

SZEMÉLYRE SZABOTT KOPONYACSONTPÓTLÁSOK CAD-CAM TECHNOLÓGIA FELHASZNÁLÁSÁVAL

VITANOVICS Dusan¹, MAJOR Ottó¹, LOVAS László², BANCZEROWSKI Péter^{1, 3}

¹Országos Idegtudományi Intézet, Budapest

²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Járműelemek és jármű-szerkezet analízis Tanszék, Budapest

³Semmelweis Egyetem, ÁOK, Idegsebészeti Tanszék, Budapest

TAILORED CRANIOPLASTY USING CAD-CAM TECHNOLOGY

Vitanovics D, MD; Major O, MD, PhD; Lovas L, PhD; Banczerowski P, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2014;67(11-12):390-396.

Bevezetés – A koponyacsontihiányok legnagyobb része műtéti beavatkozás következményeként jön létre. A csontdefektust meghatározott időn belül, általában 6–8 hét múlva pótolni kell, tekintettel arra, hogy a csontihiány pótlása javítja az agyi keringést. Számos sebészeti technika és anyag áll rendelkezésre a cranioplastica elvégzésére.

Munkacsoportunk a koponyacsontihiány pótlására előnyös tulajdonságai miatt polietilén használt. A szerzők saját fejlesztésekkel kiegészített eljárást mutatnak be dolgozatukban, amely a korszerű orvosi és mérnöki technikák felhasználásával személyre szabott mesterséges csontpótlásra nyújt lehetőséget.

Módszer – 2004 és 2012 között 19 beteget operáltunk koponyacsontihiánnyal, és összesen 22 darab egyedi tervezésű 3D implantátumot ültettünk be. A betegek átlagéletkora 35,4 év volt. Tizenkét betegnél primer cranioplastica történt, míg hét betegnél legalább egyszer történt próbálkozás a hiány pótlására, de az implantátumot infekció vagy egyéb ok (csontnecrosis, -törés) miatt el kellett távolítani. Minden betegnél natív és csontablakos 1 mm-es felbontású koponya-CT-t készítettünk. A 3D tervezés az eredeti CT-felvételek felhasználásával történt az általunk választott design programban. A gyártás során számítógépezérelt sztergera segítségével a hiányba pontosan illeszkedő modellt készítettünk. A műtét során a koponyacsont hiányát feltártuk, az implantátumot mini titánlemezek és csavarok segítségével rögzítettük. Minden betegünkönél kontroll-CT-vizsgálatot végeztünk három, hat és 12 hónappal a műtét után. Ezekben az időpontokban neurológiai állapotfelmérés történt.

Eredmény – Huszonegy polietilén és egy titánimplantátumot ültettünk be. A betegek átlagos követési ideje 21,5 hónap volt (2–96 hónap között változott). Tizenkét beteget (63,15%) több mint egy éven át követtünk. Intraoperatív implantátummódosításra nem került sor. A CT-vizsgálatok alapján mind a 22 implantátum pontosan illeszkedett a

Objective – The majority of cranial defects are results of surgical intervention. The defect must be covered within reasonable period of time usually after 4-6 week given the fact that the replacement of bone improve the brain circulation. Number of surgical techniques and materials are available to perform cranioplasty. Due to favorable properties we chose ultra high molecular weight polyethylene as material. In this paper the authors show a procedure which allows tailored artificial bone replacement using state of art medical and engineering techniques.

Methods – between 2004 and 2012, 19 patients were operated on cranial bone defect and a total of 22 3D custom-designed implants were implanted. The average age of patients was 35.4 years. In 12 patients we performed primary cranioplasty, while seven patients had the replacement at least once. Later the implants had to be removed due to infection or other causes (bone necrosis, fracture). All patients had native and bone-windowed 1 mm resolution CT. The 3D design was made using the original CT images and with design program. Computer controlled lathe was used to prepare a precise-fitting model. During surgery, the defect was exposed and the implant was fixed to normal bone using mini titanium plates and screws. All of our patients had control CT at 3, 6 and 12 months after surgery and at the same time neurological examination.

Results – Twenty-one polyethylene and one titanium implants were inserted. The average follow-up of the patients was 21.5 months, ranged from two to 96 months. We follow 12 patients (63.15%) more than one year. No intraoperative implant modifications had to be made. Each of the 22 implant exactly matched the bone defect proved by CT scan. No one of our patients reported aesthetic problems and we did not notice any kind of aesthetic complication. We had short term complication in three cases due to cranioplasty, subdural, epidural haemorrhage and skin defect.

Levelező szerző (correspondent): Dr. VITANOVICS Dusan, Országos Idegtudományi Intézet, 1145 Budapest, Amerikai út 57. Telefon: (06-1) 251-2999, mobil: (06-30) 240-8147, fax: (06-1) 251-5678.

Érkezett: 2014. április 30. Elfogadva: 2014. szeptember 9.

www.elitmed.hu

csontszélekhez. A plasztikával kapcsolatban esztétikai probléma egyik betegünkénél sem merült fel. Rövid távú szövődésményt három esetben észleltünk subduralis, epiduralis haematoma, illetve bőrfolytonossági hiány formájában.

Következtetés – A polietilén alkalmas primer és szekunder cranioplasticára. 3D CAD-CAM módszerrel kombinálva kiváló esztétikai és funkcionális eredmény érhető el. Saját anyagunkban nem fordult elő fertőzés, mely a megfelelő előkészítés fontosságát hangsúlyozza.

Kulcsszavak: koponyacsontpótlás, cranioplastica, CAD-CAM, UHMW-PE

Conclusion – Polyethylene is in all respects suitable for primary and secondary cranioplasty. Combined with 3D CAD-CAM method excellent aesthetic and functional result was achieved. In our study no case of infection occurred. Proper preoperative preparation is important.

Keywords: cranial bone replacement, cranioplasty, CAD-CAM, UHMW-PE

A koponyacsonti hiányok legnagyobb része műtéti beavatkozás következményeként jön létre. Leggyakrabban koponyacsont-daganatok vagy a koponyacsontot infiltráló daganatok (például meningeoma), osteomyelitis, darabos koponyatörések műtéti megoldása után maradhatnak vissza csonthiányok. Emellett azon különböző etiológiájú kórképekben [koponyatrauma, állományvérzés, empyema, malignus media occlusio (MMO), herpes simplex vírusencephalitis], amikor az intracranialis nyomás (gyógyszeres dehidráló és barbiturátkezelés, hiperventilálás, kamrai liquorelvezetés ellenére) befolyásolhatatlanul emelkedik, az intracranialis nyomás csökkentésére egy- vagy kétoldali dekompresszív craniectomiát készítünk¹.

A nyomásviszonyok rendeződését követően a csontdefektust belátható időn belül (általában 6–8 hét múlva) pótolni kell (korai cranioplastica), mert a csonthiány pótlása javítja az agyi keringést^{2,3}.

A nagy terjedelmű, illetve bonyolult alakú koponyacsonti hiányok pótlása gondos preoperatív tervezést igényel, hogy megfelelő funkcionális és esztétikai eredmény legyen elérhető.

Fontos szempont a megfelelő anyag kiválasztása. Az ideális anyag azonnali védelmet nyújt, esztétikailag tökéletes, oszteoinduktív és oszteokonduktív tulajdonságokkal rendelkezik. Számos sebészeti technika és anyag áll rendelkezésre a cranioplastica elvégzésére.

A saját csont megfelel ezeknek az elvárásoknak. Speciális feldolgozás után mélyhűtve tároljuk közvetlen autoreimplantáció céljából. A saját csont visszaültetését követően azonban gyakrabban fordulhat elő nehézség. Ezek közé tartozik a csont felszívódása, a magas fertőzési ráta⁴, illetve nem áll mindig rendelkezésre megfelelő méretű és mennyiségű csont (például koponyatrauma után). Amennyiben saját csont nem áll rendelkezésre, idegen anyagok beültetésére kényszerülünk (alloplastic cranioplastica).

A polimetil-metakrilát (PMMA) a legszélesebb körben alkalmazott anyag (gyári néven Cemex[®]) a magyarországi gyakorlatban. Granulátum/monomer alakban kapható és fiziológiás sóval összekeverve polimerizálódik, illetve szilárdul meg. A koponyacsont hiányának megfelelő implantátum kézi formázással történő elkészítéséhez körülbelül 15 perc áll rendelkezésre. A PMMA megszilárdulását követően kézzel nem alakítható, ezután mechanikai jellegű módosítások hajthatóak végre. Kisebb nagyságú, illetve egyszerű geometriájú hiányok esetében a mindennapi gyakorlatban megfelelő pontossággal alkalmazható a hiány lefedésére. Bonyolult alakú és geometriájú, váltakozó csontvastagságot, illetve csontszéli egyenetlenségeket követő implantátum elkészítése nem lehetséges ezzel a módszerrel. Irodalmi adatok alapján a PMMA-implantátumok 4–13,8%-át cserélni kell⁵.

Alloplasticus koponyacsontpótlásra fémlemezek is alkalmazhatóak (tantál, rozsdamentes acél). A metalloplasztika Magyarországon nem terjedt el, elsősorban a költségigényes alapanyag miatt (titán).

Számos műanyag is rendelkezésre áll a koponyacsonti hiány pótlására, ezek közé tartozik az ultra high molecular weight polyethylen (UHMW-PE), a carbon-fiber-reinforced polymer (CFRP), a polyether ether ketone (PEEK), illetve a polipropilén-poliészter. Előnyös tulajdonságai miatt munkacsoportunk választása az UHMW-PE-re, közneven porózus polietilénre esett. High-modulus polyethylen (HMPE) néven is ismert, extrém hosszú láncsal rendelkezik. A hosszabb lánc arra szolgál, hogy a terhelést hatékonyabban át tudja adni a polimer váznak az intermolekuláris kölcsönhatások megerősítésével. Olyan kemény anyagot eredményez, melynek törési szilárdsága a legnagyobb az összes jelenleg készülő termoplasztikus anyag között. Az UHMW-PE szagtalan, és nem toxikus anyag. Ellenáll a korrozív anyagoknak az oxidáló savak kivételével. Elérhető árú, kereskedelmi forgalom-

1. táblázat. A csontiány keletkezésének okai

Etiológia	A betegek száma	Százalékos arány
MMO – hemicraniectomia	4	21,05%
herpesencephalitis	1	5,25%
empyema	1	5,25%
AVM kapcsán ICH	1	5,25%
implantátumtörés	1	5,25%
trauma	11	61%

ban kapható a medical grade UHMW-PE, mely megfelel a követelményeknek és az előírásoknak (ORKI engedéllyel rendelkezik). Primer és szekunder cranioplasticára egyaránt alkalmas^{6-9, 10-13}.

Újabb kísérletek folynak olyan anyagok alkalmazásával, melyeknek osteogeneticus képességük van. Ezek közé tartozik a human adipose-derived stem cell (hASC), illetve a bone morphologic proteine (BMP-2). Az emberi zsírszövetből származtatott őssejtek (hASC) osteogeneticus kapacitását használva és a csontregenerációra kifejtett hatását vizsgálva számos modell készült, melyek kombinálják a biológiailag felszívódó 3D vázat és a hASC-t. Jelenleg a kompozit polimer-kerámia skeletont tűnik a leginkább alkalmasnak a hASC hordozójaként. A polimer reológiai tulajdonságai beállíthatók, míg a kerámia hozzájárul a mechanikai tulajdonságok javításához, az oszteoindukcióhoz és az oszteokondukciónak¹⁴.

A BMP-2 szivacsos csonttal vagy acelluláris kollagén szivaccsal kombinálva a jövőben szintén képezhet csontregenerációra alkalmas szubsztrátot¹⁵.

A mindennapi klinikai gyakorlatban jelenleg nincs lehetőség az említett aktív osteogenezist kifejtő anyagok használatára.

Az implantátumkészítés módja történhet kézi formázással, előzetes mintavétellel kiegészített módon vagy digitális módszerrel kialakítottan (computer aided design, computer aided manufacturing, CAD-CAM, 3D printer).

IMPLANTÁTUMKÉSZÍTÉS CAD-CAM MÓDSZERREL

Az 1990-es évek második felében a kutatók kidolgozták a CAD implantátummodell készítésének lehetséges módozatait, valamint az eltelt időszak alatt kiderültek az egyes módszerek előnyei és hátrányai. Az ezzel kapcsolatos kutatásokat Hieu és társai 2003-as cikke¹⁶ foglalja össze. Kiseb méretű implantátumoknál a szimmetriaelvet alkalmazták, nagyobb méretűeknél adatbázisban kerestek hasonló koponyaalakot kiindulási pontnak. A nagyobb méretű, nem szimmetrikus vagy rendszertelen

elhelyezkedésű csontiányok pótlása azonban a mai napig nehéz feladat. Ebben az esetben döntő szerepet játszik a modell készítőjének ügyessége, az orvos, a tervező (CAD) és a gyártó együttműködése (CAM). Az első cikk 1995-ben jelent meg a CAD-CAM módszer alkalmazásának lehetőségeiről az implantátum készítésében a magyar irodalomban¹⁷.

A szerzők olyan saját fejlesztésekkel kiegészített eljárást mutatnak be, amely a korszerű orvosi és mérnöki technikák felhasználásával személyre szabott mesterséges csontpótlásra nyújt lehetőséget.

Anyag és módszer

2004 és 2012 között 19 beteget operáltunk koponyacsontiány miatt. Összesen 22 egyedi tervezésű 3D implantátumot ültetünk be. A betegek átlagéletkora 35,4 év volt. A legfiatalabb betegünk nyolc éves, a legidősebb 56 éves volt.

Tizenkét betegnél primer cranioplastica történt, míg hét betegnél történt korábban koponyacsontiány-pótlás, melyet később infekció vagy egyéb ok (csontnecrosis, -törés) miatt el kellett távolítani. A csontdefecit etiológiáját az **1. táblázatban** foglaltuk össze.

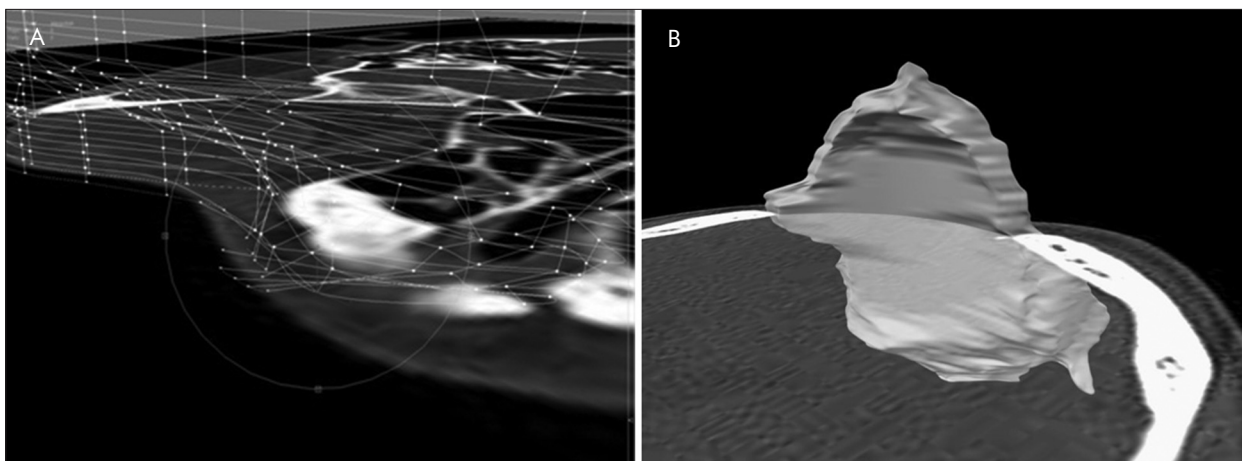
Minden betegnél a preoperatív kivizsgálás részeként orr-garat tenyésztést végeztünk, illetve csak negatív tenyésztés birtokában történt meg a cranioplasticai beavatkozás.

AZ UHMW-PE IMPLANTÁTUM TERVEZÉSE ÉS GYÁRTÁSA

Minden betegnél natív és csontablakos 1 mm-es felbontású koponya-CT-vizsgálatot készítettünk. A következő lépésben a 2D adatokat 3D adatokká alakítottuk. Ezt követően a csontiányt láthatóvá tettük 3D-ben (**1. ábra**). A 3D tervezés az eredeti CT-felvételek felhasználásával történt az általunk választott CAD programban. Nem használtunk renderelt, azaz számítógép által kiszámított képet a pontosabb tervezés miatt. Az implantátum pontosságát 3D térben ellenőriztük úgy, hogy a vektorizált implantátumképet és az eredeti CT-képet összefűztük és rétegenként néztük az illeszkedési pontokat (felszínek és határok ellenőrzése, **2A, B ábra**). A tervezést követően – amennyiben bonyolult alakú implantátumról volt szó – próbaimplantátumot gyártottunk és élőben ellenőriztük annak pontosságát. Ha a szélek és a felszínek jól illeszkedtek, következett a gyártás. A gyártás során számítógépvezérelt eszterga segítségével készítettük el a hiányba pontosan illeszkedő modellt. Az implantátumot a műtői felhasználás előtt alacsony hőmérsékletű gáziparazma-sterilizálóban sterilizáltuk.



1. ábra. A frontális csonthiány 3D CT-rekonstrukciós képe



2. ábra. Az implantátum tervezési folyamata. A) A vektorizált implantátum CT-vel összefűzve, B) 3D implantátum CT-szelettel összefűzve

MŰTÉTI BEHELYEZÉS

A műtét során feltártuk a koponyacsont hiányát és felkerestük a csontszéleket. Az implantátum behelyezését követően mini titánlemezek és csavarok felhasználásával azt rögzítettük az ép csontszélhez, majd felette egy rétegben zártuk a bőrt.

Minden betegnél kontroll-CT-vizsgálatokat végeztünk három, hat és 12 hónappal műtétet követően. A vizsgálatok alkalmával neurológiai vizsgálat is történt.

Eredmények

Huszonegy UHMW-PE és egy titánimplantátumot ültettük be. A betegek átlagos követési ideje 21,5

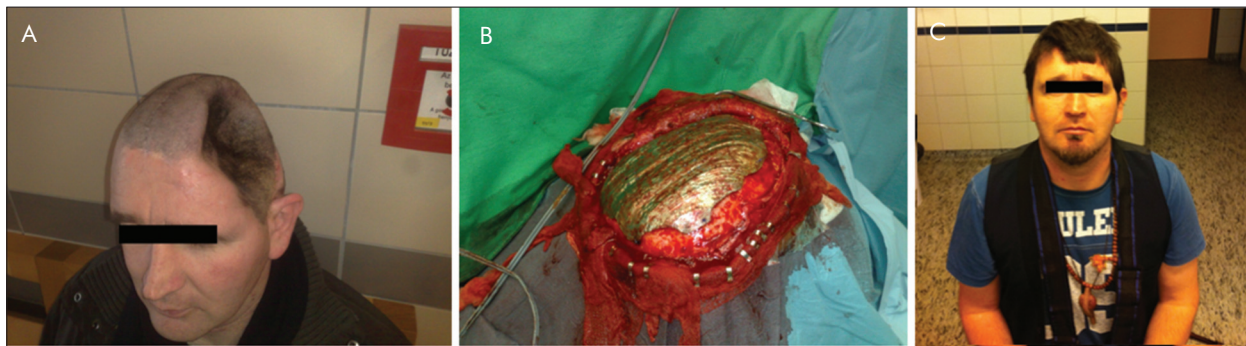
hónap volt, 2–96 hónap között változott. Tizenkét beteget (63,15%) több mint egy éven át követtünk. Intraoperatív implantátummódosításra nem került sor. Valamennyi (22 db) implantátum pontosan illeszkedett a csonthiányhoz. Esztétikai problémát egyik betegünk sem jelzett.

Rövid távú szövődményt három esetben észleltünk. Egy esetben nagyméretű subgalealis haematoma miatt annak kiürítésére került sor. Egy esetben az eredetileg fennálló véralvadási zavarok miatt az implantátum beültetését követően epidurális haematoma alakult ki. Emiatt az implantátum kivételére került sor, majd a haematoma kiürítését követően azt visszahelyeztük. Egy esetben a bőr folytonossági hiányát plasztikai beavatkozással kezeltük (elforgatott bőrlebeny). Ennek elégtelensége miatt a későbbiekben újabb plasztikai beavatkozást, majd az egyik oldali implantátum eltávolítását végeztük. Hosszú távra nyúló szövődményünk

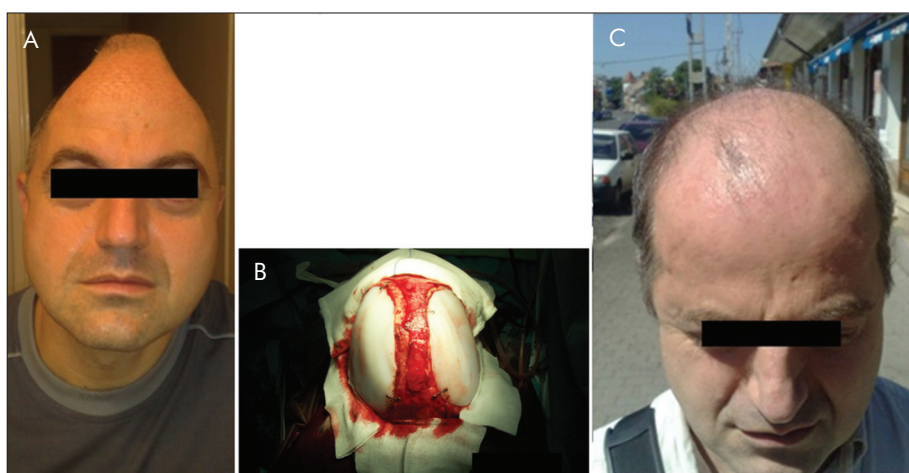
ebben az egy esetben fordult elő (5,2%) (kétoldali implantátumbeültetésen esett át).

ILLUSZTRATÍV ESETEK

1. A 25 éves férfi beteget 2009. december 19-én operáltuk bal oldali MMO miatt (jobb oldali hemiplegia, jobb oldali facialis paresis, szenzomotoros aphasia, anisocoria), mely során bal oldali hemisziectomia történt. Ezt követően másik intézménybe került, ahol 2010. január 26-án koponya CT-vizsgálat nagyméretű abscessust igazolt. Hosszan tartó drenálást, illetve antibiotikus kezelést követően (10 hónap!) gyógyult. 2010. november 26-án bal oldali csontdefektusát előre gyártott titánimplantátummal pótoltuk. Sikeres rehabilitációt követően betegünk botal járóképes (jobb oldali hemiplegiája



3. ábra. Az 1. beteg képe. **A)** A cranioplastica előtt, **B)** műtét közben, **C)** hat hónappal műtét után (titánimplantátum látható)



4. ábra. A 2. beteg képe. **A)** Kétoldali defektus szemből, **B)** a behelyezett és rögzített implantátumok műtéti képe, **C)** három hónappal a műtét után

felső végtagi túlsúlyú, közepes fokú hemiparesissé oldódott, aphasiája motoros jellegű és közepes fokú) és önálló életvitelre képes (**3A, B, C ábra**).

2. A 43 éves férfi betegünket akut subduralis haematoma miatt operáltuk 2007. november 18-án, majd a posztoperatív szakban uralhatatlan intracranialis nyomásfokozódás alakult ki, így kétoldali dekompresszív craniectomiát végeztünk. Állapota fokozatosan javult, pszichomotoros meglassultságon kívül enyhe kezűgyetlenség maradt vissza. Sajátcsont-visszahelyezés után 2009-ben hosszas subfebrilitas/febrilitas jelentkezett, melynek hátterében sajátcsont-necrosist dignosztizáltunk (laboratóriumi vizsgálatok, koponyaröntgen, illetve -CT-kép alapján). Kivétel mellett döntöttünk, tekintettel az állandósult lázaira. Műtéti lelet, illetve a szövettani vizsgálat a csontnecrosist alátámasztotta. 2009. március 12-én kétoldali előre gyártott UHMW-PE-ből készült implantátumot ültettünk be. Betegünk visszatért régi munkahelyére középvezetői beosztásba, meglassultsága tovább javult, alig észreve-

hető, kezűgyetlensége megszűnt (**4A, B, C ábra**).

3. A 36 éves férfi beteg közlekedési balesetet szenvedett 2004-ben. Tekintettel a deformitás bonyolult alakjára, kézi pótlás nem jöhetett szóba. Négy évvel az eredeti balesetet követően került sor cranioplasticai műtétjére (**5A, B, C ábra**).

Megbeszélés

A 3D CAD-CAM módszer jelentős előrelépést hozott a cranioplasticában. A koponyacsonthiány pótlásakor a szabad kézzel készített vagy mintavétellel kiegészített

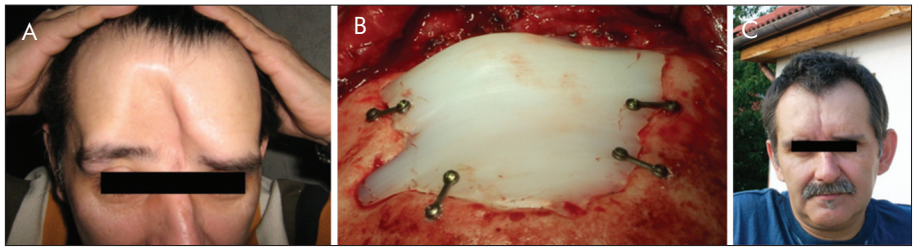
esetekben az implantátum csak megközelítő pontossággal alakítható ki. Ennél pontosabb modell megalkotásához számítógépes képfeldolgozás és tervezés (CAD), számítógép-vezérelt gyártóeszköz (CAM), valamint megfelelő alapanyag szükséges. Megoldhatóvá vált a nagy és bonyolult felszínű, valamint bonyolult geometriai alakú hiányok rekonstrukciója CAD-CAM technológiával. Az ezzel a módszerrel elkészített és beültetett implantátum mind a funkcionalitásnak, mind az esztétikumnak megfelel, melyet az általunk operált betegek elégedettsége is fémjelez.

Az implantátumhoz használható anyagokban széles a választék, ugyanakkor konszenzus nincs. A saját csont visszahelyezése a „gold standard”, de az előre nem látható szövődmények relatíve magasabb előfordulási gyakorisága, a felszívódás, a fokozottabb fertőzési ráta^{5, 18–21}, illetve a megfelelő mennyiségű anyag hiánya miatt gyakran kényszerülünk alternatív megoldásra. Saját anyagunkban két esetben észleltünk sajátcsont-felszívódást.

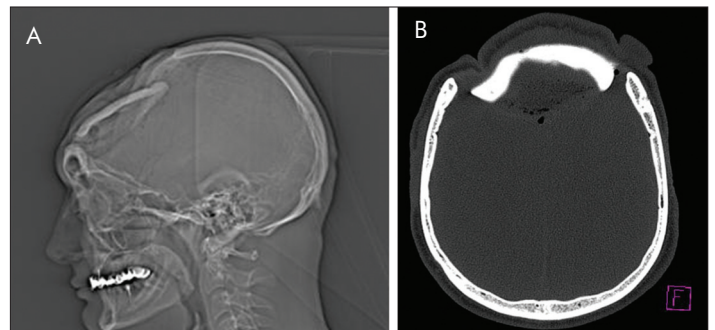
A PMMA kiváló anyag a kis és közepes méretű, nem bonyolult alakú, illetve felszínű hiányok megoldására, azonban a változó csontvastagságú, bonyolult téralakú hiányok megoldása PMMA-val az irodalmi adatok szerint szerény esztétikai eredményhez vezet (6A, B ábra). Az anyag szerkezeti tulajdonságai miatt (nem homogén szerkezetű, levegőzárványok előfordulása) nagyobb a hosszú távú szövődmények aránya.

Irodalmi adatok szerint a titániumimplantátumhoz köthető a legkisebb műtét utáni infekciós arány, ugyanakkor hátránya, hogy a beteg a fém műtermék miatt korlátozottan alkalmas képzőművészeti alkotással való követésre², valamint a költségigény magasabb. Anyagunkban a beültetett titániumimplantátum nem okozott szövődményt.

Saját tapasztalatunk megegyezik az irodalmi adatokkal, mely szerint az UHMW-PE alkalmas primer és szekunder cranioplasticára. 3D CAD-CAM módszerrel kombinálva kiváló esztétikai és funkcionális eredmény érhető el. Saját anyagunkban fertőzés nem fordult elő, mely a megfelelő műtéti előkészítés fontosságát hangsúlyozza.



5. ábra. A 3. beteg képe. A) műtét előtti kép, B) a behelyezett és rögzített implantátum műtéti képe, C) négy hónappal műtétet követően



6. ábra. A PMMA-implantátum napokkal a beültetés után, mely a rögzítés ellenére elmozdult, így az implantátum elhelyezkedése nem megfelelő. A) Oldalirányú röntgenkép, B) axialis CT-kép

Következtetés

A polietilén alkalmas primer és szekunder cranioplasticára. 3D CAD-CAM módszerrel kombinálva

kiváló esztétikai és funkcionális eredmény érhető el. A fertőzőes szövődmények elkerülésében fontos szerepet játszik a megfelelő előkészítés.

IRODALOM

1. Pásztor E, Vajda J. Idegsebészet. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 1995.
2. Winkler PA, Stummer W, Linke R, Krishnan KG, Tatsch K. Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. J Neurosurg 2000;93(1):53-61.
3. Piedra MP, Ragel BT, Dogan A, Coppa ND, Delashaw JB. Timing of cranioplasty after decompressive craniectomy for ischemic or hemorrhagic stroke. J Neurosurg 2013; 118(1):109-14.
4. Matsuno A, Tanaka H, Iwamuro H, Takanashi S, Miyavaki S, Nakashima M, et al. Analysis of the factors influencing bone graft infection after delayed cranioplasty. Acta Neurochir 2006;148:535-40.
5. Cabraja M, Klein M, Lehmann T-N. Long-term results following titanium cranioplasty of large skull defects. Neurosurg Focus 2009;26(6):E10.
6. Kurtz S. The UHMWPE Handbook. Academic Press, 2009.
7. Cenzi R, Farina A, Zuccarino L, Carinci F. Clinical outcome of 285 Medpor grafts used for craniofacial reconstruction. J Craniofac Surg 2005;16(4):526-30.
8. Menderes A, Baytekin C, Topcu A, Yilmaz M, Barutcu A. Craniofacial reconstruction with high-density porous polyethylene implants. J Craniofac Surg 2004;15(5):719-24.
9. Park HK, Dujovny M, Agnere C, Diaz FG. Biomechanical properties of calvarium prothesis. Neurol Res 2001;23:267.
10. Kasprzak P, Tomaszewski G, Wrobel-Wisniewska G, Zawirski M. Polypropylene-polyester cranial protheses prepared with CAD/CAM technology. Report of first 15 cases. Clin Neurol Neurosurg 2011;113:311-5.
11. Saringer W, Nöbauer-Huhmann I, Knosp E. Cranioplasty with individual Carbon Fibre Reinforced ploymer (CFRP) Medical grade implants based on CAD/CAM technique. Acta Neurochir 2002;144:1193-203.
12. Liu JK, Gottfried ON, Cole CD, Dougherty WR, William T. Couldwell. Porous polyethylene implant for cranioplasty and skull base reconstruction. Neurosurg Focus 2004;16 (3):1.

13. *Blake DP.* the use of synthetics in cranioplasty: A clinical review. *Mil Med* 1994;159(6):46.
14. *Zanetti AS, Sabliov C, Gimble JM, Hayes DJ.* Human adipose-derived stem cells and three-dimensional scaffold constructs: A review of the biomaterials and models currently used for bone regeneration. *J Biomed Mater Res Part B: Applied Biomaterials* 2003;101B(1):187-99.
15. *Smith DM, Cooper GM, Afifi AM, Mooney MP, Cray J, Rubin JP, et al.* Regenerative surgery in cranioplasty revisited: The role of adipose-derived stem cells and BMP-2. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(5):1053-60.
16. *Hieu LC, Bohez E, Vander Sloten J, Phien HN, Vatcharaporn E, Binh PH, An PV, et al.* Design for medical rapid prototyping of cranioplasty implants. *Rapid Prototyping Journal* 2003;9(3):175-86.
17. *Gulyás G, Pulay Gy, Volant M, Bárdosi Tné, Farkas G, Juharosi Z.* Koponyacsontpótlás számítógép segítségével készített implantátummal (előzetes közlemény). *Orvosi Hetilap* 1995;136(44):2393-7.
18. *Goch MR, Gin GE, Kenning TJ, German JW.* Complications of cranioplasty following decompressive craniectomy: analysis of 62 cases. *Neurosurg Focus* 2009;26(6):E9.
19. *Jaberi J, Gambrell K, Tiwana P, Maden C, Finn R.* Long-Term clinical outcome analysis of poly-methyl-methacrylate cranioplasty for large skull defects. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71(2):e81-e88.
20. *Chang-Hyun L, Young SC, Sang Hiung L, Hee-Jin Y, Young-Je S.* Analysis of the factors influencing bone graft infection after cranioplasty. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73(1):255-60.
21. *Bavbek M.* Cranioplasty. *Manual of neurosurgery.* Churchill Livingstone, 1996. p. 526-31.

A NOVARTIS A HITELES SZAKMAI TÁJÉKOZTATÁS
IRÁNT ELKÖTELEZETT VÁLLALATKÉNT TÁMOGATJA
AZ IDEGTUDOMÁNYI TÁRSASÁGOK HIVATALOS LAPJÁT.



▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

GIL38/14SEP
Lezárás dátuma: 2014.09.18.