



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL: NEUROCHIRURGIE**

**ASPECTE MODERNE ÎN PROCEDURI CHIRURGICALE ȘI DE  
BIOCOMPATIBILITATE ÎN CRANIOPLASTIE**

**(Present aspects in surgical procedures and biocompatibility, regarding  
Cranioplasty)**

**REZUMAT**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**Prof. MD., PhD., MSc., Dr. h.c. Mult. Alexandru Vlad Ciurea**

**Student-doctorand:**

**Alin-Bogdan Lădaru**

**București, mai, 2020**



## CUPRINS

Abstract-----	5
Introducere -----	6
Partea I: Studiul Teoretic -----	9
Capitolul 1 – Stadiul actual privind biomaterialele utilizate în cranioplastie -----	9
1.1. Date generale și Istoric în cranioplastie -----	9
1.2. Stadiul actual al cunoașterii în cranioplastie și tehnici chirurgicale-----	11
1.2.1. Indicații pentru cranioplastie-----	11
1.2.2. Momentul ideal al cranioplastiei sau Timing-ul Cranioplastiei-----	13
1.2.2. Traumatismele cranio-cerebrale – Clasificare-----	14
1.2.3. Coma -----	16
1.2.4. Intervenția chirurgicală de Craniectomie, cauze, tehnică chirurgicală și riscuri ---	16
1.2.5. Cranioplastia, etape teoretice și considerații-----	20
1.2.6. Indicațiile și contraindicațiile cranioplastiei-----	22
Capitolul 2 - Biomateriale folosite în cranioplastie -----	24
2.1. Considerații generale cu privire la biomaterialele utilizate în Cranioplastie-----	24
2.1.1. Selectarea materialului-----	24
2.2. Istoric și analiză (materiale folosite în cranioplastie)-----	26
2.2.1. Materiale Biologice -----	26
2.2.2. Materiale Metalice -----	29
2.2.3. Alogrefe nemetalice-----	31
2.2.4. Implanturile craniene prefabricate -----	35
2.2.5. Cranioplastia cu celule stem derivate din țesut adipos-----	35
2.2.6. Patient Specific Implants (PSI)-----	36
2.3. Stadiul actual privind biomaterialele utilizate la implanturile pentru cranioplastie -	37
2.4. Comparație între biomaterialele utilizate în cranioplastie -----	45
2.5. Biomateriale. Tipuri și Proprietăți-----	46
2.5.1. Autogrefa sau Osul Autolog -----	46
2.5.3. Rășini și Cimenți de tip PMMA -----	48
2.5.4. Rășini pentru cranioplastie -----	51
2.5.5. Proteze Specifice pentru Pacienți (PSI): Biomateriale PSI din PMMA -----	53
PSI din PEEK (Polyether-ether-ketona)-----	55

PSI din Bioverit -----	60
PSI din Aliaj de Titan (TiAlV6) -----	63
PSI din HA (Hidroxiapatită)-----	67
2.6. Sisteme de osteosinteză și instrumentare utilizate în cadrul intervenției de cranioplastie-----	68
Sisteme de osteosinteză în cranioplastie: -----	68
Instrumente utilizate la sistemele de fixare în cranioplastie: -----	71
Sisteme de fixare tip Floare (discuri de prindere): -----	73
Sisteme resorbabile pentru cranioplastie:-----	75
2.7. Tehnici de fabricare a implanturilor de cranioplastie-----	77
2.7.1. Achiziția datelor, Transmisia și procesare și Modelarea computerizată-----	77
2.7.2. Printarea 3D -----	79
2.7.3. CNC (Cad Cam) -----	85
2.7.4. Sinterizarea de tip SLS (Selective Laser Sintering) -----	87
2.7.5. Alte metode de obținere sau modificare a implanturilor de cranioplastie-----	88
Coating sau acoperiri biologice funcționale pe suprafața implanturilor din titan-----	88
Metode mecanice-----	89
Metode biochimice-----	89
Partea a II-a: Cercetarea Experimentală -----	91
Capitolul 3 - Obiectivele tezei de doctorat și planul de lucru experimental -----	91
3.1. Planul de lucru-----	91
3.2. Materiale și metode utilizate -----	92
3.2.1. Materiale utilizate -----	92
3.2.2. Metode utilizate -----	95
3.2.2.1. Metode de Comunicare și Planul proiectului -----	95
3.2.2.2. Vehicularea și interpretarea datelor și informațiilor-----	96
3.2.2.3. Achiziția datelor -----	97
3.2.2.4. Metode de proiectare și procesare-----	99
3.2.2.5. Metode de fabricare ale implantului și sisteme de prindere -----	100
Capitolul 4 - Cercetarea efectivă-----	102
4.1. Studiu multicentric pe implementarea implanturilor specifice pentru pacienți -----	102
4.1.1. Centrele implicate în studiu -----	103

4.2. Cazuri clinice-----	112
4.3. Complicații -----	155
Capitolul 5 - Inovații și aplicații în intervenția de cranioplastie: -----	163
5.1. Intervenția chirurgicală de tip “One stage surgery” -----	163
5.2. Diverse tehnologii și materiale inovative utilizate în cranioplastie-----	164
Sisteme adaptate de fixare -----	164
Sisteme inovative de sutură pentru țesuturi -----	165
Materiale inovative -----	165
Aplicații ale implanturilor tip PSI (Patient Specific Implant) -----	166
Capitolul 6 - Concluzii și contribuții personale-----	168
Bibliografie -----	181
Lista abrevierilor -----	195
Lista lucrărilor publicate -----	197
Anexe -----	198



## **PARTEA I: STUDIUL TEORETIC**

### **CAPITOLUL 1 – Stadiul actual privind biomaterialele utilizate în Cranioplastie**

#### **1.1. Date generale și Istoric în cranioplastie**

Prima menționare în literatura de specialitate, datată în secolul al XVI-lea, este legată de Fallopius și Petronius care foloseau plăcuțe de aur pentru reconstrucții craniene. De la Fallopius până în prezent, medicina, tehnologiile industriale și bio-ingineria au evoluat și inovează împreună tehnici și biomateriale noi care să răspundă nevoilor pacienților și neurochirurgiei craniene.

În partea teoretică am sintetizat câteva idei principale legate de cranioplastie și anume:

#### **1.2. Stadiul actual al cunoașterii în cranioplastie și tehnici chirurgicale**

- Indicații pentru cranioplastie;
- Momentul ideal al cranioplastiei sau Timing-ul Cranioplastiei (timpurie 3-6 luni, medie - minim 6 luni, târzie - peste 12 luni);
- Clasificarea traumatismelor cranio-cerebrale după Etiologie (accidente de circulație), agresiune, căderi, etc.) și după zona anatomică (bolta craniană, baza de craniu și mixte);
- Scala Glasgow de clasificare a stărilor de comă, relevante pentru momentul internării și evoluția ulterioară;
- Intervenția chirurgicală și cauzele sale (Craniectomie decompresivă, EDAMS, AVC, intervențiile tumorale, trauma, etc.) având în vedere Indicațiile și contraindicațiile acesteia.

## CAPITOLUL 2 - Biomateriale folosite în cranioplastie

În Capitolul 2 am studiat varietatea de biomateriale utilizate istoric și în prezent pentru cranioplastie, încercând să tragem concluzii pertinente pe marginea fiecăruia dintre ele fără a avea pretenția că am identificat biomaterialul ”perfect”, ci doar evidențiind aspecte tehnice pro și contra compatibilității cu țesutul osos cranian al cărui defect îl completează.

Pentru a avea o viziune completă asupra biomaterialelor, s-au notat informații ce realizează clasificarea acestora în: 2.2.1. Materiale biologice utilizate în transplantul augrefant de tipul craniului, tibiei, fasciei, țesutului scapular și costal, transplantului alograft și xenograft; 2.2.2. Materiale metalice cum ar fi Au, Ag, Al, Ta; 2.2.3. Materiale nemetalice cum sunt PMMA, Polietilena și siliconul, HA, Coral Ceramica, Cortoss și Peek. 2.2.4. Implanturile craniene prefabricate prin tehnica SLA (stereolitografie); 2.2.5. Soluții de cranioplastie ce folosesc un substrat de  $\beta$ TCP impregnat cu celule adipoase și în cele din urmă, 2.2.6. Soluția PSI (implantul specific pentru un pacient) care folosește diverse biomateriale și diverse metode de fabricare.

Implantul de tip PSI este argumentul și mobilul cercetării noastre, aplicat în studiul de tip cohortă de pacienți, multicentric implementat pe o perioadă de 10 ani, în 11 spitale din România.

În capitolul 2.3., am evidențiat Stadiul actual al cunoașterii privind biomaterialele, principalele caracteristici fizico-chimice ale acestora și modul în care răspund nevoilor sociale medicale și biologice ale pacienților. În 3 tabele succesive, am făcut o comparație între tipuri diferite de biomateriale (Autogrefă, Alogrefă/ Xenogrefă, PMMA, Ciment de cranioplastie tip PSI, preformat în implant gata de utilizare, HA, PSI din Bioverit II, PEEK, Aliaj de Titan și Mesh/ Plăcuțe/ Șuruburi din Titan) privind proprietățile acestora și anume: Rezistența Mecanică, Osteointegrarea, Riscul de infecție post-operator, Capacitatea de reacție la infecții și posibilitatea de a putea fi impregnate cu antibiotic (Gentamicină/ Vancomicină) sau nu, Mărimea posibilă de acoperire a defectului cranian, Radiotransparența, Complanța CT/ RMN, Costurile finale și de producție, Capacitatea de a utiliza imediat implantul sau situația în care acesta se modelează intraoperator, posibilitatea de a oferi sau folosi un model 3D preoperator pentru analiza anterioară a intervenției și pentru realizarea unui planning pre-operator consistent, care să elimine o bună parte din timpii inutili și din riscurile neprevăzute ale intervenției.

Pentru a evidenția și mai clar aceste diferențe am transpus comparația între cele mai utilizate biomateriale în prezent în soluțiile personalizate (PEEK, Bioverit și Titan), relativ la soluțiile nespecifice cum sunt Autogrefele (Osul uman) și PMMA, folosind criterii fizico-chimice (Stabilitatea în timp, Rezistența la presiune, Temperatură/ Conductivitate, Densitate, Radiabilitate și altele). Pentru a susține aceste comparații, în capitolul 2.5. am evidențiat Tipurile și Proprietățile cele mai relevante ale biomaterialelor folosite în prezent în cranioplastiile personalizate pe pacient, referindu-ne la Rășini și Cimenți specifici de cranioplastie cu posibilitatea încărcării cu antibiotic, implanturile personalizate din materialele menționate anterior (PEEK, Bioverit, Aliaj din Titan, Hidroxiapatită) și am completat aceste informații cu detalii despre sistemele de osteosinteză cunoscute (2.6.), compatibile cu implanturile și care diferă de la situație la situație (tipuri și dimensiuni de plăci, mesh, șuruburi și instrumentare), precum și tipuri de materiale ale acestor sisteme de osteosinteză: Aliaj de titan, PEEK, PLA (acid polilactic) și tipuri diverse de plăci și șuruburi resorbabile utilizate în cranioplastie. Majoritatea surselor de informare se găsesc în literatura comercială și mai puțin în cea științifică, deoarece doar o parte din acestea au fost subiecte sau părți din lucrări științifice publicate și din acest motiv am solicitat dreptul de utilizare și publicare a unor informații sau imagini direct de la aceste companii.

Un subiect cu care am interacționat direct și în care suntem implicați este 2.7. Tehnicile de fabricare ale implanturilor de cranioplastie, încercând să avem o vedere de ansamblu asupra pașilor și proceselor integrate în aceste protocoale începând de la 2.7.1. Achiziția datelor, Transmisia și procesarea și Modelarea computerizată, 2.7.2. Printarea 3D și tehnologia subsecventă ce are la bază achiziția corectă a datelor CT, tipuri de aplicații software utilizate la modelarea 3D și dispozitive hardware utilizate la printarea finală, 2.7.3. Fabricarea implanturilor prin metode mecanice CNC (frezare și găurire) utilizând mașini speciale industriale de frezare cu 3-5 axe geometrice. Au fost menționate și alte metode de fabricare precum: 2.7.4. Sinterizarea de tip SLS (Selective Laser Sintering), 2.7.5. Coating sau acoperiri biologice funcționale pe suprafața implanturilor din titan și alte metode mecanice sau biochimice de acoperiri funcționale.

## **PARTEA A II-A: CERCETARE EXPERIMENTALĂ**

### **CAPITOLUL 3 - Obiectivele tezei de doctorat și planul de lucru experimental**

Problema fundamentală din această cercetare este studiul implementării, într-un areal geografic (România), într-un număr de spitale publice și private (11), pe un număr de 52 de pacienți care au diverse cauze ale craniectomiilor (tumori, traumă, cauze vasculare, cauze congenitale, etc.), implanturilor de cranioplastie personalizate, pe care le numim și le utilizăm sub forma de acronim (PSI – Patient Specific Implant) pe tot parcursul lucrării, urmărind câteva cazuri clinice, în mod special cele care au avut particularități speciale, susținând ipoteza că acestea sunt simplu de implementat chiar și în centre medicale cu experiență relativ mică în cranioplastie, că ajută la reducerea timpilor operatori, la reducerea semnificativă a riscurilor și infecțiilor (cu excepția unor cauze independente de implant) și că pot restabili optim pacientul din punct de vedere al metabolismului cranian, estetic și psihologic.

**3.1.** Planul de lucru constă în identificarea și aplicarea corectă a pașilor în dezvoltarea unui PSI începând cu Achiziția de date CT conform unui protocol, manevrarea acestor date trecând prin procesul de modelare grafică, analiză medicală și producție finală până la momentul intervenției și o perioadă de follow up a pacientului.

**3.2.** Materialele și metodele utilizate se referă la locațiile unde s-a interacționat cu medicii și pacienții (11 spitale din România – 9 din București, 1 din Oradea și unul din Iași).

**2.** Documentația și standardele ce trebuie urmate și respectate, datele CT ce provin fie de la medic, fie de la pacient, fie direct de la centrul de imagistică CT, necesită o infrastructură de tip bază de date și de comunicații, transmiterea securizată de informații prin programe ce asigură securizarea datelor, modelarea digitală a informațiilor CT în ceea ce privește defectul cranian, transmiterea proiectului 3D către medic, analiza acestuia, semnarea unui Acord ce conține date personale și medicale, producția efectivă, sterilizarea și intervenția chirurgicală asistată. Toți acești pași sunt reglementați de protocoale de acțiune în caz afirmativ, negativ sau dacă procesul este temporizat.

## CAPITOLUL 4 - Cercetarea efectivă

### 4.1 Studiu multicentric pe implementarea implanturilor specifice pentru pacienți

Perioada în care s-a efectuat cercetarea și observația este 2009-2020 (aproximativ 11 ani). S-au urmărit cazuri de utilizare a cranioplastiei personalizate tip PSI, pe defecte mai mari de 50 cm<sup>2</sup> cu diverse etiologii (TCC – traumatisme craniocerebrale, decompresii chirurgicale în urma unor presiuni intracerebrale pe fond de patologii neuro-vasculare, ischemii sau post-traumatice, cauze tumorale, fracturi de creștere, infecții, anomalii congenitale, etc.).

Se exprimă numărul de pacienți luați în observație raportat la spitale și se desprind câteva informații semnificative: Cei mai mulți pacienți au fost observați în 2 spitale de urgență cu secții neurochirurgicale consacrate (15 în Spitalul 1, 28.84% din numărul total de cazuri și 17 în Spitalul 2, 32.69% din numărul total de cazuri), iar în celelalte spitale au fost observați, în aceeași perioadă, între 1-4 pacienți maxim, cărora li s-a implementat o soluție de cranioplastie personalizată.

Am structurat cohorta de pacienți în funcție de câteva criterii: de sex – monitorizându-se 67.3% bărbați (35 de pacienți) și 32.7% femei (17 paciente), de zona de proveniență - 55.76% (29 de pacienți) din mediul urban și 44.23% (23 de pacienți) din mediul rural, s-a urmărit vârsta pacienților împărțind numărul total în 3 grupe de vârstă, respectiv 21.15% pacienți în intervalul de vârstă 5-25 ani (11 pacienți), 57.69% în intervalul 25-45 de ani (30 de pacienți) și 21.15% pacienți în intervalul 45-68 de ani (11 pacienți).

În cadrul cercetării, s-a urmărit etiologia craniectomiilor și s-au observat 63.46% craniectomii din cauze traumatice (33 pacienți), 26.92% (14 pacienți) craniectomii decompresive și 9.61% (5 pacienți) craniectomii tumorale.

Una din preocupările teoretice și practice a fost înțelegerea teoretică și practică a metodelor de fabricare a implanturilor de cranioplastie și detaliile tehnice care influențează prezentele implanturi puse la dispoziție pacienților. Acestea sunt Printarea 3D, Sinterizarea și metoda CNC milling & drilling Computer Numeric Machine – care frezează și găuresc, precum și proporția implanturilor fabricate prin aceste metode. În perioada studiului, s-au desprins următoarele informații: Toate implanturile au fost realizate prin metoda CNC; proporția implanturilor făcute de primul producător (DePuy Synthes, Elveția) este de 53.85% (28 de cazuri în perioada 2009-2016) față de 46.15% (24 cazuri făcute de 3di,

Germania în perioada 2016-2020), iar în ceea ce privește distribuția materialelor din care acestea au fost confecționate, s-a constatat că s-a folosit PEEK în 90.38% (47 implanturi) din cazuri, Aliaj de Titan în 7.69% din cazuri (4 pacienți) și Bioverit II în 1.92% din pacienți (1 caz).

Cercetarea a relevat aspectele clinice și de implementare în cazul a 9 pacienți cu particularități atât speciale cât și interesante în procesul de cranioplastie. La fiecare din aceste cazuri clinice s-au prezentat: cauza care a provocat craniectomia (TCC, cauze tumorale, vasculare, etc.), un scurt istoric al internării până în momentul craniectomiei și descrierea sumară a primei intervenții chirurgicale, analizele imagistice sau medicale intermediare și timpul scurs până la cranioplastie (detaliu interesant relativ la clasificarea de timing a cranioplastiei – timpurie, medie, târzie – imagini selectate din CT cu expunerea defectului, măsurători făcute direct pe modelul 3D desprins din CT și evidențierea numerică a acestor dimensiuni. Suplimentar, s-a remarcat evidențierea unor date și imagini extrase din softul de interpretare a CT-ului (Mimics, Materialise NV) și modelare 3D a implantului (3-Matic), iar apoi s-a prezentat un set de imagini în diverse incidente (frontal, occipital, lateral, superior, inferior) a craniului cu și fără implantul de cranioplastie, precum și imagini particulare și diferite ale implantului separat însoțite, în unele cazuri, de măsurători. După acestea, s-au prezentat imagini intraoperatorii din momentul intubării, până la momentul potrivirii sau modificării implantului, fixării acestuia cu sistemele diverse de prindere (Craniofix, suturi, etc.), diverse ipostaze cu infecții (granulom de sutură), până la închiderea finală a plăgii. La câteva cazuri au fost prezentate comparativ imagini 2D ale implantului real versus implantul desenat 3D, pentru a înțelege similitudinea dintre informația digitală și realizarea finală robotică a implantului și a faptului că medicul neurochirurg se poate baza integral pe informațiile pe care le analizează la momentul asumării responsabilității medico-legale prin semnarea Agreement-ului (Acordului). În măsura în care au existat înregistrări, s-au prezentat și imagini comparative între fața și profilul pacientului înainte și după intervenția de cranioplastie, pentru a evidenția transformarea acestuia cu ajutorul unui implant personalizat pe propriul defect.

La finalul prezentării cazurilor clinice nu am neglijat prezentarea succintă a infecțiilor sau a situațiilor asociate cu acestea.

## **CAPITOLUL 5 - Inovații și aplicații în intervenția de cranioplastie:**

### **5.1. Intervenția chirurgicală de tip “One stage surgery”:**

Datorită unui planning riguros, aplicat în chirurgia predictivă, tumorală, cranioplastia personalizată PSI permite implementarea acestui concept de one stage surgery prin care zona anatomică, care va fi îndepărtată, este bine delimitată înainte de intervenție, cu ajutorul informațiilor CT reconstruindu-se un template sau model și folosind o achiziție de date foarte precisă fiind fabricat și implantul care va înlocui defectul creat. Un ajutor semnificativ în această intervenție este utilizarea neuronavigației.

### **5.2. Diverse tehnologii și materiale inovative utilizate în cranioplastie**

**Sisteme adaptate de fixare:** Industria cranioplastiei a dezvoltat implanturi care au profile adaptate anatomic sau cât mai puțin invazive pentru a realiza conectarea cu marginile defectului osos. Unul din exemple este implantul cu găuri oblice pe profil ce permite, fără alte sisteme suplimentare, inserarea unor șuruburi care se ancorează în marginea defectului osos și, prin orificiile oblice de pe suprafață, ușurează ancorarea de dură prin suturi.

#### **Materiale inovative**

Industria dezvoltă biomateriale biocompatibile care să răspundă cât mai specific fiecărei nevoi a neurochirurgului. Există o paletă din ce în ce mai bogată de biomateriale pentru cranioplastie: OXPEKK OsteoFabTM, OXPEKK®-IG, CT –Bone®, Ceramic-Titanium (CeTi), Matrice geometrică și mix între Titan și Monetită ( $\text{CaHPO}_4$ )  $\beta$ -Trifosfat de calciu ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ),  $\beta$ -calciufosfat ( $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ).

#### **Aplicații ale implanturilor tip PSI (Patient Specific Implant)**

Necesitatea de reconstrucție a diverselor fragmente lipsă sau proiectate a fi rezecate în patologii tumorale a creat aplicații diverse în arii medicale precum Neurochirurgia, Chirurgia Buco-Maxilo-Facială, Chirurgia ORL.

## CAPITOLUL 6 - Concluzii și contribuții personale

### 6.1. Concluzii

1. **Durata intervenției.** Aceasta depinde de mulți factori inclusiv de materialul sau tipul de cranioplastie. Pentru un timp optim al intervenției se recomandă implantul personalizat de cranioplastie tip PSI.
2. **Utilizarea alogrefelor** are detalii legale de Programul de Transplant, acuratețea prelucrării lor pe plan local, costurile ridicate dacă sunt dintr-o bancă de os internațională, sau acuratețea prelucrării acestora. Studiile confirmă că acestea au rată mare de resorbție.
3. **Utilizarea xenogrefelor** este istorică și depășită de descoperirile actuale din medicină și bioinginerie.
4. **Utilizarea PMMA** nespecific este curentă, dar prezintă riscuri datorită materialului care este puternic exoterm la polimerizare (60-90°), după implantare se poate sparge, reziduurile sunt toxice, iar modelarea prezintă un grad mare de imperfecțiune estetică și funcțională. PMMA este indicat pentru defecte mici până în max. 50 cm<sup>2</sup>.
5. **Utilizarea PMMA** preformat are avantaje, pentru că implantul este personalizat, este fabricat în urma turnării într-o matriță siliconică și este făcut prin printare 3D ce a folosit informațiile inițiale ale unui CT. Avantajul este că materialul se poate combina cu unul sau mai multe antibiotice.
6. **Hidroxiapatita** este un material poros, interesant pentru osteointegrare, dar nu are rezistență mecanică crescută și există riscul fracturării sau resorbției înainte de integrarea osoasă. Materialul nu e recomandat pentru defecte craniene mari.
7. **Utilizarea BIOVERIT II** este recomandată în cazurile cu risc de infecție, defect cu acces la căile aeriene și defecte ale feței fără a fi limitat la acestea.
8. **PEEK-ul** este un material inovator, care are un istoric în industria aerospațială, industrie și medicină din 1960 și care permite fabricarea unui implant de tip PSI și utilizarea sa cu succes datorită proprietăților sale: ușor modelabil intraoperator, poate fi atașat ușor cu sisteme de prindere de gen sutură, plăcuțe și șuruburi sau Craniofix, este bioinert, biocompatibil, are o rată mică de infecții. Acesta poate fi prelucrat ideal în implanturi specifice pentru cranioplastie prin printare 3D sau prin metoda de frezare și găurire CNC

(Cad Cam). Este un material utilizat în lume cu predilecție pentru implanturile de tip PSI, dar nu reprezintă unica soluție.

9. **Titanul** sau aliajul de titan este un material biocompatibil, mai greu decât PEEK, este greu prelucrabil intraoperator, e un bun conductor de căldură și are o rezistență mecanică mai mare decât a osului.

10. **PSI.** În prezent, cea mai modernă metodă de reconstrucție a unui defect cranian este prin utilizarea unui implant personalizat pentru un singur pacient, aceasta având implicații: estetice, funcționale, metabolice, de protecție a creierului și psihologice. Datorită preciziei cu care este confecționat, folosește achiziția de date CT conform unui protocol clar (acesta conține indicațiile, dimensiunile și setările tehnice ale CT-ului, printre care un Slice de 1 mm). Deși scumpă pe termen scurt, această metodă este cea mai facilă și mai ieftină soluție pe termen mediu și lung atât pentru pacient cât și pentru sistemul medical.

11. Cranioplastia are rol în presiunea intracraniană.

12. **Cranioplastia** restaurează sau creează condițiile restaurării funcțiilor unor nervi cranieni, restabilind protecția craniană și reducând consecințele adverse create de prezența defectului cranian.

13. Cranioplastia personalizată oferă un prognostic superior pentru pacientul tratat și o refacere estetică superioară a defectului cranian.

14. **Un implant PSI** este fabricat o singură dată pentru un singur pacient și implică participarea activă și decisivă a mai multor actori, dintre care, cel care își asumă analiza și responsabilitatea medico-legală asupra implantului, este chiar neurochirurgul.

15. Cercetarea noastră demonstrează că în prezent, în România, cranioplastia cu PSI poate fi implementată ca o metodă sigură chiar în centre cu o mai mică experiență în detrimentul utilizării comune de PMMA standard, follow up-ul pacienților fiind bun în mod semnificativ. Implantul personalizat ar trebui implementat pe lista dispozitivelor medicale sau ar trebui decontat prin programe Naționale de genul Ap-Trauma sau Programul Național de Endoprotezare.

16. Adresabilitatea și accesibilitatea la un/ către un implant personalizat este mediată de medicul neurochirurg care își asumă responsabilitatea medico-legală cu privire la

fabricarea implantului în urma analizei unui model virtual 3D și a indicațiilor sale de material, sisteme de prindere, risc al pacientului.

17. Numărul cazurilor de cranioplastie cu implant PSI s-ar putea înmulți dacă acest tip de implant personalizat intră pe lista de decontare a Programelor Naționale de Sănătate, iar costul este suportat de sistemul medical.

18. Datorită adaptării perfecte la pacient, la situație și la diagnosticul medical, soluțiile personalizate de cranioplastie produc imense economii sistemului medical pentru că reduc: riscul de infecții, reintervențiile chirurgicale, spitalizarea în exces și au avantaje majore în reintegrarea psiho-socială a pacienților tratați.

## **6.2. Contribuții personale**

### **6.2.1 Protocolul.**

În perioada de cercetare am implementat un Protocol ce trebuie sau merită respectat pas cu pas pentru utilizarea unui implant personalizat în Cranioplastie. Protocolul conține: 1. Identificarea cauzelor craniectomiei (Trauma, Tumoră, etc.); 2. Evoluția pacientului până la cranioplastie; 3. Start-ul procedurii pentru PSI; 4. Informarea medicului și a pacientului în ceea ce privește pașii procesului; 5. Implementarea Protocolului CT la radiologie; 6. Primirea informațiilor CT 3D de către departamentul PSI; 7. Transmiterea securizată a achiziției CT; 8. Verificarea informațiilor CT; 9. Verificarea parametrilor CT; 10. Modelarea virtuală a implantului; 11. Trimiterea informațiilor către medic și pacient; 12. Analiza și decizia pacientului; 13. Analiza medicului; 14. Aprobarea modelului 3D și semnarea Acordului (cu date personale medic și pacient); 15. Confirmarea susținerii proiectului; 16. Producția implantului; 17. Verificarea implantului; 18. Livrarea securizată către spital și blocul operator; 19. Sterilizarea implantului; 20. Intervenția chirurgicală; 21. Evaluarea pacientului; 22. Controlul pacientului.

### **6.2.2 Standarde și Documentație**

Implantul de cranioplastie este un dispozitiv medical care este reglementat prin legislația Uniunii Europene referitor la multiple aspecte medico-legale ce implică această proteză în interacțiunea cu medicul și pacientul. La nivel mondial și european dispozitivele medicale sunt atent monitorizate și standardizate și de aceea acestea sunt guvernate de legi specifice (anexa XIII la Regulamentul (UE) 2017/ 745 al Parlamentului European) și de documente specifice:

- Declarația de Conformitate;
- Instrucțiunile de Utilizare ce conțin multiple informații (Descrierea generală și compoziția materialului, Domeniile de aplicare și beneficiile clinice, Contraindicațiile, Efectele secundare și interacțiunile, Intervenția chirurgicală, Precizia de montare, Durata de viață, Sterilitatea, Resterilizarea, Ambalarea, Echipamentul, Livrarea, Depozitarea și transportul, Documentația, Notele privind raportarea incidentelor grave, Documentele aplicabile);
- Documentația privind Sterilizarea;
- Protocolul de Acord (Agreement), documentație specifică doar pentru pacientul căruia i se va fabrica implantul, semnată și parafată de medicul curant și transmisă producătorului.

### **6.2.3 Varietatea de opțiuni în cranioplastie și adaptarea customizată pe caz clinic**

Se observă că materialele folosite în cranioplastia din România sunt adaptate bugetelor spitalelor și sistemului medical insuficient finanțat. Majoritatea cranioplastiilor se fac cu PMMA nespecific de ortopedie (cunoscând riscurile PMMA) și faptul că acesta este util în acoperirea defectelor mici până la 50 cm<sup>2</sup>. Se observă deschiderea prin Programul național AP Trauma către cimenți specifici de cranioplastie (tip rășini) cu timp de polimerizare și modelare crescut pentru utilizarea intraoperatorie și relativ rar, dar s-a implementat într-un trend lent crescător, utilizarea protezelor personalizate din: PMMA cu antibiotic și tip PSI din PEEK, Bioverit II și Aliaj de Titan. În paralel cu materialele s-a reușit lărgirea spectrului de sisteme de fixare a acestor implanturi și a voletelor craniene în general prin sisteme tip floare dublă pe ax tip Craniofix din titan, resorbabil sau PEEK (radiotransparente).

### **6.2.4 Optimizarea intervenției chirurgicale**

Cranioplastia personalizată a răspuns nevoii de a completa defecte în general mari, de peste 50 cm<sup>2</sup>, când deja acoperirea unei mari părți din craniu devine o provocare de: material, sistem de prindere și anatomie în cazul unor defecte FTPO, tortuase sau de hemicraniectomie, total unice, de la un pacient la altul.

### **6.2.5. Multiple opțiuni de biomateriale în alegerea PSI**

Varietatea de biomateriale propuse în cranioplastia personalizată este răspunsul „medicinii personalizate” pentru fiecare situație sau pacient, aparte în maniera în care

acesta are nevoie să fie rezolvat. PEEK răspunde nevoii de personalizare, greutate redusă, slabei conductivități de căldură, biocompatibilității și posibilității de retuș intraoperator precum și cererii de materiale radiotransparente în cazul în care pacientul face investigații post-cranioplastie sau face radioterapie. Bioverit II răspunde cererii unui material antibacterian. Aliajul de Titan răspunde cerinței unei ranforsări cu un biomaterial cu o rezistență mecanică crescută spre mare.

#### **6.2.6. PSI este o soluție de revizie în cazul eșecului cranioplastiei primare**

În multe situații, după eșecul cranioplastiei primare cu PMMA, este necesară o soluție mult mai durabilă și adaptată nevoii pacientului și din acest motiv se apelează la variantele personalizate fabricate prin printare 3D sau CNC (Computer Numeric Machine).

#### **6.2.7. Trasabilitatea și Identitatea implantului**

Implantul personalizat este un dispozitiv medical reglementat de o legislație ce guvernează UE (regulamentul UE 2017/ 745) și datorită faptului că este un obiect implantabil cu aplicație pentru toată viața pacientului, acesta este supus unei trasabilități controlate și are o identitate cuantificată și cunoscută (prezintă cod, lot, serie și documentație specifică de utilizare, sterilizare, etc.).

#### **6.2.8. Metode de manufactură**

În ultimii 10 ani, s-au identificat o multitudine de metode de fabricare a implanturilor, dar pentru cercetarea noastră au fost folosite 3 metode principale: 1. Printarea 3D, 2. Sinterizarea (SLA) și 3. CNC (Cad Cam) fabricarea prin frezare și găurire de către o mașină automată sau robot de producție automată cu 3-5 axe.

#### **6.2.9. Globalizarea**

Medicii neurochirurghi din centrele în care ne-am efectuat studiul au adoptat, în măsura posibilităților, cranioplastia personalizată, în paralel cu metodele standard, încercând să se adapteze la inovațiile industriei medicale, la cerințele moderne ale centrelor de cercetare mondiale și au încercat să fie în pas cu dezvoltarea tehnologică, înțelegând că aceasta este convergentă cu dezvoltarea cunoștințelor și a aplicațiilor medicale.

#### **6.2.9. Programe Naționale de Sănătate**

Cercetarea are o aplicație practică instituțională și anume un proiect prin care încercăm, susținuți de comunitatea medicală și cea a pacienților, să generăm un program național de decontare a implanturilor personalizate de cranioplastie pentru ca acestea să

poată fi suportate integral din bugetul Casei Naționale de Sănătate și a Ministerului Sănătății.

#### **6.2.10. Originalitatea cercetării și a materialului**

Teza se bazează pe cazuri clinice operate în spitale din România și toți pacienții incluși în studiu au avut cel puțin 1-2 sau mai multe contacte cu noi, prin care am încercat să adaptăm propunerea ideală a unei soluții de cranioplastie la nevoile lor și la indicațiile stricte medicale. Toată documentația a fost parcursă, implementată și urmărită punctual pe fiecare caz. În multe situații, am discutat personal cu medicul radiolog sau am transmis direct sau indirect protocolul de scanare pentru a fi respectat și în absolut toate cazurile am discutat cu medicul curant neurochirurg despre aspectele pro și contra, variantele și opțiunile pentru cranioplastia respectivului pacient. Imaginile au fost preluate direct din timpul asistenței la intervențiile chirurgicale la care am participat și informațiile au fost culese, personal, cu fiecare ocazie.

## BIBLIOGRAFIE

1. Mohammed E. Elsalanty, David G. Genecov, *Bone Grafts in Craniofacial Surgery*, Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2009; 2(3): 125–134.
2. Aydin S, Kucukyuruk B, Abuzayed B, Aydin S, Sanus GZ: *Cranioplasty: review of materials and techniques*. J Neurosci Rural Pract 2011; 2:162–167.
3. Di Ieva A, Audigé L, Kellman RM, et al. The comprehensive AOCMF classification system: skull base and cranial vault fractures—level 2 and 3 tutorial. Craniomaxillofac Trauma Reconstr 2014;7(Suppl 1).
4. Prolo DJ. *Cranial defects and cranioplasty*. Neurosurgery, vol I. New York: McGraw Hill, 1985: 1647-56.
5. Black SP. *Reconstruction of the supraorbital ridge using aluminum*. Surg Neurol. 1978;9:121–8.
6. Aderaldo CA Jr, Pedro THF, Aristides APN, Marco AZ *Biomaterials for Reconstruction of Cranial Defects*, Arq Bras Neurocir 2016;35:291–295.
7. Goldstein JA, Paliga JT, Bartlett SP. *Cranioplasty: indications and advances*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2013;21(4): 400–409.
8. Koper D, Poort-ter Laak M, Lethaus B, Yamauchi K, Moroni L, Habibovic P, Kessler P *Cranioplasty with patient-specific implants in repeatedly reconstructed cases*, Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, Vol 47, Issue 5, 2019; 709-714.
9. Liu X, Chu P, Ding C. *Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications*. Mater. Sci. Eng. R 2004; 47: 49–121.
10. Mas-Moruna C, Espanol M, Montufar E, Mestres G, Aparicio C, Javier F, Ginebra M. *Biomaterials Surface Science* , Weinheim 2013; 337–374.
11. Bakir M. *Haemocompatibility of titanium and its alloys*. J. Biomater. Appl. 2012; 27: 3–15.
12. Rupp F, Scheideier L, Olshanska N, De Wild M, Wieland M, Geis-Gerstorfer J. *Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces*. J. Biomed. Mater. Res. A 2006; 76: 323-334.
13. Gongadze E, Kabaso D, Bauer S, Park J, Schmuki P, Igljč A. *Adhesion of osteoblasts to a vertically aligned TiO<sub>2</sub> nanotube surface*. Mini Rev. Med. Chem. 2012; 13: 94–200.

14. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran D L, Boyan B D. *High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure*. J. Biomed. Mater. Res A. 2005; 74(1): 49-58.
15. Oliveira AMP. *Efeitos da cranioplastia em doentes submetidos à craniectomia descompressiva: avaliação anatômica, neurológica e da hemodinâmica encefálica* [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2015.
16. J. Jonkergouw, S.E.C.M. van de Vijfeijken, E. Nout, T. Theys, E. Van de Castele, H. Folkersma, P.R.A.M. Depauw, A.G. Becking, *Outcome in patient-specific PEEK cranioplasty: A two-center cohort study of 40 implants*, Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2016;44(9).
17. Jalbert F, Boetto S, Nadon F, Lauwers F, Schmidt E, Lopez R. One-step primary reconstruction for complex craniofacial resection with PEEK custom-made implants. J Cranio-Maxillofac Surg. 2014; 42:141–148.
18. Zanotti B, Zingaretti N, Verlicchi A, Robiony M, Alfieri A, Parodi PC. Cranioplasty: Review of Materials. J Craniofac Surg. 2016;27(8):2061-2072.
19. Jutte, M., Klein, S., Katenkamp, D., et al. *Ergebnisse dertierexperimentellen Erprobung einer neuen E nukleationsplombeaus Biovitrokeramik - Bioverit I und II ( bioaktiv und biokompatibel)*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 1992;200: 674.
20. Dost, P., Ellermann, S., Missfeldt, N., et al. *Reconstruction of the stapes superstructure with a combined class-ceramic (Bioverit) implant in guinea pigs*. ORL J. Otorhinolaryngol.Relat. Spec. 2002;64: 429.
21. Aderaldo CA Jr, Pedro THF, Aristides APN, Marco AZ *Biomaterials for Reconstruction of Cranial Defects*, Arq Bras Neurocir 2016;35:291–295.
22. Goldstein JA, Paliga JT, Bartlett SP. *Cranioplasty: indications and advances*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2013;21(4): 400–409.
23. K.D. Lerch, *Reliability of cranial flap fixation techniques: comparative experimental evaluation of suturing, titanium miniplates, and a new rivet-like titanium clamp (CranoFix): technical note*, Neurobiology 44 (1999) 902–905.
24. Kuttenger, J.J., Hardt, N., 2001. *Long-term results following reconstruction of craniofacial defects with titanium micro-mesh systems*. J Craniofac Surg 29, 75–81.
25. Rotaru, H., et al., *Silicone rubber mould cast polyethylmethacrylate-hydroxyapatite plate used for repairing a large skull defect*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2006. 34(4): p. 242-246.

26. Ducic, Y. *Titanium mesh and hydroxyapatite cement cranioplasty: A report of 20 cases.* J. Oral Maxillofac. Surg. 2002, 60, 272–276.
27. A Cortés , S López , M Hernandez , Q Schmidt , R Rodríguez , Á Holzapfel Long-Term Safety and Performance of a Polymeric Clamplike Cranial Fixation System, World Neurosurg. 2019 Jun;126:e758-e764.
28. Leonhardt H, Demmrich A, Mueller A, Mai R, Loukota R, Eckelt U. *INION compared with titanium osteosynthesis: a prospective investigation of the treatment of mandibular fractures.* Br J Oral Maxillofac Surg. 2008;46(8):631-4.
29. Losken HW, van Aalst JA, Mooney MP, Godfrey VL, Burt T, Teotia S, Dean SB, Moss JR, Rahbar R. *Biodegradation of Inion fast-absorbing biodegradable plates and screws.* J Craniofac Surg. 2008 May;19(3):748-56.
30. Hwang K, Kim DH, Park IS. *A use of poly-L-lactide, D-lactide sheet on posterior orbital floor fracture.* J Craniofac Surg. 2010 Jul;21(4):1221-3.
31. Ballon A, Laudemann K, Sader R, Landes CA. *Patients' preoperative expectations and postoperative satisfaction of dysgnathic patients operated on with resorbable osteosyntheses.* J Craniofac Surg. 2011;22(2):730-4.

## **Lista lucrărilor publicate**

32. A. Ladaru MBa., H. Moisa MD., Prof. A.V. Ciurea MD., PhD., MSc. - Biomaterials used in cranioplasty, new aspects and perspectives – The Publishing House of Romanian Academy, Accepted 26 July 2019.
33. A. Ladaru MBa., H. Moisa MD., Prof. A.V. Ciurea MD., PhD., MSc. – 3D Patient Specific Implant for Cranioplasty, A multicenter Study– Neurosurgery, Romania, DEC. 2019.
34. A. Ladaru MBa, D. Mihailescu, A. Mihailescu, P. Botez, *Materiale naturale de substitutie a osului –Biomateriale utilizate in Ortopedie*, p.49-86, Cermi, IASI, 2016.
35. A. Ladaru MBa, D. Mihailescu, A. Mihailescu, I. Pelin, E. Muraru, *Materiale de natura anorganica folosite in chirurgia ortopedica – Biomateriale utilizate in Ortopedie*, p.92-125, Cermi, Iasi, 2016.
36. A.Ulici, D. Florea, M. Carp, A.Ladaru, I. Tevanov, *Treatment of the aneurysmal bone cyst by percutaneous intracystic sclerotherapy using ethanol ninety five percent in children.* Orthop. 2018 06 28;42(6):1413-1419. Epub 2018 Feb 28.

37. I. Tevanov , D. Enescu, M. Carp, A. Dusca, A.Ladaru, A.Ulici, Negative pressure wound therapy in reconstructing extensive leg and foot soft tissue loss in a child: a case study, *J. Wound Care* 2018 ;27(Sup6):S14-S19.
38. Carp M, Tevanov I, Florea C, Ladaru A, Sterian G, et al. (2017) Severe Kyphosis Secondary to Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adolescent Twins with Congenital Adrenal Hyperplasia - A Case Report and Literature Review. *J Clin Case Rep* 7: 977.