitations in employment of artificial nerve tubes were emphasized and the directions of future progress in studies were presented. The possibility of establish of molecular weight of polymers building a tube scaffold and porosity and degradability of the wall create a chance to production an optimal in clinical applications artificial nerve tube.

Key words: synthetic polymers, biodegradable materials, nerve reconstruction, artificial nerve conduit

WSTĘP

W uszkodzeniach nerwów obwodowych z przerwaniem i dużym ubytkiem w ciągłości, podstawową metodą mikrochirurgiczną pozostają wszczepy autogenego nerwu skórno [1, 2]. Zwykle wykorzystywane są: nerw łydkowy, nerw skórny przysiódkowy przedramienia, nerw skórny boczny przedramienia, nerw skórny boczny uda i gałązka powierzchowna nerwu promieniowego [1]. Nie zawsze wyniki uzyskiwane po rekonstrukcjach nerwów obwodowych są satysfakcjonujące [1]. Wpływ na uzyskiwane rezultaty leczenia operacyjnego może mieć wiele czynników, m. in. czas podjęcia leczenia, rozległość uszkodzenia pnia nerwowego i współistniejące uszkodzenia tkanek [1, 2]. Niezwykle interesujące są spostrzeżenia Nicholasa i wsp., którzy stwierdzili, że regeneracja nerwów ruchowych jest lepsza po zastosowaniu wszczepu nerwu ruchowego, w porównaniu do wszczepu nerwu czuciowego. W uszkodzeniach nerwów mieszanych, lepsze wyniki uzyskuje się po zastosowaniu wszczepu nerwu ruchowego lub mieszanego, niż po użyciu nerwu czuciowego [3].

Zaczęto więc rozważać możliwości zastosowania polimerów dla uzupełniania ubytków w pniach nerwowych. Idealnym rozwiązaniem jest tuba, która po spełnieniu swojej roli w procesie regeneracji nerwowej ulegnie degradacji, a następnie resorpcji naturalnymi drogami metabolicznymi [4–6]. Jednym z kierunków badań stało się więc wykorzystanie syntetycznych polimerów ulegających biodegradacji [4–6].

SYNTETYCZNE POLIMERY ULEGAJĄCE BIODEGRADACJI

Spośród syntetycznych polimerów ulegających biodegradacji w rekonstrukcjach nerwów obwodowych mogą być wykorzystane poliestry alifatyczne, polifosfoestry i poliuretany [6]. Najczęściej stosowane są poliestry alifatyczne takie jak PGA – polyglycolic acid, PLLA – poly(L-lactic acid), PCL – polycaprolactone oraz ich kopolimery: PLCL – poly(lactide-co-caprolactone), PLGA – poly(L-lactide-co-glicolide) [4–6]. Tuby wykonane z PLGA były wykorzystywane w badaniach doświadczalnych na szczurach przez Bryana [7] i Bini [8]. Choć w warunkach eksperymentalnych uzyskiwano regenerację włókien nerwowych, to część badaczy zwróciła uwagę, że tuby z PLGA nie gwarantują wystarczającej wytrzymałości mechanicznej i wykazują tendencję do zapadania się [6]. Użyteczniejszym materiałem w badaniach doświadczalnych okazał się PLLA [9]. Tuby wykonane z tego materiału posiadają około dziesięciokrotnie większą wytrzymałość mechaniczną i sztywność w stosunku do tub z PLGA [5].

Badania przeprowadzone przez Evansa wykazały, że po 16 tygodniach od wszczepienia tub z PLLA i z PLGA w 12 mm ubytek nerwu kulszowego szczura, liczba regenerujących aksonów była dwukrotnie większa w pierwszym rodzaju tuby [9]. Jednocześnie Evans zwrócił uwagę na brak pełnej degradacji PLLA, oraz gromadzenie się produktów rozpadu (kwas mlekowy), które mogą upośledzać wzrost aksonów [9].

Przydatność polifosfoestrów do produkcji tub była oceniana w warunkach eksperymentalnych przez Wanga i wsp. [10]. Stosowali oni tuby wykonane z poly(bis(hydroxyethyl)terephthalate-ethyl)phosphoester o dwóch różnych wagach molekularnych, do uzupełnienia 10 mm ubytku nerwu kulszowego szczura. Po 3 miesiącach autorzy nie stwierdzili odczynu zapalnego wokół tub, a jedynie wytworzenie cienkiej włóknistej otoczki. W tubach o wyższej wadze molekularnej u 11 z 12 zwierząt obserwowano powrót funkcji czuciowej. W tubach o niższej wadze molekularnej fragmentacja polimeru przebiegała zbyt szybko, co zniweczyło proces regeneracji nerwowej [10]. Podejmowane były również próby łączenia poliestrów z polifosfoestrami [11]. Chew i wsp. stworzyli kopolimer PCLEEP – poly(caprolactone-co-ethyl ethylene phosphate) łącząc PCL z EEP [11].

Przydatność poliuretanów do produkcji tub okazała się znacznie ograniczona. Polimery te cechuje co prawda znaczna elastyczność, ale jednocześnie są one zbyt miękkie [6]. Próbowano zmieniać ich właściwości poprzez łączenie z PLCL [12]. Tak powstałe tuby

testowano następnie na szczurach, uzupełniając 7 i 8 mm ubytki w nerwach kulszowych i uzyskując wyniki zbliżone do wyników po wszczepach nerwowych [13]. Badania Borkenhagena nad DegraPol, będącym kopolimerem zawierającym składową poliuretanową wykazały, że tuby wykonane z tego materiału szybko traciły swoją elastyczność i ulegały zbyt szybkiej degradacji, z wytworzeniem wokół tkanki ziarninowej [14]. Spośród wszystkich syntetycznych polimerów ulegających biodegradacji tylko tuby z PGA i PLCL zostały dopuszczone do masowej produkcji [4–6].

PGA – POLYGLYCOLIC ACID

PGA jest alifatycznym poliestrem, często wykorzystywanym w chirurgii jako materiał szewny [5, 15]. W wyniku hydrolizy PGA powstaje nietoksyczny kwas glikolowy [5, 15]. Badania eksperymentalne nad zastosowaniem tub z PGA prowadzone były już w latach 80. XX w. Dellon i Mackinnon zastosowali je u naczelnych w leczeniu 3 cm ubytku nerwu łokciowego z dobrym efektem terapeutycznym [16]. Do tych samych autorów należy pierwsze doniesienie o klinicznym zastosowaniu tub z PGA w uzupełnianiu ubytków nerwów u 15 pacjentów [17]. Po użyciu tub w ubytkach do 3 cm, uzyskali oni wyniki zbliżone do wyników po zastosowaniu wszczepów nerwów czuciowych [17].

Obecnie tuby z PGA są oficjalnie dopuszczone do użytku na rynku amerykańskim przez FDA (Food and Drug Administration) oraz na rynku europejskim przez CE (Conformit Europe) [6, 15]. Są one produkowane pod nazwą GEM Neurotube® przez firmę Synovis (USA) i dostępne w trzech rozmiarach: wymiar wewnętrzny tuby 2,3 mm i długość 40 mm, wymiar wewnętrzny tuby 4 mm i długość 20 mm oraz wymiar wewnętrzny tuby 8 mm i długość 20 mm [18].

Według zaleceń producenta GEM Neurotube® może być zastosowana w ubytkach nerwów równych lub większych niż 8 mm, ale nie przekraczających 30 mm. Zależy to od rozmiaru rekonstruowanego nerwu – a co za tym idzie – wymiaru wewnętrznego tuby. Gdy stosujemy tubę o wymiarze wewnętrznym 2,3 mm to maksymalny ubytek może wynieść 30 mm (w większych ubytkach konieczne jest zastosowanie wszczepów). W przypadkach użycia tuby o wymiarze wewnętrznym 4 mm i 8 mm, maksymalna wielkość ubytku może wynieść 10 mm (w większych ubytkach konieczne jest zastosowanie wszczepów) [18]. Zmarszczenie GEM Neurotube® ma zapobiegać jej zapadaniu w wyniku ucisku przez otaczające tkan-

ki. Tuba wykonana z PGA ulega degradacji w ciągu trzech miesięcy [5, 6].

Tuby z PGA były stosowane przez Webera i wsp. w rekonstrukcjach nerwów palcowych z ubytkami do 30 mm [19]. W randomizowanych, prospektywnych badaniach obejmujących 98 pacjentów z uszkodzeniem 136 nerwów czuciowych wykazali oni, że w ubytkach do 4 mm wyniki po zastosowaniu tuby były lepsze w stosunku do wyników po bezpośrednim szwie nerwu. W ubytkach 8 mm i większych obserwowano lepszy powrót czucia po użyciu tuby, w porównaniu do rekonstrukcji z wszczepami nerwu łydkowego [19]. Neurotuby były również wykorzystywane w rekonstrukcjach nerwów ruchowych [20, 21]. Ducic obserwował lepsze wyniki po rekonstrukcji nerwu dodatkowego z użyciem tuby z PGA, w porównaniu z rekonstrukcją z użyciem wszczepów nerwu usznego wielkiego [20]. Zastosowanie tuby z PGA w rekonstrukcjach nerwu twarzewego z ubytkami do 3 cm przyniosło poprawę u 71% pacjentów [21].

Hung i Dellon przedstawili opis przypadku uszkodzenia nerwu pośrodkowego z 4 cm ubytkiem, który uzupełniono dwoma 2 cm tubami GEM Neurotube®. W miejscu połączenia obu tub umieścili fragment nerwu o wymiarach 2x2x5 mm, który przyszyli szwami nylonowymi 8/0. Był on umocowany w ten sposób, że nie blokował światła tuby. Dodany fragment nerwu stanowił źródło czynników neurotroficznych. W wyniku tak przeprowadzonej rekonstrukcji autorzy uzyskali dobry efekt terapeutyczny [22].

Moore i wsp. opisali przypadek niepowodzenia w leczeniu uszkodzenia nerwu łokciowego na przedramieniu, po zastosowaniu GEM Neurotube® o wymiarze wewnętrznym 4 mm i długości 20 mm. W czasie reoperacji wykonanej po 9 miesiącach stwierdzono obecność nerwiaka, który wyresekowano, a powstały 6 cm ubytek uzupełniono wszczepami nerwu skórno-przyśrodkowego przedramienia [23].

Zmodyfikowaną tubę z PGA pokrytą kolagenem (PGA_C), stosował z powodzeniem Inada z zespołem do rekonstrukcji nerwu palcowego właściwego z 20 mm ubytkiem i rekonstrukcji nerwu strzałkowego powierzchownego z 65 mm ubytkiem. W obu przypadkach uzyskał on powrót funkcji czuciowej [24]. Ten sam autor zastosował tubę PGA_C u dwóch pacjentów, u których wyresekowano odcinki nerwów palcowych o długości odpowiednio 25 mm i 36 mm z powodu dolegliwości kaulgicznych. Poprawę uzyskano po upływie 1,5–2 lat [25]. Tuba z PGA_C o długości 60 mm była również wykorzystana przez Inadę w rekonstrukcji gałęzi powierzchownej nerwu promieniowego, której odcinek został wyresekowany

z powodu neuropatycznych dolegliwości bólowych. W tym przypadku poprawę uzyskano po około roku [26]. Powodzeniem zakończyły się również rekonstrukcje nerwów twarzowych z 11 i 30 mm ubytkami, w których zastosowano tuby z PGA_C [4].

Kolejną modyfikację tuby z PGA stosował w badaniach eksperymentalnych na psach Matsumoto z zespołem. Tuba wykonana z PGA była pokryta z zewnątrz warstwą kolagenu, a wewnątrz wypełniona włóknami kolagenowymi pokrytymi lamininą. Została ona użyta do uzupełnienia 8 cm ubytku w nerwie strzałkowym psa z dobrym efektem funkcjonalnym [27]. Toba w analogicznym modelu doświadczalnym wykorzystywał tubę z PGA wypełnioną gąbką kolagenową nasączoną lamininą, z podobnym wynikiem [28].

PLCL – POLY(DL-LACTIDE-E-CAPROLACTONE)

PLCL jest kopolimerem ulegającym biodegradacji, powodującym niewielką reakcję zapalną. Jego degradacja następuje przez hydrolizę, w wyniku której dochodzi do stopniowej redukcji wagi molekularnej. Produkty degradacji PLCL to kwas mlekowy i kwas ω-hydroksyheksanowy. Całkowita degradacja i resorpcja PLCL następuje po około 12–16 miesiącach [5, 6, 29]. Tuby z PLCL zostały dopuszczone na rynek amerykański przez FDA w 2003 roku, a na rynek europejski przez CE w 2004 roku. Są one produkowane przez firmę Polyganics BV (Holandia) pod nazwą Neurolac®.

Neurolac® zachowuje swoje początkowe właściwości mechaniczne przez 8–12 tygodni, po czym następuje spadek siły mechanicznej [5]. W czasie degradacji dochodzi do pęcznienia polimeru [5]. Neurolac® ma formę przejrzystej, giętkiej rurki dostępnej w wielu wymiarach wewnętrznych: 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 i następnie co 1 mm do 10 mm oraz długości 30 mm. Jest on zalecany do rekonstrukcji nerwów obwodowych z ubytkami do 20 mm [29].

Tuby z PLCL były wykorzystywane w badaniach eksperymentalnych na szczurach w uzupełnianiu 10 i 15 mm ubytków nerwu kulszowego [30–32]. Po zastosowaniu tub z PLCL o wymiarze wewnętrznym 1,5 mm i grubości ściany 0,3 mm, autorzy uzyskali lepsze wyniki regeneracji w porównaniu do grupy kontrolnej, w której wykonano wszczepy nerwu [30–32].

Własne doświadczenia kliniczne z zastosowaniem Neurolac® zostały przedstawione przez Bertleff i wsp. [33]. Wykorzystywali oni tuby do wykonania

rekonstrukcji uszkodzonych nerwów czuciowych na dłoni u 17 pacjentów (21 tub). U 13 pacjentów wykonali w zależności od wielkości ubytku rekonstrukcję szwem bezpośrednim lub wszczep nerwu czuciowego. W obu grupach po rocznej obserwacji stwierdzono podobne wyniki leczenia [33].

TECHNIKA OPERACYJNA

Zastosowanie tuby w rekonstrukcji nerwu obwodowego wymaga przestrzegania określonych zasad. Przed przystąpieniem do zabiegu mikrochirurgicznego, należy dokonać pomiaru długości ubytku przy wyprostowanych stawach kończyny. Do implantacji tuby należy kwalifikować tylko te przypadki, w których możliwe jest spełnienie wymogów, co do wielkości ubytku stawianych przez producenta [33]. Wewnętrzny wymiar stosowanej tuby powinien być nieco większy od wymiaru przeciętego nerwu.

Do umocowania kikutów nerwu w tubie należy używać szwów niewchłaniających grubości 8/0–9/0 (np. Prolene, Ethilon) zaopatrzonych w 140-mikronową, wygiętą pod kątem 135° igłę [22, 33]. Przed wprowadzeniem kikuta nerwu do tuby należy wykonać hemostazę, tak aby krew z przeciętych naczyń nerwu nie wypełniła tuby [33]. Szew mocujący należy prowadzić przez ścianę tuby od zewnątrz do wewnątrz, następnie poprzecznie za epineurium, a potem ponownie przez ścianę tuby od środka na zewnątrz. W razie potrzeby można założyć dodatkowy szew, a następnie wprowadzić kikut nerwu do światła tuby i zawiązać szwy. Zanurzenie kikuta w tubie powinno wynosić około 3–5 mm [18, 22, 29, 33].

Następnie tubę wypełnia się heparynizowaną solą (1000 jednostek heparyny na 100 ml soli) i wprowadza dalszy kikut nerwu według opisanych wcześniej zasad. Wskazane jest zachowanie odległości pomiędzy kikutami rzędu 5 mm. Na zakończenie dopełnia się tubę przez wstrzyknięcie płynu pomiędzy nerwem a ścianą tuby, lub przez nakłucie jej ściany [18, 22, 29, 33].

PODSUMOWANIE

Niewątpliwą zaletą tub wykonanych z syntetycznych polimerów ulegających biodegradacji jest to, że nie wymagają one usuwania, a ich użycie nie niesie ze sobą ryzyka przewlekłego ucisku nerwu [4–6]. Na potrzebę operacyjnego usuwania implantów z polimerów nie ulegających degradacji, zwracało uwagę wielu autorów [34–36]. Z drugiej strony proces de-

gradacji nie może przebiegać zbyt szybko, ponieważ stabilność ściany tuby zapewnia bezpieczeństwo procesowi regeneracji [5].

Wyższosc syntetycznych polimerów nad materiałami biologicznymi używanymi do rekonstrukcji nerwów obwodowych (naczynia, mięśnie) polega na tym, że w pewnym zakresie można regulować ich właściwości, jak na przykład czas degradacji [6]. Wpływ na proces degradacji ma między innymi grubość ściany użytej tuby [5]. Gruba ściana powoduje, że proces degradacji przebiega zbyt wolno. Natomiast zastosowanie zbyt cienkiej ściany może spowodować w wyniku przyspieszonej degradacji, że przestanie ona spełniać funkcje podporowe. Może to narazić regenerujące aksony na uszkodzenia mechaniczne [4, 5].

Badania nad wpływem grubości ściany tuby na proces regeneracji były prowadzone przez Den Dunena i Meeka [30]. Stosując w modelu doświadczalnym na nerwie kulszowym szczura tuby o grubości 0,17 mm, 0,3 mm i 0,68 mm ustalili, że przy wymiarze wewnętrznym tuby 1,5 mm optymalna grubość ściany wynosi 0,3 mm [30].

Moore i wsp. zwrócili uwagę, że przyczyną niepowodzeń leczenia operacyjnego po zastosowaniu tub z materiałów ulegających biodegradacji, może być rozmiar rekonstruowanego nerwu [23]. Podkreślili oni, że niewiele jest doniesień o powodzeniach rekonstrukcji dużych, mieszanych nerwów obwodowych z ubytkami przekraczającymi 30 mm. Ich zdaniem wpływ na wyniki leczenia może mieć rozmiar nerwu, a co za tym idzie wymiar wewnętrzny użytej tuby. Przy tej samej długości ubytku objętość wewnętrzna tuby jest znacznie większa w przypadku rekonstrukcji grubego nerwu, a to powoduje spadek stężenia substancji neurotroficznyc [23].

Niewykluczone, że rozwiązaniem tego problemu może być użycie zamiast jednej tuby o dużym wymiarze wewnętrznym kilku małowymiarowych tub, stosowanych w czasie rekonstrukcji na podobieństwo wszczepów. Metoda ta została zaproponowana przez Donoghoe i wsp. [37]. Wykonali oni u dwóch chorych rekonstrukcje nerwu pośrodkowego z 30 mm ubytkami, które uzupełnili czterema tubami z PGA o małym wymiarze wewnętrznym (2,3 mm), dopasowując je do pęczków nerwowych [37].

W wielu badaniach doświadczalnych, wykazano przydatność wzbogacania tub wykonanych z syntetycznych polimerów ulegających biodegradacji o czynniki neurotroficzne, komórki i elementy macierzy zewnątrzkomórkowej. Chew dodawał GDNF (glial-cell derived neurotrophic factor) do tub z PCLEEP, które stosował w 15 mm ubytku nerwu kulszowego szczura uzyskując znaczną poprawę re-

generacji [11]. Wang stosował bFGF (basic fibroblast growth factor) jako uzupełnienie do tub z PDLLA – poly(DL-lactide), wykorzystywanych w rekonstrukcji 15 mm ubytku nerwu kulszowego szczura [38]. Ponadto wykorzystywane były jako uzupełnienie: GGF (glial growth factor) oraz LIF (leukemia inhibitory factor) [6, 7]. Podaż komórek Schwanna do tuby z PLGA była stosowana przez Chenga i Chena [39]. Rutkowski wzbogacał o komórki Schwanna tuby wykonane z PDLLA, a Evans tuby wykonane z PLLA [40, 41]. Komórki mezenchymalne były używane przez Nie w tubach z PLGA [42], natomiast Meek wypełniał tuby z PLCL zmodyfikowaną tkanką mięśniową [43].

Próbowano również wpływać na cechy tuby poprzez modelowanie właściwości jej ściany tj. przepuszczalności i porowatości [44]. Chang i Hsu wyprodukowali asymetrycznie porowatą tubę z PLGA, z mikroporowatą warstwą wewnętrzną i makroporowatą warstwą zewnętrzną [45]. Asymetrycznie porowatą tubę stworzył Oh poprzez połączenie PLGA z Pluronic F127. Po zastosowaniu tej tuby jako uzupełnienia 12 mm ubytku nerwu kulszowego szczura, obserwowano większą liczbę włókien nerwowych w stosunku do tuby wykonanej wyłącznie z PLGA i kontrolnej tuby silikonowej [46].

Obecnie zwraca się uwagę, że dla stworzenia optymalnej tuby ulegającej biodegradacji, konieczne jest docenienie roli zarówno substancji tworzącej rusztowanie tuby, jak i czynników neurotroficznyc, elementów macierzy pozakomórkowej oraz komórek Schwanna [4–6]. Coraz częściej podnoszona jest potrzeba tworzenia wewnętrznego rusztowania z włókien lub filamentów [27]. W tubach izotropowych elementy składowe ułożone są w sposób jednolity, natomiast w anizotropowych we wzrastającym stężeniu wzdłuż kierunku regeneracji, co ułatwia aksonom dotarcie do celu [6]. Wydaje się, że to drugie rozwiązanie ma większą przyszłość. Przed badaczami stoją więc kolejne wyzwania, których celem jest zniesienie stwierdzanych obecnie ograniczeń.

LITERATURA

- [1] GOSK J., RUTOWSKI R., RABCZYŃSKI J.: The lower extremity nerve injuries – own experience in surgical treatment. *Folia Neuropathol.* (2005), 43, 148–152.
- [2] GOSK J., RUTOWSKI R.: Otwarte uszkodzenia nerwów kończyn dolnych – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Ortop. Traumatol. Rehab.* (2005), 7, 651–655.

- [3] NICHOLS C. M., BRENNER M. J., FOX I. K., et al.: Effects of motor versus sensory nerve grafts on peripheral nerve regeneration. *Exp. Neurol.* (2004), 190, 347–355.
- [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 Inj.* (2008), 39S4, S29–S39.
- [5] JOHNSON E. O., SOUCACOS P. N.: Nerve repair: experimental and clinical evaluation of biodegradable artificial nerve guides. *Int. J. Care Inj.* (2008), 39S, S30–S36.
- [6] 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.
- [7] BRYAN D. J., HOLWAY A. H., WANG K. K., et al.: Influence of glial growth factor and Schwann cells in a bioresorbable guidance channel on peripheral nerve regeneration. *Tissue Eng.* (2000), 6, 129–138.
- [8] BINI T. B., GAO S., XU X., et al.: Peripheral nerve regeneration by microbraided poly (L-lactide-co-glycolide) biodegradable polymer fibers. *J. Biomed. Mater. Res. A.* (2004), 68, 286–295.
- [9] EVANS G. R., BRANDT K., WIDMER M. S., et al.: In vivo evaluation of poly (L-lactic acid) porous conduits for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials* (1999), 20, 1109–1115.
- [10] WANG S., WAN A. C., XU X., et al.: A new nerve guide conduit material composed of a biodegradable poly(phosphoester). *Biomaterials* (2001), 22, 1157–1169.
- [11] CHEW S.Y., MI R., HOKE A., et al.: Aligned protein-polymer composite fibers enhance nerve regeneration: a potential tissue-engineering platform. *Adv. Funct. Mater.* (2007), 17, 1288–1296.
- [12] HOPPEN H. J., LEENSLAG J. W., PENNINGS A. J., et al.: Two-ply biodegradable nerve guide: basic aspects of design, construction and biological performance. *Biomaterials* (1990), 11, 286–290.
- [13] ROBINSON P. H., VAN DER LEI B., HOPPEN H. J., et al.: Nerve regeneration through a two-ply biodegradable nerve guide in the rat and the influence of ACTH 4-9 nerve growth factor. *Microsurgery* (1991), 12, 412–419.
- [14] BORKENHAGEN M., STOLL R. C., NEUENSCHWANDER P., et al.: In vivo performance of a new biodegradable polyester urethane system used as a nerve guidance channel. *Biomaterials* (1999), 19, 2155–2165.
- [15] 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.
- [16] DELLON A. L., MACKINNON S. E.: An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap. *Plast. Reconstr. Surg.* (1988), 82, 849–856.
- [17] MACKINNON S. E., DELLON A. L.: Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast. Reconstr. Surg.* (1990), 85, 419–424.
- [18] Informacja o produkcie GEM Neurotube® firmy Synovis (St. Paul, MN, USA).
- [19] WEBER R. A., BREIDENBACH W. C., BROWN R. E., et al.: A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast. Reconstr. Surg.* (2000), 106, 1036–1045.
- [20] DUCIC I., MALONEY C. T. JR, DOLLON A. L.: Reconstruction of the spinal accessory nerve with autograft or neurotube? Two case reports. *J. Reconstr. Microsurg.* (2005), 21, 29–33.
- [21] NAVISSANO M., MALAN F., CARNINO R., et al.: Neurotube for facial nerve repair. *Microsurgery* (2005), 25, 268–271.
- [22] HUNG V., DELLON A. L.: Reconstruction of a 4-cm human median nerve gap by including an autogenous nerve slice in a bioabsorbable nerve conduits: a case report. *J. Hand Surg.* (2008), 33A, 313–315.
- [23] MOORE A. M., KUSUKURTHI R., MAGIL C. K., et al.: Limitations of conduits in peripheral nerve repairs. *Hand* (2009), 4, 180–186.
- [24] INADA Y., MORIMOTO S., TAKAKURA Y., et al.: Regeneration of peripheral nerve gaps with a polyglycolic acid-collagen tube. *Neurosurgery* (2004), 55, 640–646.
- [25] INADA Y., MORIMOTO S., MOROI K., et al.: Surgical relief of causalgia with an artificial nerve guide tube: successful surgical treatment of causalgia (Complex Regional Pain Syndrome Type II) by in situ tissue engineering with a polyglycolic acid-collagen tube. *Pain* (2005), 117, 251–258.
- [26] INADA Y., MOROI K., MORIMOTO S., et al.: Effective surgical relief of complex regional pain syndrome (CRPS) using a PGA-collagen nerve guide tube, with successful weaning from spinal cord stimulation. *Clin. J. Pain.* (2007), 23, 829–830.
- [27] MATSUMOTO K., OHNISHI K., KIYOTANI T., et al.: Peripheral nerve regeneration across 80-mm gap bridged by a polyglycolic acid (PGA)-collagen

- tube filled with laminin-coated collagen fibers: a histological and electrophysiological evaluation of regenerated nerves. *Brain Res.* (2000), 868, 315–328.
- [28] TOBA T., NAKAMURA T., LYNN A. K., et al.: Evaluation of peripheral nerve regeneration across a 80-mm gap using a polyglycolic acid (PGA)-collagen nerve conduit filled with laminin-soaked collagen sponge in dogs. *Int. J. Artif. Organs.* (2002), 25, 230–237.
- [29] Informacja o produkcie Neurolac® firmy Poly-ganics BV (Groningen, The Netherlands).
- [30] DEN DUNNEN W. F., MEEK M. F., ROBINSON P. H., et al.: Peripheral nerve regeneration through P(DLLA-epsilon-CL) nerve guides. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* (1998), 9, 811–814.
- [31] MEEK M. F., VAND DER WERFF J. F., NICOLAI J. P. A., et al.: Biodegradable p(DLLA-epsilon-CL) nerve guides versus autologous nerve grafts: electromyographic and video analysis. *Muscle Nerve* (2001), 24, 753–759.
- [32] DEN DUNNEN W. F., VAN DER LEI B., SCHAKENRAAD J. M., et al.: Poly(DL-lactide-epsilon-caprolactone) nerve guides perform better than autologous nerve grafts. *Microsurgery* (1996), 17, 348–357.
- [33] BERTLEFF M. J. O. E., MEEK M. F., NICOLAI J. P. A.: A prospective clinical evaluation of biodegradable Neurolac nerve guides for sensory nerve repair in the hand. *J. Hand Surg.* (2005), 30A, 513–518.
- [34] 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.
- [35] MERLE M., DELLON A. L., CAMPBELL J. N., et al.: Complications from silicon-polymer intubulation of nerves. *Microsurgery* (1995), 10, 130–133.
- [36] 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.
- [37] DONOGHOE N., ROSSON G.D., DELLON A.L.: Reconstruction of the human median nerve in the forearm with the Neurotube™. *Microsurgery* (2007), 27, 595–600.
- [38] WANG S. G., CAI Q., HOU J. W., et al.: Acceleration effect of basic fibroblast growth factor on the regeneration of peripheral nerve through a 15-mm gap. *J. Biomed. Mater. Res. A.* (2003), 66, 522–531.
- [39] CHENG B., CHEN Z. R.: Fabricating autologous tissue to engineer artificial nerve. *Microsurgery* (2002), 22, 133–137.
- [40] RUTKOWSKI G. E., MILLER C. A., JEFTINIJA S. et al.: Synergistic effects of micropatterned biodegradable conduits and Schwann cells on sciatic nerve regeneration. *J. Neural. Eng.* (2004), 1, 151–157.
- [41] EVANS G. E., BRANDT K., KATZ S. et al.: Bioactive poly(L-lactic acid) conduits seeded with Schwann cells for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials* (2002), 23, 841–848.
- [42] NIE X., ZHANG Y. J., TIAN W. D. et al.: Improvement of peripheral nerve regeneration by a tissue-engineered nerve filled with ectomesenchymal stem cells. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* (2007), 36, 32–38.
- [43] MEEK M. F., DIJKSTRA J. R., DEN DUNNEN W. F. et al.: Functional assessment of sciatic nerve reconstruction: biodegradable poly(DLLA-epsilon-CL) nerve guides versus autologous nerve grafts. *Microsurgery* (1999), 19, 381–388.
- [44] VLEGGEERT-LANKAMP C. L. A. M., RUITER G. C. W., WOLFS J. F. C. et al.: Pores in synthetic nerve conduits are beneficial to regeneration. *J. Biomed. Mater. Res. A.* (2007), 80, 965–982.
- [45] CHANG C. J., HSU S. H.: The effect of high out-flow permeability in asymmetric poly(DL-lactic acid-co-glycolic acid) conduits for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials* (2005), 27, 1035–1042.
- [46] OH S. H., KIM J. H., SONG K. S. et al.: Peripheral nerve regeneration within an asymmetrically porous PLGA/Pluronic F127 nerve guide conduit. *Biomaterials* (2008), 29, 1601–1609.

Adres autorów

Katedra Chirurgii Urazowej
Klinika Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki
Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel. 71 725 49 00, fax. 71 734 38 00
E-mail: chiruraz@churaz.am.wroc.pl

