

50° Congresso Nazionale SICM
Emergenze-urgenze:
aspetti clinici, organizzativi e
medico legali

13 OTTOBRE 2012

PERDITA DI SOSTANZA NERVOSA: COSA FARE?

P. GHIGGIO¹, L. TRIFILIO¹, F. BERGAMIN², G. NOBILE¹

¹S.O.C. Ortopedia e Traumatologia, Chirurgia della Mano, ASLTO4 - Ivrea

²S.O.C. Chirurgia Plastica-Ricostruttiva e della mano - Osp Maria Vittoria ASLTO2 - Torino

CORSO D'ISTRUZIONE: ATTUALITÀ IN TEMA DI NEUROTUBULIZZAZIONE

La perdita della funzione motoria e/o sensitiva, conseguente alle lesioni dei nervi periferici di per se' è una situazione assai invalidante. Se questo avviene per i nervi devoluti all'arto superiore e specialmente per la mano, questa spesse volte diventa una situazione insostenibile non solo per la perdita funzionale, ma anche e, soprattutto per la situazione algica, legata alla presenza di un neuroma d'amputazione o in continuità.

In particolare se la perdita di sostanza è a carico dei grandi tronchi nervosi (mediano radiale ulnare), si realizza una sindrome sensitivo motoria a carico della mano. Se invece la perdita di tessuto nervoso è a carico dei nervi più periferici per le dita, come detto, la patologia algica sensitiva è causa spesso di sindromi dolorose distrettuali e neuroalgodistrofiche. In queste situazioni i sintomi clinici impongono un approccio chirurgico.

In caso dunque di interruzione e perdita di sostanza del tronco nervoso, qualunque sia il livello di lesione, vale a dire in caso di assonotmesi o neurotmesi dovuta difetto di continuità, sia esso conseguente a trauma, a patologia neoplastica o a esito di intervento, l'unica soluzione è chirurgica. Solo in caso di neuroaprassia la possibilità di un recupero spontaneo può fare slittare questa soluzione.

Se l'interruzione consente una riparazione primaria senza tensione, la **neurorrafia** con mezzi ottici e tenendo conto della "mappa" nervosa è il gold standard (1) Se invece la perdita di sostanza non consente una sutura senza tensione nelle varie posi-

zioni delle dita, della mano o di altri segmenti degli arti, la riparazione deve avvenire o con un innesto o con una neurotubulizzazione. Infatti se il gap fra i monconi è significativo bisogna ricorrere ad altre strategie ricostruttive; è stato infatti dimostrato come la trazione sulla sutura favorisca la formazione di tessuto fibrotico (2, 3) rallentando od ostacolando la rigenerazione delle fibre nervose.

I vari artifici proposti per ridurre la distanza tra i due monconi nervosi (immobilizzazione in flessione delle articolazioni, dissezioni per lunghi tratti del nervo, trasposizioni, etc..) hanno ampiamente dimostrato non solo la loro inutilità ma anche la loro "dannosità" collaterale (rigidità articolare, ischemia del nervo, rallentamento della crescita assonale ed aumento della fibrosi).

Una tecnica particolare **End To Side** (31) o tecnica della finestra può essere applicata fra nervi compatibili, vale a dire sensitivi con sensitivi e motori con motori che controllino muscoli sinergici.

L'innesto diretto può essere suturato con

1 - *tecnica perineurale*: consente la sutura dei singoli fascicoli attraverso il perinervio. Il rischio è un'importante fibrosi conseguente alle manovre di dissezione e preparazione dei funicoli.

2 - *Riparazione a gruppi di funicoli*. Questa tecnica è consentita solo in caso di raggruppamento nella mappa dei funicoli

3 - *Tecnica epineurale*. Sutura solamente dell'epinervio dopo allineamento dei capi nervosi: questa espone ad un minore danno tissutale.

I tipi di innesti a disposizione sono:

Innesto nervoso autologo: permette la miglior crescita assonale se confrontato con altri sistemi di interposizione.

La tecnica di prelievo e di manipolazione dell'innesto deve essere atraumatica e la sutura deve rispettare le regole delle suture dirette (4). La lunghezza dell'innesto deve essere misurata con l'eventuale articolazione interessata in estensione per evitare trazioni nel movimento; vanno eseguite sezioni nette dei margini da suturare e utilizzato strumentario idoneo. Allo stesso modo è importante il letto in cui viene posizionato l'innesto, la presenza di tessuto "soffice" e ben vascolarizzato dà le migliori garanzie di risultato.

L'orientamento del nervo prelevato deve essere conservato nel trasferimento, al fine di garantire la corretta direzione del flusso axonoplasmatico; se però l'innesto scelto presenta numerose branche collaterali è indispensabile ruotarlo di 180° per ridurre la dispersione delle fibre in rigenerazione.

La scelta del nervo donatore deve tener conto: 1) delle sue dimensioni: l'innesto deve essere rivascularizzato prima di essere riabilitato per cui maggiore è il suo diametro minore è la sua capacità di conduttore (5); 2) della lunghezza prelevabile: soprattutto nella ricostruzione di nervi polifascicolari; 3) del numero di branche laterali emergenti (ogni eventuale branca presente determina la perdita di fibre nervose rigenerate all'interno dell'innesto); 4) della morbidity dell'area donatrice sia in termini estetico-cicatriziali che di deficit sensitivo creato (la scelta è ovviamente indirizzata sui nervi sensitivi puri); 5) della facilità di prelievo.

La superiorità dell'innesto autologo rispetto ad altri sistemi di interposizione risiede nella presenza delle cellule di Schwann la cui membrana basale è ricca di fibronectina e laminina che stimolano e orientano la rigenerazione assonale; le cellule di Schwann liberano fattori trofici ad azione paracrina (come il Nerve Growth Factor) che stimolano la rigenerazione degli assoni ed esercitano un'azione antiapoptotica sui neuroni di origine.

Le maggiori critiche all'innesto nervoso autologo sono rivolte alla morbidity dell'area di prelievo

che può risultare più o meno rilevante sia dal punto di vista funzionale (area di ipoanestesia) che estetico (cicatrice).

Rimane ancora la scelta ottimale nella ricostruzione nervosa in particolare per gap superiori ai 3-4 cm.

Il prelievo può essere ottenuto da:

a. **nervo surale:** è la principale fonte di innesti nervosi (fino a 30-40 cm nell'adulto) – in caso di limitate necessità si può prelevare la sola branca peroneale preservando la branca mediale. Può essere prelevato con incisione prolungata posteriore (6), tramite piccole incisioni multiple (7), con l'utilizzo di un tendon stripper (8) o con tecnica endoscopica (9-10).

Esita un'area di deficit: faccia posteriore del polpaccio e margine laterale del piede

b. **nervo cutaneo mediale dell'avambraccio:** può donare fino a 10 cm di innesto nervoso; è particolarmente indicato nella ricostruzione dei nervi digitali (11). Crea un'ipoanestesia su un'area mediale dell'avambraccio generalmente ben tollerata.

c. **nervo cutaneo laterale dell'avambraccio:** possono essere prelevati sia i rami anteriori che posteriori raggiungendo i 12 cm di innesto. L'area di deficit si localizza sulla faccia volare dell'avambraccio (12).

d. **le branche sensitive terminali del nervo interosseo posteriore:** descritto soprattutto per i nervi digitali non causa deficit rilevante essendo una branca articolare (13).

e. **nervo grande auricolare:** è descritto quasi esclusivamente per le ricostruzioni delle branche del nervo trigemino (14). Residua un'area di deficit: cute delle regioni parotidee e mastoidee e parte del padiglione auricolare

f. Altri donatori: **n.i intercostali, branche del nervo radiale o del nervo ulnare, altre branche del plesso cervicale** (15).

Innesto autologo vascolarizzato: descritto da Taylor a Ham (16) non sembra dimostrare effettivi vantaggi a fronte dell'evidente aumento del tempo operatorio; il suo utilizzo può trovare indicazione in caso di innesti molto lunghi, letto ricevente scarsamente vascolarizzato o necessità di grosso diame-

tro dell'innesto (17). Le possibili aree donatrici: branca anteriore del nervo radiale (arteria parallela all'asse del nervo di diametro sufficiente alla sutura microchirurgica, presenza di vene comitanti; morbidità dell'area di prelievo significativa) e del nervo ulnare (arteria parallela all'asse del nervo con perforanti segmentali; morbidità significativa dell'area di prelievo e sacrificio di un asse vascolare importante) all'avambraccio; nervo ulnare al braccio (rispetto al precedente non comporta un prelievo arterioso importante poiché la vascolarizzazione è supportata dall'arteria collaterale mediale ramo dell'arteria omerale); nervo cutaneo mediale del braccio (la vascolarizzazione è data dal ramo anteriore dell'arteria collaterale mediale del braccio, le vene comitanti non sono sufficienti ma la sua aderenza con la vena basilica ne permette l'utilizzo per lo scarico venoso; questo è il suo maggior limite poiché le disparità di calibro tra vena donatrice e ricevente facilitano la trombosi e la congestione dell'innesto); nervo surale (è vascolarizzato dall'arteria surale superficiale; nel 65% dei casi è possibile prelevare tutto il nervo ottenendo un innesto di circa 40 cm – nella sezione del tubulo nervoso per ottenere un innesto polifascicolare è importante rispettare il mesonevrio); nervo peroniero profondo (è prelevato sul dorso del piede con il suo asse vascolare l'arteria pedidia) nervo interosseo anteriore (è sostenuto dall'arteria interossea anteriore e dalle sue vene comitanti; è indicato nelle ricostruzioni dei nervi digitali ma presenta difficoltà tecniche viste le esigue dimensioni delle vene).

Innesti omologhi o da cadavere: espongono alla possibilità di rigetto e alla necessità di terapia immunosoppressiva e forse per una riparazione nervosa periferica questo potrebbe non essere accettabile.

Innesto nervoso acellulare: è stato descritto come alternativa agli innesti autologhi (morbidità sito di prelievo) e a quelli omologhi (problemi etici legati alla necessità dell'assunzione di immunosoppressori). Il nervo da donatore viene sottoposto ad opportuni trattamenti (congelamento in azoto liquido, trattamento termico, trattamento chimico, etc). che lo rendono immunologicamente inerte; la

soppressione degli immunomediatori determina anche la distruzione delle cellule di Schwann e dei macrofagi importanti nella stimolazione della rigenerazione nervosa. Insoddisfacenti i risultati ottenuti.

Innesto nervoso acellulare con stem-cell autologhe: l'associazione con cellule staminali pluripotenti potrebbe aprire una nuova strada all'uso dei tubuli biologici (30).

Riassumendo il **successo dell'innesto** dipende da vari fattori:

1 - **Timing.** La presenza dei growing factors è ottimale verso la ventesima giornata, per poi decadere fino alla 180°. Inoltre si deve tenere conto della degenerazione Walleriana, della fibrosi e della progressiva atrofia del moncone distale.

2 - **Tipo di lesione:** è indubbio che una lesione netta espone ad un successo maggiore che non una lesione complessa con importante traumatismo del tronco nervoso. Lesioni da trazione possono provocare danni molto estesi.

3 - **La vascolarizzazione** dell'area riveste un ruolo importante per la rigenerazione nervosa. Il successo dipende da una precoce rivascolarizzazione

4 - **L'orientamento** dell'innesto deve essere quello del senso funzionale nervoso del ricevente.

5 - Una **lunghezza minore** dell'innesto naturalmente garantisce un risultato migliore. La rigenerazione nervosa impiega da 7 a 14 gg per passare l'anastomosi e successivamente procede a 0.2-3 mm al giorno.

6 - Un'**atraumaticità** della riparazione con tecnica microchirurgica e fili 8-11 zeri con sei punti applicati con tecnica epineurale espone a migliori risultati.

7 - Una **tensione eccessiva** del nervo riparato potrebbe portare a deiscenza dell'anastomosi con conseguente formazione di neuroma. Nella preparazione dell'innesto bisogna tenere conto di una sua retrazione di circa il 20 per cento.

8 - Una **buona preparazione** del nervo ospite prelude ad una buona riuscita dell'anastomosi: la sezione a freddo in un punto di vitalità del nervo è fondamentale nella preparazione dei monconi.

9 - la giovane **età del paziente** in genere da migliori risultati. Co morbilità (diabete, disturbi della coagulazione, neuropatie, fumo ecc) influiscono sugli esiti dell'innesto nervoso

10 - **esperienza del chirurgo**: questa consente atraumaticità e tecnica nel maneggiare l'innesto e i monconi.

Molti fattori influenzano dunque il risultato di un innesto, proprio per questo si sono cercate altre soluzioni.

Fra questa la neurotubulizzazione consente una riparazione fino a 3 cm. Quando si supera tale valore la metodica non consente un'autorigenerazione, per cui sono necessari trapianti e innesti nervosi.

I vantaggi dei neuro tubuli rispetto agli innesti sono indubbi: unico approccio chirurgico, nessun danno ai siti donatori, necessità a volte di prelievi multipli, possibilità di formazione di neuromi dolorosi in sede di prelievo dell'innesto. Altra limitazione al successo degli innesti è la presenza delle due suture prossimale e distale: queste di per se possono essere sede di reazione fibroblastica che ostacola la rigenerazione nervosa. Recenti studi eseguiti in comparazione fra innesti e tubuli ricostruttivi hanno rivelato a distanza, risultati analoghi sia dal punto di vista clinico e che elettrofisiologico strumentale. In alcuni casi si definiscono meno buoni i risultati se il tronco nervoso donatore è misto e di dimensioni maggiori rispetto ai riceventi. Altri autori descrivono buoni risultati anche in perdite di sostanza del mediano, dei nn faciale, accessorio spinale e trigemino (32-35).

Dal punto di vista biochimico diversi fattori influenzano la rigenerazione nervosa in quanto il fenomeno della rigenerazione nervosa è assai complesso ed è legato al fenomeno dello "Sprouting". Questo è modulato da fattori locali oltre che metabolico strutturali quali la degenerazione Walleriana del nervo distale alla lesione, la presenza delle "proteine di crescita" (questi raggiungono il loro acme in 20° giornata per poi calare fino a scomparire alla 180° giornata). Una riparazione dopo 12-18 mesi porta a scarsi risultati.

La tecnica della neurotubulizzazione tiene conto oltre che delle potenzialità dello "Sprouting" anche

di quelle del tropismo delle cellule nervose, dimostrato da Lundborg nel 1981 con l'uso di una camera endoteliale. Successivamente con l'innesto dei monconi in vena, Brunelli (38), descrisse per primo il "tropismo selettivo" delle fibre motorie e sensitive.

Più recentemente studi biomolecolari hanno isolato varie molecole che fungono da guida alla crescita nervosa all'interno dei tubuli. Queste agiscono secondo quattro tipi di segnale di tipo attraente o retraente sia a corto raggio che a lunga distanza. Queste molecole guida insieme alle proteine di crescita sono responsabili dell'aderenza degli assoni rigenerati mediante chemiotassi all'interno del neurotubulo. Pare infatti che queste molecole siano specifiche per gli assoni sensitivi e quelli motori. Per esempio la molecola L2 è specifica dei neuroni motori (37).

Quando ci si trova davanti dunque ad una lesione nervosa con una perdita di sostanza tale da non consentire la riparazione primaria senza tensione, concetto base per evitare un insuccesso per il rischio oltre che di deiscenza anche di abnorme reazione fibroblastica, la soluzione proponibile è l'innesto o la neurotubulizzazione che sfrutta il concetto della "Camera di rigenerazione nervosa" (39). Questa può essere o sintetica vuota o biologica (vena), vuota o riempita di muscolo. Il Neurotubulo naturalmente deve essere strutturato in maniera tale da non collabire, isolare la rigenerazione nervosa dall'ambiente circostante per evitare fibrosi secondarie.

Neurotubuli o neuroguide. Da circa 20 anni sono stati introdotti nella pratica clinica ed in alternativa agli innesti.

Si tratta di tubuli o condotti cilindrici biocompatibili, al cui interno il moncone del nervo da rigenerare può trovare orientamento e protezione dall'ambiente circostante.

Inizialmente i modelli prospettati ed utilizzati erano in Silicone non riassorbibile. Questo presidio era in grado di guidare ed assistere la rigenerazione nervosa, ma allo stesso tempo, poteva determinare la stenosi del tratto rigenerato con necessità di rimozione, in molti casi, della guida artificiale.

In commercio esistono alcune guide degradabili che vengono impiegate nella pratica clinica.

Neuroguide posso essere costituite da acido poliglicolico (Neurotube); acido polilattico (Neurolac); collagene bovino trattato (Neuragen, Neuroflex e Neuromatrix), Idrogel non degradabile (Salubridge); collagene di origine porcina tipo I+III extrapuro (Revolnerv).

L'utilizzazione dei neurotubuli per la riparazione delle lesioni nervose presenta alcuni vantaggi: 1) impianto agevole; 2) riduzione dei tempi operatori; 3) unica anestesia periferica; 4) non danni al sito donatore di eventuale prelievo; 4) buona tolleranza da parte del paziente; 5) evitare suture in tensione.

Esistono tuttavia delle limitazioni nell'uso dei sistemi di neurotubulizzazione attualmente in commercio:

- la non sempre possibile congruenza tra il diametro della guida e quelli del nervo da riparare;
- la necessità di punti di sutura di ancoraggio, il che può determinare sfavorevoli reazioni fibroblastiche, anche limitandosi ad un solo punto prossimale ed uno distale;
- non utilizzabilità in caso di perdita di sostanza nervosa superiore ai 3 cm.

In particolare il "neurotube" è una struttura tubulare in polimeri biodegradabili (Acidi poliglicolici: PGA). È disponibile in varie misure di calibro. L'aspetto corrugato ne consente la resistenza alle trazioni e ai movimenti, senza provocare problemi ai tessuti molli circostanti. La scelta della lunghezza viene fatta al momento dal chirurgo. La tecnica prevede l'impiego di mezzi ottici con una sutura a doppio tragitto che consente l'innesto dei monconi nervosi regolarizzati fino all'eliminazione del neuroma d'amputazione, sempre presente nelle lesioni nervose non recenti. Abbiamo impiegato tale tecnica in lesioni dei tronchi collaterali digitali, del mediano, dell'ulnare e del nervo cutaneo laterale dell'avambraccio. Negli studi a distanza abbiamo valutato nei tronchi sensitivi la possibilità di discriminazione dei due punti alle dita. Nei tronchi misti oltre alla sensibilità è stata valutata la ripresa motoria (Abduttore breve del pollice per il mediano e Intrinseci per l'ulnare). I risultati personali (40) con "neurotube" sono stati buoni nei nervi di piccolo calibro sensitivi

(digitali e rami sensitivi al polso), soddisfacenti per tronchi misti mediano, ulnare, muscolo cutaneo).

Tubuli biologici: nascono dall'esigenza di trovare una valida alternativa all'innesto nervoso autologo; in teoria qualsiasi tessuto costituito da una lamina basale può essere utilizzato come tubulo per dirigere la rigenerazione nervosa (18); l'azione dei tubuli biologici sembra essere legata non solo all'orientamento e alla guida degli assoni rigenerati ma anche alla liberazione di sostanze neurotrofiche (19); i primi studi descrivono l'utilizzo di arterie (20) e vene (21) come conduttori assonali con risultati però inferiori a quelli presentati con l'innesto nervoso autologo; negli ultimi anni sono stati riquilificati dimostrando risultati interessanti soprattutto per gap <3 cm.

a. **innesto arterioso:** è stato descritto sia con normale orientamento della parete sia con inversione delle tre lamine in modo da avere l'avventizia all'interno del tubulo e l'intima all'esterno (22).

b. **innesto venoso:** l'innesto venoso è scientificamente efficace come tubulo nei gap inferiori a 3 cm (23-24); è facilmente accessibile e crea una minima morbidità nell'area di prelievo. La critica di collassare facilmente ostacolando la rigenerazione assonale è confutata da lavori sperimentali che dimostrano come l'ematoma e la trombina ne mantengono il turgore (25). È preferibile scegliere una vena di diametro appena superiore al diametro del nervo leso; il moncone del nervo viene ancorato all'interno del lume venoso.

c. **muscolo:** il suo utilizzo è riconosciuto da molti autori; la membrana basale e la matrice extracellulare presenti nei muscoli scheletrici sembrano essere sufficienti a dirigere il processo rigenerativo nervoso (26, 27); il prelievo è semplice e la morbidità trascurabile. Non sembra vi siano differenze tra l'uso di muscolo fresco e denaturato. La critica riguarda il rischio che le fibre assonali possano crescere al di fuori del muscolo disperdendo la rigenerazione.

La lunghezza del prelievo deve essere circa il doppio del gap nervoso per contrastare la retrazione contrattile delle fibre muscolari. Va rispettato il decorso longitudinale delle fibre. Viene suturato all'epinevrio del moncone nervoso.

Muscolo in vena: sembra risolvere i problemi dei due precedenti tubuli; la vena avvolta attorno al muscolo impedisce la dispersione assonale e il muscolo il collasso della vena.

È stato osservato che le fibre muscolari producono e secernono nell'ambiente circostante un fattore mitotrofico la neuregulina 1 ad azione gliotrofica che stimola la proliferazione delle cellule di Schwann all'interno dell'innesto. Questo tubulo biologico non interferisce con i fattori chemiotattici provenienti dal moncone distale (28, 29).

Il prelievo di vena e muscolo viene eseguito in prossimità della lesione; l'introduzione del muscolo nella vena è facilitato dall'uso di un Klemmer. Il tubulo viene lavato in fisiologica prima di essere suturato all'epinevrio del moncone nervoso.

Tra le prospettive future, segnaliamo studi tesi ad ottenere rigenerazione nervose in assenza del moncone distale (come si verifica ad esempio nelle lesioni inveterate) utilizzando le cosiddette guide a fondo cieco (dead-end), in cui il moncone prossimale del nervo donatore è lasciato crescere liberamente con la sola assistenza della struttura artificiale ingegnerizzata; si segnala altresì sperimentazione in vivo di una neuroguida a doppia valva (neurobox) non degradabile e rigida che non richiede alcun punto di sutura ma rende possibile l'uso di colla ciano-acrilica (39).

BIBLIOGRAFIA

- Birch R. Lesions of peripheral nerves: the present position. *J Bone Joint Surg* 1986; 68B: 2-8.
- Terzis J, Faibisoff B, Williams HB. The nerve gap: suture under tension vs. graft. *Plast Reconstr Surg* 1975; 56: 166-70.
- Millesi H, Meissl G, Berger A. Further experience with interfunicular grafting of median ulnar and radial nerves. *J Bone Joint Surg* 1976; 58A: 209-18.
- Khodadad G. Microsurgical techniques in repair of peripheral nerves. *Surg Clin North Am* 1972; 52: 1157-66.
- Beazley WC, Milek MA, Reiss BH. Results of nerve grafting in severe soft tissue injury. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1984; 188: 208-12.
- Matsuyama T, Mackay M, Midha R. Peripheral nerve repair and grafting techniques: a review. *Neurol Med Chir* 2000; 40 (4): 187-99.
- Chang DW. Minimal incision technique for sural nerve graft harvest experience with 61 patients. *J Reconstr Microsurg* 2002; 18 (8): 671-6.
- Hankin FM, Jaeger SH, Beddings A. Autogenous sural nerve grafts: a harvesting technique. *Orthopedics* 1985; 8: 1160.
- Capek L, Clarke HM, Zuker RM. Endoscopic sural nerve harvest in the pediatric patient. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98 (5): 884-8.
- Lin CH, Mardini S, Levin SL, Lin YT. Endoscopically assisted sural nerve harvest for upper extremity polytraumatic nerve defect: an evaluation of functional outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119 (2): 616-26.
- Higgins JP, Fisher S, Serletti JM, Orlando GS. Assessment of nerve graft donor sites used for reconstruction of traumatic digital nerve defects. *J Hand Surg Am* 2002; 27 (2): 286-92.
- Schonauer F, Tagliatalata Scafati S, LaRusca I, Molea G. Digital nerve reconstruction by multiple Y-shaped nerve grafts at the metacarpophalangeal joint level. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117 (5): 1661-2.
- Dellon AL, Seif SS. Anatomic dissections relating the posterior interosseous nerve to the carpus, and the etiology of dorsal wrist ganglion pain. *J Hand Surg Am* 1978; 3 (4): 326-32.
- Wolford LM. Autogenous nerve graft repair of the trigeminal nerve. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1992; 4: 447-57.
- Mackinnon SE, Dellon AL. *Surgery of the peripheral Nerve*. New York: Thieme; 1988.
- Taylor G, Ham F. The free vascularized nerve graft. *Plast Reconstr Surg* 1976; 57: 413-26.
- Terzis JK, Kostopolous VK. Vascularized nerve grafts for lower extremity nerve reconstruction. *Ann Plast Surg* 2010; 64 (2): 169-76.
- Dahlin LB, Lundborg G. Use of tubes in peripheral nerve repair. *Neurosurg Clin N Am* 2001; 12: 341-52.
- Politis MJ, Ederle K, Spencer PS. Tropism in nerve regeneration in vivo. Attraction of regenerating axons by diffusible factors derives from cells in distal nerve stumps of transected peripheral nerves. *Brain Res* 1982; 253: 1-12.
- Itoh S, Shinomiya K, Samejima H. Experimental study on nerve regeneration through the basement membrane tubes of the nerve, muscle and artery. *Microsurgery* 1996; 17: 525-34.
- Chiu DT, Janecka I, Krizek TJ, Wolff M. Autogenous venous graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery* 1982; 91: 226.
- Rodrigues Ade C, Silva MD. Inside-out versus standard artery graft to repair a sensory nerve in rats. *Microsurgery* 2001; 21 (3): 102-7.

23. Suematsu N, Atsuta Y, Hirayama T. Vein graft for repair of peripheral nerve gap. *J Reconstr Microsurg* 1988; 4: 313-8.
24. Risitano G, Cavallaro G, Merrino T. Clinical results and thoughts on sensory nerve repair by autologous vein graft in emergency hand reconstruction. *Chir Main* 2002; 21: 194-7.
25. Tseng CY, Hu G, Ambron RT. Histologic analysis of Schwann cell migration and peripheral nerve regeneration in the autogenous venous nerve conduit *J Reconstr Microsurg* 2003; 19: 331-40.
26. Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR. Denatured muscle as a nerve conduit: a functional, morphologic and electrophysiologic evaluation. *J Reconstr Microsurg* 1994; 10: 137-44.
27. Roganovic Z, Ilic S, Savic M. Acta radial nerve repair using an autologous denatured muscle graft: comparison with outcomes of nerve graft repair. *Neurochir* 2007; 149: 1033-9.
28. Brunelli G, Battiston B, Vigasio A. Bridging nerve defects with combined skeletal muscle and vein conduits *Microsurgery* 1993;14:247-251.
29. Battiston B, Tos P, Cushway TR. Nerve repair by means of vein filled with muscle graft. First clinical Results *Microsurgery* 2000; 20: 32-6.
30. Jiang Li, Guo-Dong Gao, Ti-Fei Yuan. Induced-pluripotent stem cells seeded acellular peripheral nerve graft as "autologous nerve graft" *J Biomedical Science and Engineering* 2010; 3: 83-4.
31. Dvali LT, Myckatyn TM , End-to-side nerve repair: review of the literature and clinical indications. *Hand Clin* 2008; 24 (4): 455-60 .
32. Donoghoe N, Rosson GD, Dellon AL. Reconstruction of the Human Median Nerve in the Forearm with the Neurotub . *Microsurgery* 2007; 27: 595-600.
33. Navissano M, Malan F, Carnino R, Battiston B .Neurotube for facial nerve repair. *Microsurgery* 2005; 25 (4): 268-71.
34. Ducic I, Maloney CT Jr, Dellon AL. Reconstruction of the spinal accessory nerve with autograft or neurotube? Two case reports. *J Reconstr Microsurg* 2005; 21 (1): 29-33.
35. Aust Dent J, Jones RH. Repair of the trigeminal nerve: a review 2010; 55 (2): 112-9.
36. Brunelli G, Milanese S Experimental repair of spinal cord lesions by grafting from CNS to PNS. *J Reconstr Microsurg* 1988; 4: 245-50.
37. 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.
38. 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.
39. Merolli A, Joyce TJ. *Biomaterials in Hand Surgery*. New York: Springer Verlag, 2009.
40. Ghiggio P, Castelli PG, Nobile G, Ferrari C. Trattamento delle piccole perdite di sostanza dei tronchi nervosi con neurotubulizzazione. Esperienza preliminare con "neurotube". *Riv Chir mano* 1997; 34 (2): 253.