ARTICOLO ORIGINALE

LA RIGENERAZIONE DEI NERVI PERIFERICI MEDIANTE GUIDE NEURALI ARTIFICIALI: L'APPLICAZIONE CLINICA E LA RICERCA SPERIMENTALE

Peripheral nerve regeneration by artificial nerve-guides: research and clinic

A. MEROLLI, M. MASCIANGELO, A. MORINI, L. MINGARELLI, R. DE VITIS, A. MILITERNO, L. ROCCHI, F. CATALANO

Clinica Ortopedica, Unità di Ortopedia e Chirurgia della Mano, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Indirizzo per la corrispondenza:
Antonio Merolli
Clinica Ortopedica, Unità di Ortopedia e Chirurgia della Mano
via Moscati 31, 00168 Roma
Tel. +39 328 3175544
E-mail: antonio.merolli@rm.unicatt.it

Ricevuto il 21 luglio 2010
Accettato il 15 dicembre 2010

Riassunto

Le guide neurali artificiali sono dei condotti cilindrici all'interno dei quali la rigenerazione nervosa può avvenire trovando una protezione dall'ambiente circostante ed un orientamento spaziale. La loro introduzione nella pratica clinica risale a più di 20 anni fa, quando vennero proposte come alternativa all'innesto nervoso autologo (od autotrapianto) rispetto al quale evitano il sacrificio di un nervo sano da un sito donatore. Le prime guide furono proposte in silicone, quindi non degradabili in-vivo; pur mostrandosi in grado di favorire la rigenerazione nervosa, si rivelarono causa di stenosi nel tessuto rigenerato. Successivamente sono state sviluppate guide in materiali degradabili in-vivo. L'analisi dei risultati clinici presentati nella letteratura internazionale mostra che le guide neurali possono portare a risultati comparabili a quelli ottenibili con gli innesti nervosi autologhi purché vengano utilizzate in perdite di sostanza inferiori ai 30 mm; in questi casi, esse presentano il significativo vantaggio di evitare il sacrificio di un nervo donatore.

Parole chiave: guide neurali artificiali, rigenerazione nervosa, neurorrafia

Summary

It is more than 20 years since artificial nerve guides (or conduits) have been introduced into clinical practice as a reliable alternative to autograft. They are basically cylindrical conduits inside which a regenerating nerve stump may find protection and guidance. Early guides were made of Silicone and were not biodegradable; they were shown to support nerve regeneration but, subsequently, they were considered responsible for stenosis of the regenerated nerve in several instances, which required their removal. Degradable guides have been proposed and are now widely used. An overview of the clinical outcome of artificial nerve guides in peripheral nerve gap injuries showed that they perform at least as good as autografts in gaps not-longer-than 20 mm, bringing the significant advantage of avoiding donor site sacrifice and morbidity.

Key words: artificial nerve-guides, nerve regeneration, nerve suture

INTRODUZIONE

In Italia, il trattamento delle lesioni dei nervi periferici è da sempre un campo di applicazione per i chirurghi ortopedici. Storicamente, oltre ai contributi di Vittorio Putti, Oscar Scaglietti e Giorgio Brunelli, si può ricordare come la S.I.O.T. avesse dedicato nel 1971 un congresso nazionale alle "Lesioni Traumatiche dei Nervi Periferici". È utile sottolineare come alla base di questa correlazione vi sia la circostanza dell'associazione di molte lesioni dei nervi periferici a lesioni ossee e tendinee, riscontrabile in molti traumi complessi degli arti superiori ed inferiori.

Il costo sociale e il danno permanente che conseguono alle lesioni dei nervi periferici sono ancora oggi significativi. La percentuale di successo nel trattamento delle lesioni dei nervi periferici è lontana dall'essere ottimale malgrado i progressi ottenuti dalla microchirurgia [1-3]. Vi sono numerose variabili in gioco e tra queste sono importanti: a) l'età, dal momento che la percentuale di insuccesso è maggiore negli anziani [1 4-5]; e b) il tipo di lesione, dato che lesioni da taglio nette e senza perdita di sostanza hanno una prognosi migliore di quelle da strappamento, nelle quali il nervo si presenta lacero-contuso e con perdita di sostanza [5]; Si è già detto che le lesioni dei nervi periferici si associano spesso ad altre (ossee, tendinee, muscolari, vascolari) e che, per tale ragione, possono essere inizialmente sottovalutate, portando ad un ulteriore ritardo nella diagnosi e nel trattamento.

Attualmente il trattamento di riferimento delle lesioni nervose con perdita di sostanza è l'innesto nervoso autologo o autotrapianto [6]. Gli innesti nervosi posseggono cellule di Schwann, che ricercano attivamente l'assone in rigenerazione, ed una lamina basale che garantisce un microambiente adiuvante per la ricrescita nervosa. Nonostante questo, sussistono molteplici limitazioni e complicanze connesse all'utilizzo degli innesti autologhi, come il prelievo da un sito donatore che può, esso stesso, essere causa di comorbidità [7-10]. Inoltre, le due suture (una prossimale ed una distale) che fissano l'innesto possono essere sede di una sfavorevole proliferazione fibroblastica che ostacola la progressione dei sottili assoni rigeneranti [11] (eventualità davvero sfavorevole per quelli che erano già riusciti a passare la barriera della prima sutura, per poi bloccarsi sulla seconda). Non è neanche da sottovalutare la possibilità che, in futuro, cresca la difficoltà di ottenere il consenso del paziente all'innesto (magari per il disagio di accettare il sacrificio di un proprio nervo sano in un altro distretto corporeo) gravata dalla comorbidità per il sito donatore e dalla limitata garanzia di successo dell'innesto stesso. Va anche ricordato che il nervo donatore è spesso un piccolo nervo sensitivo: ciò limita fin dall'inizio il pieno recupero nei trattamenti che, invece, riguardano nervi motori o misti di maggiori dimensioni.

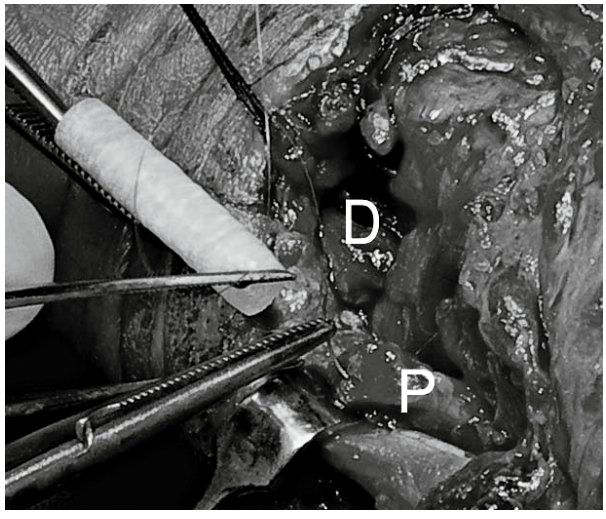
È doveroso ricordare che vi sono alternative all'innesto nervoso autologo: in particolare a) la tubulizzazione mediante una vena prelevata dallo stesso paziente [12], oppure b) l'innesto omologo da cadavere. A nostro parere, la tubulizzazione con vena riduce in misura significativa le problematiche relative alla comorbidità da sito donatore. L'innesto omologo, invece, può comportare problematiche più grandi, come la necessità di una terapia immunosoppressiva permanente [5]. Solo recentemente, innesti da cadavere sono stati commercializzati e presentati come non-immunogeni per il ricevente; si tratta di nervi espiantati e trattati al punto tale che, di fatto, si riducono ad assemblaggi di cilindri di laminina [13]; per via di questa loro struttura possono essere assimilati più a guide neurali artificiali che ad un nervo integro.

LE GUIDE NEURALI TUBULARI DI USO CLINICO

Da circa 20 anni le guide neurali (o neuroguide o neurotubuli) sono state sperimentate nella pratica clinica e proposte come alternativa all'innesto. Si tratta di condotti cilindrici biocompatibili all'interno dei quali il moncone nervoso in rigenerazione può trovare protezione ed orientamento [14] (Fig. 1).

I primi modelli erano in Silicone non riassorbibile [15], certamente in grado di assistere la rigenerazione nervosa ma anche di provocare la stenosi del rigenerato, tanto da richiederne in molti casi la rimozione [16 17]. In distretti quali, ad esempio, il plesso brachiale l'indicazione alla

FIGURA 1.
Una guida neurale tubulare in collagene viene suturata al moncone prossimale (P) in un caso di lesione, con perdita di sostanza di 10 millimetri, del nervo ulnare al polso (D, moncone distale) (riprodotta per gentile concessione dell'editore Springer, da Merolli e Joyce 2009 [86], p. 129).



rimozione della guida per evitarne l'azione stenosante appariva non giustificabile e vennero, quindi, proposte guide degradabili in-vivo.
La revisione dei risultati clinici presenti in letteratura ha mostrato come nelle lesioni dei nervi periferici, soprattutto dei nervi sensitivi e con perdite di sostanza non superiori ai 20-30 mm, le guide siano comparabili con gli innesti [18,19]; esse portano però il significativo vantaggio di evitare il sacrificio di un altro nervo dal sito donatore e la morbidità ad esso associata [19].
Oltre alla lunghezza, anche il diametro del lume del condotto cilindrico è inversamente correlato al successo nella rigenerazione [20]. Ciò sembra doversi all'evenienza di una insufficiente vascolarizzazione delle aree centrali per guide di calibro maggiore.
Ad oggi esistono alcune guide degradabili che sono impiegate nella pratica clinica [21]. Esse sono costituite da acido poli-glicolico ("Neurotube", Synovis, USA); acido polilattico ("Neurolac", Ascension, USA – Polyganics, NL), collagene bovino trattato ("Neuragen", Integra, USA; "Neuroflex" e "Neuromatrix", Stryker - Collagen Matrix, USA). Anche un idrogele non degradabile in vivo (denominato "salubria") è stato sperimentato e commercializzato ("SaluBridge", SaluMedica, USA).

LIMITI DELLE GUIDE TUBULARI

Ci sono alcune limitazioni nell'applicazione clinica delle neuro guide attualmente disponibili in commercio. In primo luogo, la stessa struttura tubulare rende difficile l'impianto, perché non è sempre possibile avere un preciso accoppiamento tra i diametri della guida e quelli del nervo. Inoltre, anche impiantando una guida più larga fin dall'inizio, per favorire il minor danno possibile al moncone interessato, non si risolve il problema: infatti, durante la guarigione il nervo può crescere ulteriormente in diametro e la guida può, comunque, stenotizzare il nervo rigenerante. Ciò è vero anche impiegando materiali riassorbibili [22].
In secondo luogo, le guide attualmente in commercio richiedono dei punti di sutura per essere tenute in sede; anche limitandosi ad un solo punto prossimale ed uno distale (Fig. 2), questi rappresentano di per sé una sede di possibili sfavorevoli reazioni fibroblastiche. In terzo luogo, all'aumentare della lunghezza e/o del diametro della guida impiegata, si riduce la percentuale di successo nella rigenerazione nervosa; ciò potrebbe essere in parte dovuto alla ipo-vascolarizzazione del rigenerato ed alla difficoltà per le cellule di Schwann di migrare su lunghe distanze [23].
Forse è la complessiva azione di tutti questi fattori che rappresenta la maggiore limitazione, da un punto di vista clinico, delle neuro guide tubulari: la conclusione è che nessuna delle opzioni oggi disponibili sul mercato si è dimostrata in grado di ottenere la rigenerazione nervosa in perdite di sostanza superiori ai 30 mm.

LA RICERCA SPERIMENTALE

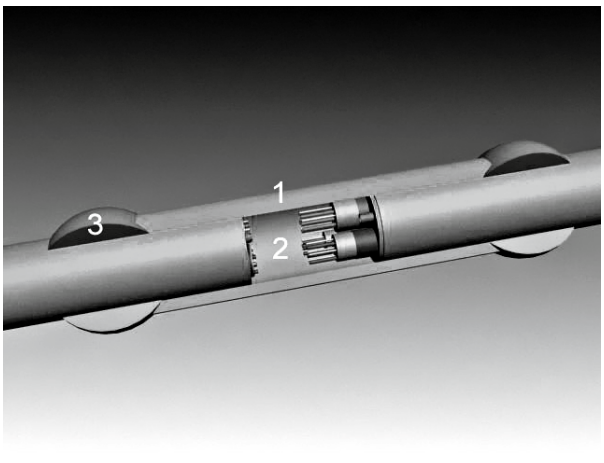
Il trattamento delle lesioni nervose acute da taglio, con scarsa o assente perdita di sostanza, prevede l'accostamento dei due monconi a mezzo di una sutura termino-terminale (neurorrafia). È ampiamente accettata l'idea che una sutura che metta in tensione i due monconi sia da evitare [24] poiché ciò favorirebbe in modo determinante una proliferazione fibroblastica e miofibroblastica. Questo fenomeno, a prescindere da quale che sia la causa scatenante, ostacolerà o bloccherà qualsivoglia rigenerazione assonale [25]. Tuttavia anche senza la messa in tensione dei monconi, l'uso stesso dei punti di sutura (siano essi biodegradabili o non-biodegradabili) promuove la proliferazione fibroblastica e miofibroblastica ed una reazione infiammatoria ed una fibrosi che, da sole, sono sufficienti ad ostacolare la rigenerazione nervosa [11]. La proliferazione fibroblastica e miofibroblastica, e la retrazione della cicatrice chirurgica, sono eventi avversi che possono inficiare la rigenerazione delle fibre nervose; il loro verificarsi non è facile da evitare ma, d'altro canto, non dovrebbe nemmeno essere favorito dall'impiego di punti di sutura. In quest'ottica, l'uso delle colle biocompatibili, in qualsiasi tipo di chirurgia su strutture neurali, potrebbe costituire un passo avanti; sfortunatamente, però, le conoscenze in questo campo sono ancora limitate.
Le colle di qualsivoglia tipo non sono semplici da applicare in un ambiente chirurgico reale, nel quale la presenza di sangue ed altri fluidi è variabile e poco controllabile. Esistono dati incoraggianti sull'impiego delle molecole di cianoacrilato a diretto contatto con il tessuto nervoso [26-31].

FIGURA 2.
Un punto prossimale ed un punto distale ancorano la guida neurale in sede (riprodotta per gentile concessione dell'editore Springer, da Merolli e Joyce 2009 [86], p. 129).

L'uso delle colle nella pratica chirurgica presenta tuttavia molti problemi irrisolti: su tutti sta il fatto che in sala operatoria non è affatto semplice controllare il comportamento chimico-fisico della colla, la quale non dovrebbe indurire troppo in fretta, al fine di dare tempo al chirurgo di collocare i monconi in modo corretto, ma nemmeno troppo lentamente, per evitare l'accidentale fluire di una sua parte davanti al moncone nervoso (col risultato di sigillarlo). Inoltre, il metodo di applicazione della colla, in un contesto chirurgico reale, potrebbe essere problematico; ad esempio, alcune colle che teoricamente potrebbero avere una vantaggiosa applicazione, quando impiegate nelle minime quantità necessarie per la sutura di un nervo digitale potrebbero polimerizzare precocemente all'interno del tubo dosatore. Nondimeno, un sanguinamento occasionale potrebbe facilmente vanificare l'efficacia della colla se l'atto chirurgico è condotto con una limitata (o assente) ischemia intraoperatoria (tourniquet), come sarebbe auspicabile per meglio preservare la delicata vascolarizzazione del nervo.
Quello di impiegare guide neurali senza punti di sutura è solo uno dei settori di ricerca. Negli ultimi anni sono stati pubblicati molti studi sulle guide neurali artificiali e la ricerca continua [32]. Molte altre guide sperimentali sono state proposte e testate in-vitro ed in-vivo [33-71].
Larga parte della letteratura suggerisce che le guide debbano possedere una struttura biocompatibile e bioriassorbibile tale da supportare gli assoni in ricrescita e le cellule associate; tale struttura dovrebbe replicare il microambiente del nervo periferico. Alla guida artificiale è richiesto di orientare la rigenerazione assonale lungo uno struttura longitudinale in presenza di fattori di crescita neurotrofici e neurotropici, che possono sia essere aggiunti localmente che concentrati in aree nel contesto del condotto; le nanotecnologie sono state chiamate in causa con tecniche di fotolitografia e nano-stampa per creare aree organo-funzionali [72]. La presenza di cellule di Schwann vitali sembra essere una condizione essenziale per la rigenerazione nervosa e, se da un lato la guida deve minimizzare l'infiltrazione fibroblastica dall'esterno, allo stesso tempo deve possedere un certo grado di porosità al fine di permettere la migrazione e la colonizzazione delle cellule all'interno. La guida deve, inoltre, avere tenuta meccanica e flessibilità per supportare le fibre nervose rigeneranti. Comunque, la maggior parte delle guide commercialmente disponibili sono, di fatto, vuote e non strutturate.
Per quanto concerne i biomateriali, si possono individuare 3 distretti strutturali della neuro guida: 1) la struttura esterna (il cilindro all'interno del quale vanno alloggiati i monconi nervosi); 2) la struttura interna (ciò di cui è ripieno il cilindro); 3) la zona di sutura [73]. Quest'ultimo distretto è solo di rado preso in considerazione dalle ricerche sperimentali ma, invece, è estremamente importante poiché è la sede dove vengono applicate le forze meccaniche alla guida e dove possono verificarsi insulti meccanici e biologici a carico del moncone nervoso (Fig. 3).

Una revisione della letteratura mostra che sono state sperimentate diverse soluzioni, talvolta contrastanti, per ciascuno di questi distretti strutturali.
La struttura esterna è stata sperimentata come: a) non-permeabile o b) selettivamente-permeabile (per esempio: alle molecole ma non alle cellule); c) degradabile o d) non degradabile.
La struttura interna ha visto proposte che vanno dal disegno: a) altamente strutturato (riempita a mezzo di fibre longitudinali degradabili, o in grado di rilasciare fattori di crescita in modo controllato) fino, all'opposto, alla b) totale assenza di struttura interna (al massimo, riempimento di soluzione salina).
La zona di sutura ha visto l'uso di svariate tecniche nella modalità e nel numero dei punti applicati e del posizionamento dei monconi; sono state anche proposti vari tipi di collanti.
La ricerca degli ultimi anni ha evidenziato l'importanza dei meccanismi dell'infiammazione e di come la rigenerazione possa essere facilitata reindirizzando la risposta cellulare dopo il trauma. La rigenerazione assonale potrebbe verificarsi più agevolmente se la cascata infiammatoria e le reazioni immunologiche associate alla lesione fossero meglio controllate. Per il loro potenziale di promuovere la rigenerazione e la riparazione sono state studiate diversi tipi di cellule tra cui le cellule di Schwann, le cellule gliali olfattive, le cellule della notocorda fetale, le cellule embrionali. È tuttavia importante sottolineare che il far sì che giungano fattori di crescita ai neuroni lesi non è sufficiente a garantirne la rigenerazione; i soli fattori di crescita possono favorire la crescita di nuovi neuriti ("sprouting") ma

FIGURA 3.
I tre distretti strutturali della guida neurale: 1-la struttura esterna; 2-la struttura interna; 3-la zona di sutura (riprodotta per gentile concessione dell'editore Springer da Merolli e Joyce 2009 [86], p. 130).



non è detto che la sostengano per lunghe distanze. Così, sembra necessaria una sorta di guida fisica sotto forma di una specifica topografia di superficie [74]. Se il solo assetto topografico sia sufficiente, oppure no, nel guidare la rigenerazione nervosa è ancora da valutarsi [75] ma, verosimilmente, un'adeguata topografia associata all'impianto di macromolecole di controllo con una corretta tempistica, potrebbe essere la chiave per il successo.
Un altro punto di discussione è il ruolo della vascolarizzazione intraneurale nel determinare l'efficacia della rigenerazione del nervo e l'eventualità di non dover utilizzare l'ischemia intraoperatoria per gli interventi chirurgici sui nervi periferici (al fine di ridurre il danno ischemico sulle sottili fibre nervose). Un danno critico potrebbe correlarsi a: 1) temporanea ipossia; 2) insulti meccanici dovuti allo stravaso ematico successivo al rilascio del tourniquet; 3) emocoagulazione. D'altra parte, è molto difficile eseguire un intervento chirurgico senza tourniquet nei traumi complessi degli arti. La vascolarizzazione del nervo è composta di una intricata trama di vasellini sempre più piccoli tutt'intorno all'epinevrio i quali, perforato il perinevrio, si disperdono tra le varie singole fibre nervose all'interno di ciascun fascicolo. Una corretta rigenerazione tissutale implica una parallela appropriata angiogenesi; quindi la rigenerazione dei tessuti mediante tecniche di ingegneria tessutale comporta, comunque, che il successo dell'impianto sia associato ad un reale sviluppo di una appropriata rete vascolare. Molti studi prospettano la possibilità di stimolare o indirizzare l'angiogenesi durante il processo rigenerativo artificiale, fino ad oggi, pero', la valutazione della qualità della rigenerazione di un nervo periferico si è prevalentemente basata sulla valutazione della distribuzione delle fibre nervose rigenerate e di quanto questa rispecchiasse quella del nervo sano. Tuttavia, dato che (come già affermato) è difficile ottenere rigenerazioni per distanze superiori ai 20-30 mm, o per nervi di diametro maggiore, andrebbe meglio indagata la ricostituzione di una appropriata vascolarizzazione intraneurale. È possibile che il successo della rigenerazione nervosa stia nel promuovere la vascolarizzazione intraneurale di pari passo con la crescita assonale [76-82].

PROSPETTIVE FUTURE

La rigenerazione nervosa per distanze maggiori dei 20 o 30 mm è l'attuale obbiettivo sia nella ricerca che nelle applicazioni cliniche. Sono coinvolti numerosi parametri e molti studi sono condotti al fine di promuovere una crescita del moncone nervoso per maggiori distanze, con l'assistenza di fattori di crescita, strutture dedicate e cellule di supporto. Sia in laboratorio che nella pratica clinica, la condizione da soddisfare è la rigenerazione funzionalmente valida tra il moncone prossimale e quello distale. Tenendo presente che le neuro-guide attualmente si impiegano in presenza del moncone distale e per piccole perdite di sostanza, si può considerare un ambizioso obiettivo quello di ottenere la rigenerazione in assenza del moncone distale. Il processo di rigenerazione per perdite di sostanza maggiori e per lesioni inveterate (in cui, a volte, il moncone distale di fatto scompare funzionalmente) potrebbe richiedere un approccio differente, con le cosiddette "guide a fondo cieco" (dead-end) [49]; si tratta di un concetto di guida in cui il moncone prossimale del nervo donatore è lasciato crescere liberamente, con la sola assistenza della struttura artificiale ingegnerizzata.
La scoperta di un metodo efficace nel promuovere e controllare la rigenerazione nervosa in assenza del moncone distale appare essere la sfida più ardua: richieste cliniche in tal senso, sfortunatamente, non sono rare. Pazienti che non hanno un moncone distale valido sono, ad esempio, coloro in cui il trattamento avviene a 3 mesi o più dal trauma. Tuttavia la rigenerazione nervosa in assenza del moncone distale potrebbe essere utile nei casi in cui una significativa perdita di sostanza richiederebbe un altrettanto significativo sacrificio di un nervo da sito donatore (con l'aggravante che anche per l'innesto omologo la percentuale di guarigione si riduce in proporzione alla maggiore distanza da coprire). Per contro, perdite di sostanza di 100 mm o più trarrebbero beneficio dal trattamento con una guida ingegnerizzata idonea, anche in presenza di un moncone distale valido.
Si potrebbe, inoltre, ipotizzare una ulteriore prospettiva per guide a fondo cieco in distanze molto lunghe, quale ausilio nella metodica della connessione diretta tra Sistema Nervoso Centrale ed organo bersaglio periferico, in pazienti con lesioni del midollo spinale, come proposto dal prof. Giorgio Brunelli. La sua scoperta che una diretta connessione tra il Sistema Nervoso Centrale e la muscolatura periferica è efficace sia negli animali da laboratorio [83 84] che nell'essere umano [85], a nostro parere stimola la ricerca della rigenerazione artificiale dei nervi per lunghe distanze, venendo incontro alla necessità di impianti di segmenti estremamente lunghi di nervi autologhi.
Vorremmo, infine, riportare anche una nota sulla nostra personale sperimentazione di una tecnica chirurgica semplice e rispettosa della biologia, denominata "NeuroBox". Sviluppato nel 2006 e sperimentato in-vivo, questo è un nuovo concetto di neuro-guida a "doppia valva", non degradabile e rigida, che non richiede l'uso di alcun punto di sutura ma rende possibile l'impiego di colla cianoacrilica. Nel "NeuroBox" la tradizionale guida nervosa cilindrica è rimpiazzata da una doppia valva pluricamerata all'interno della quale sono riconoscibili 3 compartimenti principali: 1) un alloggiamento per il moncone nervoso (uno prossimale ed uno distale); 2) un compartimento per la colla acrilica (uno prossimale ed uno distale); 3) una "camera di rigenerazione" assonale (Fig. 4). Il compartimento specifico per la colla acrilica promuove la polimerizzazione di un quantitativo minimo, dopo che i monconi nervosi siano stati accomodati all'interno dei rispettivi alloggiamenti. Nella "camera di rigenerazione" il contingente di fibre in rigenerazione dal moncone prossimale è distribuito su una vasta superficie piana e protetto dalla

rigidità della struttura. In questa camera sono possibili vari trattamenti di micro- e nano-tecnologie volti a costituire una superficie ingegnerizzata. Lo studio sperimentale, condotto sul nervo sciatico di ratto Wistar [55] ha finora mostrato una buona rigenerazione nervosa associata ad una adeguata vascolarizzazione intraneurale (Fig. 5).

FIGURA 4.
Schema della guida NeuroBox che mostra gli alloggiamenti per il moncone prossimale (P) e distale (D) e la camera di rigenerazione assonale (R) (riprodotta per gentile concessione dell'editore Springer, da Merolli e Joyce 2009 [86], p. 135).

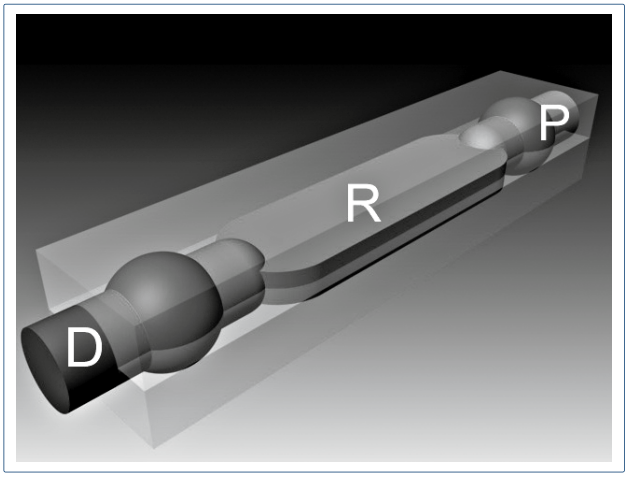
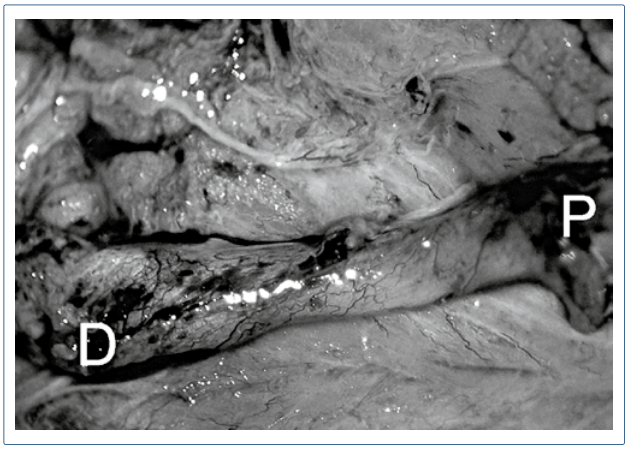


FIGURA 5.
Dopo la rimozione della guida NeuroBox, si osserva il rigenerato nervoso che è cresciuto tra il moncone prossimale (P) e quello distale (D) (riprodotta per gentile concessione dell'editore Springer da Merolli e Joyce 2009 [86], p. 137).



CONCLUSIONI

Le guide neurali artificiali sono entrate nella pratica clinica e dovrebbero essere considerate una ulteriore opzione a disposizione del chirurgo ortopedico per il trattamento delle lesioni nervose periferiche con perdita di sostanza. Esse, tuttavia, hanno ancora un lungo sviluppo tecnologico davanti a sé, il cui fine è teso al superamento degli attuali limiti, soprattutto per ciò che riguarda la lunghezza ottenibile di rigenerato nervoso e l'impiego nelle lesioni di nervi motori.
Riteniamo che, come già accaduto per molte innovazioni chirurgiche, sia possibile che nascano nuove indicazioni dal un loro più vasto impiego. Già oggi, ad esempio, è esperienza di molti utilizzatori il fatto che esse riducano drasticamente lo svilupparsi di neuromi dolorosi, benché non siano ancora conclusi studi clinici comparativi che lo dimostrino in modo univoco. Oppure, le guide hanno mostrato di ottenere dei risultati in situazioni particolari, quali le lesioni dei pazienti anziani [22] (nei quali gli innesti autologhi hanno dubbia indicazione).
Ciò che ci sembra più interessante è che questi dispositivi offrono una prospettiva terapeutica aggiuntiva per quei casi, non rari, in cui a fronte di un trattamento complesso e di incerto esito si contrapponga la rinuncia all'opzione chirurgica (con la conseguenza di mantenere la condizione invalidante). Non è inverosimile pronosticare che la chirurgia dei nervi periferici potrà ampliare le proprie indicazioni e conoscere una nuova crescita grazie al perfezionarsi di questi dispositivi.

Conflitto di interessi: gli Autori non hanno alcun conflitto d'interesse in merito agli argomenti trattati.

BIBLIOGRAFIA

1 Wolford LM, Stevao ELL. *Consideration in nerve repair*. BUMC Proceed 2003;16:152-6.
2 Trumble TE, Archibald S, Allan CH. *Bioengineering for nerve repair in the future*. J Am Soc Surg Hand 2004;4:134-42.
3 Lundborg G, Rosen B. *Hand function after nerve repair*. Acta Physiol 2007;189:207-17.
4 Verdu E, Ceballos D, Vilches JJ, et al. *Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration*. J Peripher Nerv Syst 2000;5:191-208.
5 Dahlin LB. *Nerve injuries*. Curr Orthop 2008;22:9-16.
6 Sinis N, Schaller HE, Schulte-Eversum C, et al. *Comparative neuro tissue engineering using different nerve guide implants*. Acta Neurochir Suppl 2007;100:61-4.
7 Staniforth P, Fisher TR. *The effects of sural nerve excision in autogenous nerve grafting*. Hand 1978;10:187-90.
8 Oritguela ME, Wood MB, Cahill DR. *Anatomy of the sural nerve complex*. J Hand Surg [Am] 1987;12:1119-23.
9 Rappaport WD, Valente J, Hunter G. *Clinical utilization and complications of sural nerve biopsy*. Am J Surg 1993;166:252-6.
10 Taras JS, Nanavati V, Steelman P. *Nerve conduits*. J Hand Ther 2005;18:191-7.
11 Bora FW jr. *Peripheral nerve repair in cats. The fascicular stitch*. J Bone Joint Surg Am 1967;49:659-66.
12 Brunelli GA, Battiston B, Vigasio A, et al. *Bridging nerve defects with combined skeletal muscle and vein conduits*. Microsurgery 1993;14:247-51.

[13] Neubauer D, Graham JB, Muir D. *Chondroitinase treatment increases the effective length of acellular nerve grafts*. Exp Neurol 2007;207:163-70.
[14] Ijkema-Paassen J, Jansen K, Gramsbergen A, et al. *Transection of peripheral nerves, bridging strategies and effect evaluation*. Biomaterials 2004;25:1583-92.
[15] Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen N. *Ulnar nerve repair by the silicone chamber technique. Case report*. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1991;25:79-82.
[16] Merle M, Dellon AL, Campbell JN, et al. *Complications from silicon-polymer intubulation of nerves*. Microsurgery 1989;10:130-3.
[17] Dellon AL. *Use of a silicone tube for the reconstruction of a nerve injury*. J Hand Surg [Br] 1994;19:271-2.
[18] Battiston B, Geuna S, Ferrero M, et al. *Nerve repair by means of tubulization: literature review and personal clinical experience comparing biological and synthetic conduits for sensory nerve repair*. Microsurgery 2005;25:258-67.
[19] Schlosshauer B, Dreesmann L, Schaller HE, et al. *Synthetic nerve guide implants in humans: a comprehensive survey*. Neurosurgery 2006;59:740-7.
[20] Stang F, Fansa H, Wolf G, Reppin M, et al. *Structural parameters of collagen nerve grafts influence peripheral nerve regeneration*. Biomaterials 2005;26:3083-91.
[21] Meek MF, Coert JH. *US Food and Drug Administration/Conformit Europe-approved absorbable nerve conduits for clinical repair of peripheral and cranial nerves*. Ann Plast Surg 2008;60:110-6.
[22] *Merolli A, Rocchi L, Catalano F. Ulnar nerve regeneration in a 70-years-old patient assessed upon revision of a degradable nerve-guide after nine months*. J Reconstruc Microsurg 2009;25:279-81.
[23] Raimondo S, Nicolino S, Tos P, et al. *Schwann cell behavior after nerve repair by means of tissue-engineered muscle-vein combined guides*. J Comp Neurol 2005;489:249-59.
[24] Millesi H, Meissl G, Berger A. *Further experience with interfascicular grafting of the median, ulnar and radial nerves*. J Bone Joint Surg Am 1976;58:209-18.
[25] Yannas IV, Zhang M, Spilker MH. *Standardized criterion to analyze and directly compare various materials and models for periphral nerve regeneration*. J Biomater Sci Polym Ed 2007;18:943-66.
[26] Choi BH, Kim BY, Huh JY, et al. *Microneural anastomosis using cyanoacrylate adhesives*. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33:777-80.
[27] Piñeros-Fernández A, Rodeheaver PF, Rodeheaver GT. *Octyl 2-cyanoacrylate for repair of peripheral nerve*. Ann Plast Surg 200555:188-95.
[28] Landegren T, Risling M, Brage A, et al. *Long-term results of peripheral nerve repair: a comparison of nerve anastomosis with ethyl-cyanoacrylate and epineural sutures*. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2006;40(2):65-72.
[29] Elgazzar RF, Abdulmajeed I, Mutabbakani M. *Cyanoacrylate glue versus suture in peripheral nerve reanastomosis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;104:465-72.
[30] Rickett T, Li J, Patel M, et al. *Ethyl-cyanoacrylate is acutely nontoxic and provides sufficient bond strength for anastomosis of peripheral nerves*. J Biomed Mater Res A 2009;90:750-4.
[31] Merolli A, Marceddu S, Rocchi L, et al. *In vivo study of ethyl-2-cyanoacrylate applied in direct contact with nerves regenerating in a novel nerve-guide*. J Mater Sci Mater Med 2010;21:1979-87.
[32] Pfister LA, Papaloizos M, Merkle HP, et al. *Nerve conduits and growth factor delivery in peripheral nerve repair*. J Peripher Nerv Syst 2007;12(2):65-82.
[33] Ahmed MR, Vairamuthu S, Shafiuzama M, et al. *Microwave irradiated collagen tubes as a better matrix for peripheral nerve regeneration*. Brain Res 2005;1046:55-67.
[34] Bertleff MJ, Meek MF, Nicolai JP. *A prospective clinical evaluation of biodegradable neurolac nerve guides for sensory nerve repair in the hand*. J Hand Surg [Am] 2005;30:513-8.
[35] Bozkurt A, Brook GA, Moellers S, et al. *In vitro assessment of axonal growth using dorsal root ganglia explants in a novel three-dimensional collagen matrix*. Tissue Eng 2007;13:2971-9.
[36] Bunting S, Di Silvio L, Deb S, et al. *Bioresorbable glass fibres facilitate peripheral nerve regeneration*. J Hand Surg [Br] 2005;30:242-7.
[37] Ceballos D, Navarro X, Dubey N, et al. *Magnetically aligned collagen gel filling a collagen nerve guide improves peripheral nerve regeneration*. Exp Neurol 1999;158:290-300.
[38] Chang CJ, Hsu SH, Yen HJ, et al. *Effects of unidirectional permeability in asymmetric poly(DL-lactic acid-co-glycolic acid) conduits on peripheral nerve regeneration: an in vitro and in vivo study*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2007;83:206-15.
[39] Chang JY, Lin JH, Yao CH, et al. *In vivo evaluation of a biodegradable EDC/NHS-cross-linked gelatin peripheral nerve guide conduit material*. Macromol Biosci 2007;7:500-7.
[40] Chavez-Delgado ME, Gomez-Pinedo U, Feria-Velasco A, et al. *Ultrastructural analysis of guided nerve regeneration using progesterone- and pregnenolone-loaded chitosan prostheses*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2005;74:589-600.
[41] Chen YS, Chang JY, Cheng CY, et al. *An in vivo evaluation of a biodegradable genipin-cross-linked gelatin peripheral nerve guide conduit material*. Biomaterials 2005;26:3911-8.
[42] Ciardelli G, Chiono V. *Materials for peripheral nerve regeneration*. Macromol Biosci 2006;6:13-26.
[43] Den Dunnen WF, van der Lei B, Robinson PH, et al. *Biological performance of a degradable poly(lactic acid-epsilon-caprolactone) nerve guide: influence of tube dimensions*. J Biomed Mater Res 1995;29:757-66.
[44] Den Dunnen WF, Stokroos I, Blaauw EH, et al. *Light-microscopic and electron-microscopic evaluation of short-term nerve regeneration using a biodegradable poly(DL-lactide-epsilon-caprolacton) nerve guide*. J Biomed Mater Res 1996;31:105-15.
[45] Gamez E, Goto Y, Nagata K, et al. *Photofabricated gelatin-based nerve conduits: nerve tissue regeneration potentials*. Cell Transplant 2004;13:549-64.
[46] Huang YC, Huang YY, Huang CC, et al. *Manufacture of porous polymer nerve conduits through a lyophilizing and wire-heating process*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2005;74:659-64.
[47] Inada Y, Hosoi H, Yamashita A, et al. *Regeneration of peripheral motor nerve gaps with a polyglycolic acid-collagen tube: technical case report*. Neurosurgery 2007;61:E1105-7.
[48] Jansen K, Meek MF, van der Werff JF, et al. *Long-term regeneration of the rat sciatic nerve through a biodegradable poly(DL-lactide-epsilon-caprolactone) nerve guide: tissue reactions with focus on collagen III/IV reformation*. J Biomed Mater Res A 2006;69:334-41.
[49] Lewin-Kowalik J, Marcol W, Kotulska-Wolwender K, et al. *Dead-ended autologous connective tissue chambers in peripheral nerve repair – early observations*. Acta Physiol Hung 2003;90:157-66.
[50] Lietz M, Ullrich A, Schulte-Eversum C, et al. *Physical and biological performance of a novel block copolymer nerve guide*. Biotechnol Bioeng 2006;93:99-109.
[51] Lietz M, Dreesmann L, Hoss M, et al. *Neuro tissue engineering of glial nerve guides and the impact of different cell types*. Biomaterials 2006;27:1425-36.
[52] Madaghiele M, Sannino A, Yannas IV, et al. *Collagen-based matrices with axially oriented pores*. J Biomed Mater Res A 2008;85:757-67.
[53] Madison RD, da Silva C, Dikkes P, et al. *Peripheral nerve regeneration with entubulation repair: comparison of biodegradeable nerve guides versus polyethylene tubes and the effects of a laminin-containing gel*. Exp Neurol 1987;95:378-90.
[54] Marchesi C, Pluderi M, Colleoni F, et al. *Skin-derived stem cells transplanted into resorbable guides provide functional nerve regeneration after sciatic nerve resection*. Glia 2007;55:425-38.
[55] Merolli A, Rocchi L, Catalano F, et al. *In-vivo regeneration of rat sciatic nerve in a double-halved stitch-less guide: a pilot-study*. Microsurgery 2009;29:310-8.
[56] Nakamura T, Inada Y, Fukuda S, et al. *Experimental study on the regeneration of peripheral nerve gaps through a polyglycolic acid-collagen (PGA-collagen) tube*. Brain Res 2004;1027:18-29.

[57] Navarro X, Rodriguez FJ, Labrador RO, et al. *Peripheral nerve regeneration through bioresorbable and durable nerve guides*. J Peripher Nerv Syst 1996;1:53-64.
[58] Nicoli Aldini N, Fini M, Rocca M, et al. *Guided regeneration with resorbable conduits in experimental peripheral nerve injuries*. Int Orthop 2000;24:121-5.
[59] Oh SH, Lee JH. *Fabrication and characterization of hydrophilized porous PLGA nerve guide conduits by a modified immersion precipitation method*. J Biomed Mater Res A 2007;80:530-8.
[60] Patel M, Vandevord PJ, Matthew H, et al. *Video-gait analysis of functional recovery of nerve repaired with chitosan nerve guides*. Tissue Eng 2006;12:3189-99.
[61] Patel M, Mao L, Wu B, et al. *GDNF-chitosan blended nerve guides: a functional study*. J Tissue Eng Regen Med 2007;1:360-7.
[62] Pereira Lopes FR, Camargo de Moura Campos L, Dias Corrêa J Jr, et al. *Bone marrow stromal cells and resorbable collagen guidance tubes enhance sciatic nerve regeneration in mice*. Exp Neurol 2006;198:457-68.
[63] Phillips JB, Bunting SC, Hall SM, et al. *Neural tissue engineering: a self-organizing collagen guidance conduit*. Tissue Eng 2005;11:1611-7.
[64] Scherman P, Kanje M, Dahlin LB. *Sutures as longitudinal guides for the repair of nerve defects–influence of suture numbers and reconstruction of nerve bifurcations*. Restor Neurol Neurosci 2005;23:79-85.
[65] Stokols S, Tuszynski MH. *Freeze-dried agarose scaffolds with uniaxial channels stimulate and guide linear axonal growth following spinal cord injury*. Biomaterials 2006;27:443-51.
[66] Stokols S, Sakamoto J, Breckon C, et al. *Templated agarose scaffolds support linear axonal regeneration*. Tissue Eng 2006;12:2777-87.
[67] Sundback CA, Shyu JY, Wang Y, et al. *Biocompatibility analysis of poly(glycerol sebacate) as a nerve guide material*. Biomaterials 2005;26:5454-64.
[68] Tos P, Battiston B, Nicolino S, et al. *Comparison of fresh and predegenerated muscle-vein-combined guides for the repair of rat median nerve*. Microsurgery 2007;27:48-55.
[69] Tyner TR, Parks N, Faria S, et al. *Effects of collagen nerve guide on neuroma formation and neuropathic pain in a rat model*. Am J Surg 2007;193:e1-6.
[70] Uebersax L, Mattotti M, Papaloizos M, et al. *Silk fibroin matrices for the controlled release of nerve growth factor (NGF)*. Biomaterials 2007;28:4449-60.
[71] Yoshitani M, Fukuda S, Itoi S, et al. *Experimental repair of phrenic nerve using a polyglycolic acid and collagen tube*. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:726-32.
[72] Corey JM, Feldman EL. *Substrate patterning: an emerging technology for the study of neuronal behavior*. Exp Neurol 2003;184(Suppl 1):S89-96.
[73] Merolli A, Rocchi L. *Peripheral nerve regeneration by artificial nerve guides*. In: Merolli A, Joyce TJ, eds. *Biomaterials in Hand Surgery*. New York: Springer Verlag 2009, pp. 126-43.
[74] Luckenbill-Edds L. *Laminin and the mechanism of neuronal outgrowth*. Brain Res Brain Res Rev 1997;23:1-27.
[75] Liuzzi FJ, Tedeschi B. *Peripheral nerve regeneration*. Neurosurg Clin N Am 1991;2:31-42.
[76] Eichmann A, Le Noble F, Autiero M, et al. *Guidance of vascular and neural network formation*. Curr Opin Neurobiol 2005;15:108-15.
[77] Weinstein BM. *Vessels and nerves: marching to the same tune*. Cell 2005;120:299-302.
[78] Kalil K, Dent EW. *Touch and go: guidance cues signal to the growth cone cytoskeleton*. Curr Opin Neurobiol 2005;15:521-6.
[79] Michler A, Meyer DL. *Contact-guidance of neurite growth: a direct or an indirect effect of physical environment?* J Hirnforsch 1989;30:473-7.
[80] Niere M, Braun B, Gass R, et al. *Combination of engineered neural cell adhesion molecules and GDF-5 for improved neurite extension in nerve guide concepts*. Biomaterials 2006;27:3432-40.
[81] Rosner BI, Siegel RA, Grosberg A, et al. *Rational design of contact guiding, neurotrophic matrices for peripheral nerve regeneration*. Ann Biomed Eng 2003;31:1383-401.
[82] Thompson DM, Buettner HM. *Neurite outgrowth is directed by schwann cell alignment in the absence of other guidance cues*. Ann Biomed Eng 2006;34:161-8.
[83] Brunelli G, Milanesi S. *Experimental repair of spinal cord lesions by grafting from CNS to PNS*. J Reconstr Microsurg 1988;4:245-50.
[84] Brunelli GA, Brunelli GR. *Experimental surgery in spinal cord lesions by connecting upper motoneurons directly to peripheral targets*. J Peripher Nerv Syst. 1996;1:111-8.
[85] Brunelli G, Wild K. *Unsuspected plasticity of single neurons after connection of the corticospinal tract with peripheral nerves in spinal cord lesions*. J Reconstr Microsurg 2008;24:301-4.
[86] Merolli A, Joyce TJ, eds. *Biomaterials in Hand Surgery*. New York: Springer Verlag 2009.