

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας της τρισδιάστατης εκτύπωσης και η χρησιμότητά της στη χειρουργική της σπονδυλικής στήλης

Ναούμ Συμεών

Στρατιωτικός Ιατρός, Υγειονομική Υπηρεσία 116 Πτέρυγα μάχης, Άραξος

Περίληψη

Την τελευταία δεκαετία, η χειρουργική επέμβαση της σπονδυλικής στήλης έχει ανεπιφύλακτα εξελιχθεί. Η μηχανική ιστών (tissue engineering) και η τρισδιάστατη (3D) εκτύπωση/προσθετική κατασκευή έχουν προσφέρει πολλά υποσχόμενα νέα ερευνητικά μέσα στους τομείς της ιατρικής και της ορθοπαιδικής στην πρόσφατη βιβλιογραφία και ο αναδυόμενος ρόλος τους στη χειρουργική επέμβαση της σπονδυλικής στήλης είναι ενθαρρυντικός. Εξετάστηκαν πρόσφατα άρθρα που υπογράμμισαν τον ρόλο της 3D εκτύπωσης στην ιατρική, την ορθοπαιδική και τη χειρουργική επέμβαση στη σπονδυλική στήλη και συνοψίζουν τη χρησιμότητα της εκτύπωσης 3D. Η 3D εκτύπωση έχει δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε διάφορες πτυχές της επέμβασης στη σπονδυλική στήλη και μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τους χειρουργούς της σπονδυλικής στήλης. Η αυξανόμενη έρευνα στον τομέα της βιοϊατρικής-μηχανικής ιστών και η εφαρμογή της σε συνδυασμό με την παρασκευή προσθέτων έχει αποκαλύψει μεγάλες δυνατότητες βιοϊατρικής-μηχανικής ιστών για τη θεραπεία των νωτιαίων παθήσεων.

Όροι ευρετηρίου:

τρειςδιάστατη εκτύπωση

σχεδιασμός με τη βοήθεια υπολογιστών

χειρουργική σπονδυλικής στήλης

ορθοπαιδική χειρουργική

The development of three-dimensional printing technology and its usefulness in spine surgery

Naoum S.

116 Combat Wing Health Service, Araxos

Abstract

Over the last decade, spine surgery has advanced unreservedly. Tissue engineering and three-dimensional (3D) printing/additive manufacturing have provided promising new research avenues in the fields of medicine and orthopedics, with their emerging role in spine surgery to be encouraging. Recent articles highlighted the role of 3D printing in medicine, orthopedics, and spine surgery and summarized the usefulness of 3D printing. 3D printing has shown promising results in various aspects of spine surgery and can be a useful tool for spine surgeons. Increasing research on tissue bioengineering and its application in conjunction with additive manufacturing has revealed great potential for tissue bioengineering in the treatment of spinal ailments.

Key words:

3D-printing

computer-aided designing

spine surgery

orthopedics surgery

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τρισδιάστατη (3D) εκτύπωση ή η παρασκευή προθεμάτων-συσκευών είναι μια τεχνική που χρησιμοποιεί αρχεία σχεδιασμού υποβοηθούμενα από υπολογιστή (computer-aided design-CAD) για την κατασκευή πρόσθετων ανά στρώση (layer-by-layer) χωρίς τη χρήση εκμαγείων (Michalski MH and Ross JS, 2014). Αν και η τεχνολογία 3D εκτύπωσης ήταν δημοφιλής από τη δεκαετία του '80, πρόσφατα έτυχε μεγάλης προσοχής, καθώς η πρόοδος στην τεχνολογία κατέστησε δυνατή την παραγωγή σχεδόν οτιδήποτε, από πρότυπα μοντέλα αυτοκινήτων έως σπίτια (Wohlers TT, 2008). Η εφαρμογή της εκτύπωσης 3D στην ιατρική έχει αυξηθεί εκθετικά την τελευταία δεκαετία λόγω του μειωμένου κόστους, της πληροφορικής και των συνεχώς αυξανόμενων εφαρμογών. Υπάρχουν μεμονωμένες ανατομικές παραλλαγές στην ανθρώπινη ανατομία, ωστόσο, η χρήση της 3D εκτύπωσης επέτρεψε στους χειρουργούς να προσχεδιάσουν προσαρμοσμένες χειρουργικές επεμβάσεις. Οι τρέχουσες πρακτικές και η διδασκαλία της ιατρικής αλλάζει αργά αλλά σταθερά λόγω της χρήσης των βιομοντέλων και της βιολογικής ιστικής μηχανικής των εμφυτεύσιμων προσθετικών (Rengier F et al, 2010). Παρόλο που η παραδοσιακή προσέγγιση στην ιατρική περιοριζόταν πάντοτε στη χρήση μεθόδων θεραπείας χρονοδιαγράμματος (timetrial), οι τρέχουσες τάσεις περιλαμβάνουν τη χρήση ειδικής περίθαλψης για τους ασθενείς. Η σημασία της 3D εκτύπωσης στην ιατρική και της χρήσης της στην ορθοπαιδική έχουν περιγραφεί καλά στην πρόσφατη βιβλιογραφία. Σε αυτό το άρθρο, γίνεται μια επισκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την εφαρμογή της 3D εκτύπωσης στις χειρουργικές επεμβάσεις της σπονδυλικής στήλης και στη θεραπεία των παθήσεών της.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ (3D) ΕΚΤΥΠΩΣΗΣ

Για την κατασκευή φυσικών αντικειμένων χρησιμοποιώντας εκτύπωση 3D, χρησιμοποιούνται τρισδιάστατα αρχεία σχεδιασμού υποβοηθούμενα από υπολογιστή (Sun W et al 2005). Πρώτον, αποκτάται μια εικόνα χρησιμοποιώντας σάρωση με αξονική τομογραφία πολλαπλών αισθητήρων (CT scan). Στη συνέχεια, δημιουργείται μια εικόνα 3D που προσομοιώνει το απαιτούμενο αντικείμενο σε έναν υπολογιστή. Χρησιμοποιώντας το λογισμικό, οι ψη-

φιακές διατομές γίνονται στο αρχείο σχεδιασμού υποβοηθούμενα από υπολογιστή. Αυτά τα δεδομένα μεταφέρονται σε έναν τρισδιάστατο εκτυπωτή για την κατασκευή του προθέματος προσθέτοντας μια στρώση κάθε φορά με την εναπόθεση σκόνης πολυουρεθάνης χωρίς χρήση εκμαγείων. Διάφορα υλικά, όπως κεραμικό υλικό, ρητίνη, μέταλλο, πλαστικό, πολυουρεθάνη ή γυαλί, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή 3D μοντέλων (Hoy MB, 2013). Τα στρώματα συντήκονται μεταξύ τους χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνολογίες, όπως πυροσυσσωμάτωση με λέιζερ ή ηλεκτρονικές δέσμες, που σκληρύνουν τη σκόνη για να αποτελέσουν τη βάση για το νέο αντικείμενο. Αυτή η διαδικασία εξαρτάται από τις τεχνικές προδιαγραφές του μηχανισμού 3D εκτύπωσης που χρησιμοποιείται και από το επιθυμητό τελικό προϊόν. Άλλες μέθοδοι τρισδιάστατης εκτύπωσης περιλαμβάνουν επιλεκτική τήξη με λέιζερ, πυροσυσσωμάτωση με λέιζερ, μοντελοποίηση αποθέσεων με σύντηξη, στερεολιθογραφία, κατασκευή πολυστρωματικών αντικειμένων και κατασκευή σύντηξης με ίνες (Hoy MB, 2013).

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

Οι εφαρμογές της εκτύπωσης 3D στην ιατρική περιλαμβάνουν εξειδικευμένα βοηθήματα ακοής, εργαλεία αποκατάστασης ειδικά σχεδιασμένα για τον ασθενή και κολάρα, κηδεμόνες και προσαρμοσμένα εμφυτεύματα. Μία από τις πιο συνηθισμένες χρήσεις της τεχνολογίας 3D εκτύπωσης είναι η παραγωγή εξατομικευμένων οστικών προσθετικών χρησιμοποιώντας CT σαρώσεις υψηλής ευκρίνειας. Μία σημαντική εφαρμογή αυτής της τεχνολογίας είναι στην γναθοπροσωπική χειρουργική, όπου οι χειρουργοί αντιμετωπίζουν δυσκολία λόγω της περίπλοκης ανατομίας της γναθοπροσωπικής περιοχής. Η πρώτη επιτυχής εξατομικευμένη 3D εκτυπωμένη πρόθεση τιτανίου κάτω γνάθου εμφυτεύθηκε σε 83χρονη γυναίκα στο Πανεπιστήμιο του Βελγίου (Dybuncio M, 2012). Η τεχνική κατασκευής χρησιμοποίησε ένα λέιζερ για να λιώσει διαδοχικά λεπτά στρώματα σκόνης τιτανίου για να χτίσει την πρόθεση χρησιμοποιώντας μια ψηφιακή τρισδιάστατη εικόνα. Το 2013, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA) ενέκρινε την παραγωγή εμφυτευμάτων κρανίου από πολυαιθυλαιθυλκετόνη (Bonda DJ et al, 2015). Η πολυαιθυλαιθυλκετόνη έχει ένα διπλό πλεονέκτημα ότι έχει σχεδόν ισοδύναμη δομή με

εκείνη του τιτανίου και ελαστικότητα παρόμοια με εκείνη του σπογγώδους οστού (Kurtz SM and Devine JN et al, 2007). Η χρήση φτιαγμένου κατά παραγγελία (custom-made) πορώδους τιτανίου ή προσθετικής από πολυαιθυλαιθυλκετόνη, είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα για τους χειρουργούς της σπονδυλικής στήλης λόγω της ικανότητάς της να χρησιμεύει ως ικρίωμα για την οστική ανάπτυξη. Το FDA ενέκρινε επίσης την εμφύτευση ενός τρισδιάστατου τραχειακού νάρθηκα σε ένα βρέφος, που γεννήθηκε με τραχειοβρογχομαλακία (Zopf DA et al, 2013, Gonfiotti A et al, 2014).

Η εκτύπωση 3D χρησιμοποιείται επίσης για τη δημιουργία μοντέλων για εξάσκηση, διδασκαλία και χειρουργικό σχεδιασμό σε περίπλοκες ανατομικές παραλλαγές. Οι νευροχειρουργοί συναντούν συχνά περίπλοκη ανατομία. Οι περίπλοκες και μερικές φορές ασαφείς δομικές σχέσεις μεταξύ των κρανιακών νεύρων, των αιμοφόρων αγγείων και της δομής της βάσης του κρανίου δεν μπορούν να καθοριστούν με ακρίβεια σε δισδιάστατες σαρώσεις CT. Επιπλέον, η έλλειψη ακριβούς κατανόησης αυτής της πολύπλοκης ανατομίας μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφικές επιπλοκές περιεγχειρητικά. Επομένως, για τη διδασκαλία και τον προχειρουργικό σχεδιασμό, καθώς και για την κατανόηση αυτής της περίπλοκης ανατομίας προεγχειρητικά, θα πρέπει να γίνουν προσαρμοσμένα 3D τυπωμένα μοντέλα (Klein GT et al, 2013).

Οι χειρουργοί ήπατος-χοληφόρων έχουν χρησιμοποιήσει την τεχνολογία 3D εκτύπωσης για το σχεδιασμό μεταμοσχεύσεων ήπατος. Τα αντίγραφα του οργάνου ενός ασθενούς, χρησιμοποιούνται για να προσδιοριστεί η ποσότητα της «γλυπτικής» που απαιτείται για την τοποθέτηση του ήπατος του δότη στην κοιλιά του παραλήπτη. Τα τρισδιάστατα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κατασκευασμένα από μερικώς διαφανή, χαμηλού κόστους, ακρυλική ρητίνη ή πολυβινυλική αλκοόλη, που είχαν περιεκτικότητα σε νερό και υφή παρόμοια με εκείνη των ανθρώπινων ιστών, γεγονός που επέτρεψε στα χειρουργικά νυστέρια να κόψουν τα μοντέλα πιο ρεαλιστικά (Zein NN et al, 2012).

Οι θωρακοχειρουργοί ενδιαφέρονται επίσης για τη χρήση της εκτύπωσης 3D στη φροντίδα των ασθενών τους. Πρόσφατα, μια ομάδα χειρουργών διενήργησε την πρώτη χειρουργική επέμβαση στις Ηνωμένες Πολιτείες ώστε να αντικαταστήσει το

στέρνο και μέρος του θωρακικού κλωβού σε μια γυναίκα ηλικίας 20 ετών με ένα προσαρμοσμένο 3D εκτυπωμένο εμφύτευμα. Αυτό το εμφύτευμα χρησιμοποιήθηκε για να γεμίσει το κενό που προκλήθηκε από την εκτομή ενός κακοήθους χονδροσαρκώματος στο στέρνο (McFarlane, 2017).

Η πιο ενδιαφέρουσα, προηγμένη και συναρπαστική εφαρμογή της εκτύπωσης 3D στην ιατρική είναι η μηχανική ιστών, η οποία περιλαμβάνει τον σχηματισμό αδρανών ικριωμάτων για τη βιολογική ανάπτυξη των κυττάρων in vivo για μεταμόσχευση. Η βιοεκτύπωση (bioprinting) είναι η διαδικασία της εκτύπωσης 3D όλων των μεμονωμένων στοιχείων για να σχηματιστεί ένας ιστός. Υπάρχουν εκτεταμένες εφαρμογές για το συνδυασμό αποικοδομήσιμων ή αλλογενών ικριωμάτων με κυτταρική βιο-εκτύπωση για τη δημιουργία εξατομικευμένων βιολογικών προσθετικών τα οποία έχουν μεγάλες δυνατότητες να χρησιμεύσουν ως μεταμοσχεύσιμος ιστός. Η τεχνολογία Bioprinting δείχνει πολύ υποσχόμενα αποτελέσματα για την μηχανική ιστών, διότι επιτρέπει την ακριβή τοποθέτηση των κυττάρων και των βιοϋλικών για την κατασκευή ενός ιστού που είναι παρόμοιος στη διαμόρφωση με τον φυσικό-φυσιολογικό ιστό. Σε μια έρευνα, οι συγγραφείς (Murphy SV and Atala A, 2014) έχουν αποδείξει την κατασκευή ολόκληρων και λειτουργικών νεφρών χρησιμοποιώντας τρισδιάστατη βιοεκτύπωση. Οι νεφροί έγιναν με ένα μείγμα ανθρώπινων κυττάρων και ενός βιοαποικοδομήσιμου ικριώματος ((Murphy SV and Atala A, 2014). Επίσης, ανέπτυξαν βιοεκτυπωτές που είναι σε θέση να τυπώνουν διάφορους κυτταρικούς τύπους που κυμαίνονται από αγγειακά κύτταρα έως βλαστοκύτταρα (Leberfinger AN et al, 2017, Xu T et al, 2013). Σε μια άλλη μελέτη (Ringeisen BR, 2013) από το Πανεπιστήμιο του Τέξας στο Ελ Πάσο αναπτύχθηκε μια μέθοδος εκτύπωσης λιπώδους ιστού με την προσδοκία να χρησιμοποιηθεί τελικά για γυναίκες που υποβάλλονται σε μερική μαστεκτομή.

ΧΡΗΣΗ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΕΚΤΥΠΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η τρισδιάστατη εκτύπωση βρίσκει σταθερή θέση στην ορθοπαιδική χειρουργική λόγω της τεράστιας εφαρμογής της για την επίλυση των ανεκπλήρωτων αναγκών στην ορθοπαιδική, τόσο στη χειρουργική

όσο και στη μη χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών. Οι περιοχές που πρέπει να αντιμετωπιστούν περιλαμβάνουν ελαττώματα των οστών, αρθροδέσεις σπονδυλικής στήλης, οστεοχόνδρινες βλάβες, λοιμώξεις περιπροσθετικών αρθρώσεων και εξατομικευμένες προσθέσεις μετά τον ακρωτηριασμό.

Η εκτύπωση 3D είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις σύνθετων τραυμάτων. Τα 3D εκτυπωμένα μοντέλα παρέχουν βοήθεια στην επισκόπηση και ψηλάφηση για τον σχεδιασμό σύνθετων μοτίβων κατάγματος (Rengier F et al, 2010). Η προεγχειρητική ανασκόπηση του τρισδιάστατου μοντέλου μπορεί να επιτρέψει στον χειρουργό να προβλέψει τις δυσκολίες κατά την έναρξη της επέμβασης, να επιλέξει μια βέλτιστη χειρουργική προσέγγιση και να υποδείξει την ανάγκη για συγκεκριμένο εξοπλισμό. Η πρόκληση των καταγμάτων της πυέλου αποτελεί παράδειγμα αυτών των εννοιών (Hurson C et al, 2007, Niikura T et al, 2014). Η αντιμετώπιση των οστικών ελλειμμάτων μετά από ένα σύνθετο κάταγμα ή μιας μολυσματικής μη-ένωσης (πλημμελούς πόρωσης) είναι δύσκολο έργο. Το κύριο πλεονέκτημα της χρήσης της τεχνολογίας εκτύπωσης 3D, είναι η δυνατότητα κατασκευής αδρανών οστικών εμφυτευμάτων (spacers) σύνθετων εξωτερικών σχημάτων και εσωτερικών δομών, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας δημιουργίας μιας πορώδους δομής για τη μείωση του βάρους-φόρτισης, την προσαρμογή της ακαμψίας και την οστεοενσωμάτωση (osteointegration). Ένα τρισδιάστατο οστικό εμφύτευμα (spacer) ταιριάζει με ακρίβεια στη θέση του ελλείμματος, επειδή σχεδιάζεται χρησιμοποιώντας, ειδικά για τον ασθενή, δεδομένα. Επιπλέον, τα εμφυτεύματα που σχεδιάζονται με συγκεκριμένη γεωμετρία και υλικό, βοηθούν στην αποφυγή των επιδράσεων της πίεσης λόγω θωράκισης, επειδή ταιριάζουν με τα χαρακτηριστικά του οστού (Gbureck U et al, 2007). Σε μια μελέτη, οι ερευνητές (Ulbrich CB et al, 2011) πολλαπλασίασαν 3D τυπωμένα μοντέλα τα οποία κατασκευάστηκαν μέσω ταχέων πρωτοτύπων ως εργαλείο προεγχειρητικού σχεδιασμού και επίδειξης για την καλύτερη κατανόηση της παθολογίας και της διαδικασίας που πρέπει να διεξαχθεί. Επίσης, πρότειναν ότι μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια, να μειώσει τη χειρουργική διάρκεια και νοσηρότητα και να βελτιώσει τη συνολική χειρουργική έκβαση.

Η χρήση μηχανικής ιστών στη θεραπεία οστε-

οχόνδρινων τραυματισμών περιλαμβάνει τεχνικές είτε μόνο με ικρίωματα είτε μόνο με κύτταρα. Αυτές οι δύο τεχνικές αντιπροσωπεύουν τα δύο άκρα ενός συνεχούς φάσματος, όπου πολλοί χειρουργοί χρησιμοποιούν τον συνδυασμό κυττάρων, αυξητικών παραγόντων και ικρίωμάτων για να διευκολύνουν την αναγέννηση ιστών (Gibbs DM et al, 2014). Σε μια μελέτη, (Cui X et al, 2012) χρησιμοποιήθηκε τεχνολογία εκτύπωσης μελάνης βασιζόμενη στη θερμότητα (thermal-based) για την παραγωγή ενός βιολογικού χόνδρου.

Η εφαρμογή της εκτύπωσης 3D αυξάνεται ραγδαία στον τομέα των προσθετικών άκρων. Λόγω του συνεχώς αυξανόμενου βάρους των συγγενών ανωμαλιών και της απώλειας των άκρων μέσω ατυχημάτων, του πολέμου και άλλων ασθενειών, η προσθετική έχει καταστεί σημαντικό μέρος της υγειονομικής περίθαλψης. Τα 3D εκτυπωμένα προσθετικά παρασκευάσματα, έχουν το πλεονέκτημα να μοιάζουν με την σχεδόν φυσιολογική εμφάνιση του συγκεκριμένου τμήματος του σώματος ενός ασθενούς, καθώς παράγονται από ειδικά για τον ασθενή δεδομένα. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ακρωτηριασμό άνω άκρων έχουν πολλές επιλογές, όπως ένα μη λειτουργικό κοσμητικό χέρι και ένα νευροπροσθετικό βραχίονα (Reeves P, 2013). Η σύγχρονη προσθετική κάτω άκρων μπορεί να διευκολύνει τη φυσική λειτουργία σε ένα επίπεδο που είναι σχεδόν αδιαίρετο από αυτό ενός φυσιολογικού ατόμου με άθικτα τα κάτω άκρα (Reeves P, 2013). Η συμβατική διαδικασία κατασκευής αυτών των προσθέσεων θα περιλάμβανε τον σχηματισμό μίας μήτρας, ακολουθούμενη από μικρές προσαρμογές, σύμφωνα με τις μεμονωμένες ανάγκες, οι οποίες θα ήταν αρκετά χρονοβόρες προκαλώντας παράλληλα και ενοχλήσεις στον ασθενή. Ωστόσο, η χρήση της εκτύπωσης 3D είναι πιο βολική και παρέχει μικρότερο χρόνο ολοκλήρωσης.

Η βασική θεραπεία για εν τω βάθει λοιμώξεις στην αντικατάσταση αρθρώσεων, περιλαμβάνει την αφαίρεση των προθετικών, το χειρουργικό καθαρισμό, την εμφύτευση spacer ενός εμποτισμένου με αντιβιοτικό και την αντικατάσταση με μια οριστική πρόσθεση μετά την εκρίζωση της λοίμωξης. Οι spacers τσιμέντου τυπικά παράγονται ενδοεγχειρητικά (Cui X et al, 2010). Ωστόσο, αυτή η διαδικασία μπορεί να χρειαστεί χρόνο και να οδηγήσει στη δημιουργία τσιμέντου με υποβέλτιστες διαστάσεις

και περιορισμένη χρήση θερμοσταθερών αντιβιοτικών. Η εκτύπωση 3D επιτρέπει την κατασκευή spacers που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από το «ράφι», παρέχοντας επίσης μια παρατεταμένη απελευθέρωση ευαίσθητων στη θερμότητα αντιβιοτικών (Zimmermann G and Moghaddam A, 2011)

ΧΡΗΣΗ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΕΚΤΥΠΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ

Η εκτύπωση 3D στη χειρουργική της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ) έχει διάφορες χρήσεις, όπως το σχεδιασμό ειδικών για τον ασθενή σπονδυλικών κηδεμόνων και η παραγωγή εξειδικευμένων εμφυτευμάτων ΣΣ. Η 3D εκτύπωση μηχανικής ιστών έχει πρόσφατα τραβήξει την προσοχή των ερευνητών και παρέχει εξαιρετικά αποτελέσματα σε πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις. Η παρασκευή προσθέτων χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως για την παραγωγή εξατομικευμένων μοσχευμάτων ΣΣ. Το 2009, στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Πεκίνου, μια ερευνητική ομάδα (Xiu P et al, 2016) ήταν η πρώτη που ανέπτυξε εμφυτεύματα σπονδυλικής στήλης από τιτάνιο χρησιμοποιώντας 3D εκτυπωτές που τήκονται με δέσμη ηλεκτρονίων. Διαπιστώθηκε ότι τα 3D εκτυπωμένα εμφυτεύματα ήταν ανώτερα από τα μη τυπωμένα εμφυτεύματα, λόγω της ικανότητάς τους να έχουν εκτυπωθεί βάσει συγκεκριμένων ανατομικών δομών. Λόγω της σχετικής ευκολίας της δημιουργίας πορώδους υλικού, τα 3D εκτυπωμένα εμφυτεύματα μπορούν να χρησιμεύσουν ως ικρίωμα για την ανάπτυξη του οστού. Πλέον, διεξάγονται αρκετές κλινικές μελέτες στον άνθρωπο, με θετικά προκαταρκτικά αποτελέσματα (Xiu P et al, 2016).

ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΟΙ ΚΗΔΕΜΟΝΕΣ

Μια ομάδα ερευνητών, (Bagaria V et al, 2015) διερεύνησαν τη χρησιμότητα της 3D εκτύπωσης στο σχεδιασμό εξατομικευμένων κηδεμόνων για ασθενείς με σπονδυλική παραμόρφωση. Οι ερευνητές πιστεύουν ότι οι συμβατικοί νάρθηκες και κηδεμόνες που κατασκευάστηκαν από εκμαγεία είχαν μια σημαντικής τάξης μη συμμόρφωση των ασθενών εξαιτίας πολλαπλών λόγων. Το λογισμικό CAD χρησιμοποιήθηκε για να δημιουργήσει ένα πρότυπο ειδικά σχεδιασμένο για τον ασθενή, πάνω

από το οποίο ο κηδεμόνας-νάρθηκας έγινε στρώμα-με-στρώμα (layer-by-layer). Με αυτόν τον κηδεμόνα-νάρθηκα παρουσιάστηκαν σημαντικά ποσοστά συμμόρφωσης. Η παγκόσμια πρόοδος στην τεχνολογία ενδεχομένως να επιτρέψει τη γενίκευση της χρήσης αυτής της τεχνικής σε όλες τις κοινωνικές δομές.

ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ

Σε μια μελέτη, οι συγγραφείς (D'Urso PS et al, 2005) πρότειναν τη χρήση του βιομοντέλου (biomodeling) ως επικουρικό μέσο για τη σπονδυλική στήλη. Τα ακρυλικά βιομοντέλα σχεδιάστηκαν με ταχύ πρωτότυπο, χρησιμοποιώντας 3D CT σαρώσεις ασθενών. Ήλθοι τροχιάς (trajectory pins) διατρήθηκαν σε αυτά τα βιομοντέλα ώστε να προσομοιωθεί, προεγχειρητικά, η χειρουργική επέμβαση. Οι ακρυλικοί οδηγοί τρυπανιών σχεδιάστηκαν χρησιμοποιώντας αυτές τους ήλους τροχιάς και τα βιομοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν ενδοεγχειρητικά, χρησιμοποιήθηκαν για την τοποθέτηση των πραγματικών βιδών τύπου «pedicle screws» (D'Urso PS et al, 2005). Επειδή τα βιομοντέλα και οι οδηγοί τρυπανιών αποτελούνται από ακρυλικό υλικό, αποστειρώθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν ενδοεγχειρητικά για να δώσουν στους χειρουργούς μια οπτική αναφορά για την τοποθέτηση της βίδας. Διεξήχθησαν CT σαρώσεις σε όλους τους ασθενείς για επιβεβαίωση της μετεγχειρητικής θέσης των βιδών. Οι συγγραφείς επίσης διαπίστωσαν ότι η χρήση βιομοντέλων στην παροχή συμβουλών προεγχειρητικά, βελτίωσε το περιεχόμενο που παρέχεται στο ενημερωτικό συγκατάθεσης των ασθενών (D'Urso PS et al, 2005). Αναφέρεται ότι έχει ξεκινήσει η χρήση ειδικών οδηγών τρυπανιών από πολυουρεθάνη που έχουν εκτυπωθεί σε 3D για τις περιπτώσεις διόρθωσης παραμόρφωσης με την εισαγωγή βιδών, ειδικά στην κοίλη πλευρά της καμπύλης. Διαπιστώθηκε ότι αυτές οι προετοιμασίες ήταν επίσης χρήσιμες σε περιπτώσεις αναθεωρητικής διόρθωσης παραμόρφωσης (revision deformity correction), όπου η φυσική ανατομία και τα οστικά οδηγία σημεία παραμορφώθηκαν λόγω της φύσης της χειρουργικής επέμβασης.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΡΑΝΙΟΥ-ΑΥΧΕΝΑ

Τρισδιάστατα εκτυπωμένα μοντέλα έχουν επί-

σης χρησιμοποιηθεί για την παροχή, επαρκούς περιγράμματος, ράβδου σε 15 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που υποβλήθηκαν σε κρανιοαυχενική σύντηξη (Mizutani J et al, 2008). Τα μοντέλα 3D από πολυουρεθάνη, κατασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας τεχνικές ταχείας προτυποποίησης (rapid prototyping techniques). Χρησιμοποιώντας τα μοντέλα ως πρότυπα, κατασκευάστηκαν εκ των προτέρων τα κατάλληλα σχήματα των ράβδων. Ένα σύστημα επεμβατικής αυχενικής στήριξης «halo vest» χρησιμοποιήθηκε προεγχειρητικά για να ρυθμίσει την ινιοαυχενική γωνία. Έγινε CT σάρωση σε αυτή τη θέση, για να ληφθεί η εικόνα από την οποία κατασκευάστηκαν τα τρισδιάστατα μοντέλα. Κανένας ασθενής δεν είχε παράπονο για δυσφαγία μετά από την χειρουργική επέμβαση.

Στην κλινική πρακτική, τα προσαρμοσμένα 3D εκτυπωμένα μοντέλα χρησιμοποιούνται ευρέως στη διαχείριση και τον χειρουργικό σχεδιασμό περίπλοκων παθολογιών της ΣΣ. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η χρήση τρισδιάστατων τυποποιημένων μοντέλων για τον σχεδιασμό περίπλοκων χειρουργικών επεμβάσεων ατλαντοαξονικού εξαρθήματος με κύφωση και ανατομικές ανωμαλίες-παραλλαγές της σπονδυλικής αρτηρίας. Χρησιμοποιώντας αξονικές τομογραφίες, δημιουργήθηκε η 3D ανακατασκευή της φυσικής ανατομίας. Αργότερα, προστέθηκε μια «αρτηριακή κλίση» (arterial gradient) για να ανασυνθέσει την φυσική ανατομία των σπονδυλικών αρτηριών. Αυτά τα δεδομένα επεξεργάστηκαν έπειτα για να δημιουργήσουν αρχεία CAD και τελικά να εκτυπώσουν ένα μοντέλο 3D. Αυτό το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε ως υποκατάστατο για την πραγματική χειρουργική επέμβαση στην προεγχειρητική περίοδο για τον σχεδιασμό της πορείας-τροχιάς και των διαστάσεων των βιδών (Εικ. 3Ε).

ΔΙΑΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΣΥΝΤΗΞΗΣ (INTERBODY FUSION DEVICES)

Η τεχνολογία 3D εκτύπωσης έχει επίσης αξιοποιηθεί για την παραγωγή διασωματικών συσκευών σύντηξης (interbody fusion devices). Η ιδιότητα των υλικών αυτών των συσκευών σύντηξης έχει ζωτικό ρόλο στην καλή και μακροπρόθεσμη λειτουργική έκβαση. Μια ακατάλληλα σχεδιασμένη συσκευή (κλωβός) με ελαττωματικό υλικό μπορεί να οδηγήσει σε πίεση-τάση θωράκισης (stress shielding) και

καθίζηση (Gibbs DM et al, 2014). Είναι επιθυμητό ένας ιδανικός κλωβός να έχει τις ιδιότητες του φυσικού οστού. Χρησιμοποιώντας την τεχνολογία εκτύπωσης 3D και τη βιομηχανική, βιοαποδομήσιμοι κλωβοί μπορούν να παραχθούν έχοντας ένα συντελεστή Young's (Young's modulus) παρόμοιο με εκείνο του φυσικού σπογγώδους οστού (Gibbs DM et al, 2014). Ωστόσο, μια σημαντική ανησυχία για τη χρήση απορροφούμενων υλικών αποτελεί η ικανότητά τους να μεταφέρουν φορτίσεις τόσο στο αρχικό στάδιο όσο και κατά το στάδιο όπου το υλικό αρχίζει να απορροφάται. Εάν ένα τέτοιο υλικό απορροφάται πολύ γρήγορα πριν από το σχηματισμό οστού, υπάρχει κίνδυνος κατάρρευσης του χώρου του μεσοσπονδύλιου δίσκου λόγω βλάβης υλικού. Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ζώα, έδειξε ότι το τρισδιάστατο σύστημα βιοαποδομήσιμης πλάκας-κλωβού θα μπορούσε να αντέξει μια επαρκή μηχανική φόρτιση, υποστηρίζοντας τα τυπικά φορτία του αυχένα της σπονδυλικής στήλης και να διατηρεί το ύψος του δίσκου καθ' όλη την 18μηνη περίοδο του πειράματος (LaMarca F et al, 2017). Η ικανότητα ενσωμάτωσης της οστεοαγωγίμης (osteoconductive) επικάλυψης και/ή των οστεοεπαγωγικών παραγόντων όπως οι **μορφογενετικές πρωτεΐνες οστού** (Bone morphogenetic proteins-BMP), απευθείας με μια βιοαπορροφήσιμη επιφάνεια πολυμερούς, μπορεί να επιτρέψει νέες συσκευές σύντηξης που να διανέμουν και ελέγχουν την απελευθέρωση οστεοεπαγωγικών παραγόντων σε ένα 3D χώρο, ενώ επιτρέπουν την καλύτερη κατανομή των τάσεων στη επιφάνεια επαφής οστού-συσκευής για τη μείωση της καθίζησης και της πίεσης λόγω θωράκισης.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΜΕΣΟΣΠΟΝΔΥΛΙΟΥ ΔΙΣΚΟΥ

Η εφαρμογή της παρασκευής προθεμάτων στη μηχανική ιστών, έχει ενθαρρύνει το ενδιαφέρον των ερευνητών για την κατασκευή βιοτεχνολογικών συνολικών προθέσεων αντικατάστασης δίσκων. Στο Πανεπιστήμιο Cornell (Moriguchi Y et al, 2017) δημιούργησαν ολοκληρωμένες κατασκευές αντικατάστασης δίσκων που κατασκευάστηκαν με εκτυπωτές Bioink με έγχυση βλαστικών κυττάρων. Αυτά τα 3D εκτυπωμένα κατασκευάσματα περιείχαν καλλιεργημένα κύτταρα του ηνκτοειδή πυρήνα σε μια κεντρική υδρογέλη, τα οποία αργότερα αναγεννήθηκαν, ενώ τα περιμετρικά τοποθετημένα

κύτταρα του ινώδους δακτυλίου, ευθυγραμμίζονται με τη μήτρα κολλαγόνου (Moriguchi Y et al, 2017). Σε μια μελέτη σε τρωκτικά, το ύψος του δίσκου και η βιομηχανική λειτουργία διατηρήθηκαν για ολόκληρη τη διάρκεια ζωής κάθε τρωκτικού στην ομάδα που έλαβε τους δίσκους με μηχανικά κατασκευασμένο ιστό (Moriguchi Y et al, 2017).

ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ

Στην ελάχιστη επεμβατική χειρουργική της σπονδυλικής στήλης, τα τρισδιάστατα βιομοντέλα μπορεί να είναι χρήσιμα για τον προσδιορισμό του κατά πόσο οι βίδες μπορούν να τοποθετηθούν στα όρια του **διαδερμικού σωληνοειδούς διαστολέα** (tubular retractor (Bagaria V et al, 2015). Μέσω της μέτρησης των μαλακών μορίων επιφανειακά στη σπονδυλική στήλη, είναι δυνατόν να υπολογιστεί η απόσταση από τη μέση γραμμή στην οποία συναντώνται οι τροχιές. Παρόλο που η τεχνολογία βρίσκεται ακόμη σε δοκιμές, αναμένεται ότι δεν θα είναι πολύ ο καιρός πριν οι εταιρείες που παράγουν εμφυτεύματα θα κατασκευάσουν ειδικών προστατευτικών καλυμμάτων της βίδας (sleeve) ειδικά για τον ασθενή για χρήση σε ελάχιστα επεμβατική χειρουργική της σπονδυλικής στήλης (Bagaria V et al, 2015).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΕΚΤΥΠΩΣΗΣ

Ακόμη και με την ταχεία πρόοδο στην τεχνολογία της τρισδιάστατης εκτύπωσης, δεν είναι ακόμα δυνατή η καθολική διάθεσή της. Το κόστος ολόκληρης της διαδικασίας κατασκευής για αυτά τα τρισδιάστατα μοντέλα εξαρτάται από το υλικό που χρησιμοποιείται. Κατά τη διάρκεια της CT ανίχνευσης, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ακινητοποιημένοι κατάλληλα για να αποτρέψουν τις κινήσεις, οι οποίες διαταράσσουν τη συνέχεια στο μοντέλο της σπονδυλικής στήλης (Van Dijk M et al, 2001). Για να επιτευχθεί υψηλός βαθμός αναπαραγωγιμότητας, η απόσταση μεταξύ των τομών CT δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1,5 mm (Woolson ST et al, 1985). Οι ψευδοκύστες είναι τα ελαττώματα της εικόνα λόγω των χαμηλών τιμών CT που παράγονται από τα λεπτής σύστασης οστά. Η ψευδοκύστη και τα «artifacts» που προκαλούνται από τα

in situ εμφυτεύματα, πρέπει να διορθωθούν και να εξαλειφθούν (Solar P et al, 1992). Μερικές φορές δεν είναι δυνατή η παραγωγή σπονδυλικών μοντέλων πραγματικού μεγέθους με μία φορά. Έτσι, τα μικρότερα μέρη προετοιμάζονται με τρισδιάστατη εκτύπωση και κατόπιν συναρμολογούνται με την εισαγωγή ελάχιστων επιπλέον αποκλίσεων σε σχέση με την πραγματική ανατομία (Van Dijk M et al, 2001). Αυτά τα μοντέλα απεικονίζουν μόνο την σπονδυλική στήλη και όχι τα περιβάλλοντα μαλακά μόρια. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ανατομία των νεύρων και αγγείων καθώς και τα μαλακά μόρια πρέπει να εξεταστούν πριν από τον οριστικό προγραμματισμό των οστεοτομιών και της ανακατασκευής. Ένας άλλος περιορισμός στη χρήση της τεχνολογίας 3D εκτύπωσης είναι ότι ο συνολικός χρόνος παραγωγής είναι περίπου 6 εβδομάδες. Η παραγωγή ενός μοντέλου σπονδυλικής στήλης μπορεί να απαιτήσει περίπου 12 ημέρες και η παραγωγή εξατομικευμένων μοσχευμάτων σπονδυλικής στήλης μπορεί να απαιτήσει περίπου 4 εβδομάδες (Van Dijk M et al, 2001).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά την πρόσφατη ταχεία εξέλιξη και πρόοδο, η τεχνολογία της τρισδιάστατης εκτύπωσης βρίσκεται ακόμα σε φάση εκκίνησης. Παρόλο που διεξάγεται μεγάλη έρευνα παγκοσμίως για να υποστηριχθούν τα πλεονεκτήματα και η βιωσιμότητά της, θα χρειαστούν ακόμα πολλά χρόνια πριν η εκτύπωση 3D έχει ευρεία και σημαντική καθιέρωση στην κλινική πρακτική. Τρισδιάστατα βιομοντέλα πραγματικού μεγέθους κατασκευασμένα από πολυουρεθάνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παροχή κατανόηση των μηχανισμών των σύνθετων παθολογιών της σπονδυλικής στήλης που δεν μπορούν να ληφθούν από τις τρέχουσες μεθόδους απεικόνισης για ασθενείς με σοβαρές πολύπλοκες σπονδυλικές παθολογικές καταστάσεις. Αυτά τα μοντέλα παρέχουν επίσης οπτική και απτική ανατροφοδότηση. Η συνεχής και αναπτυσσόμενη έρευνα στον τομέα της βιοϊατρικής-μηχανικής ιστών και η εφαρμογή της σε συνδυασμό με την παρασκευή προσθέτων έχει δώσει νέες ευκαιρίες για τη θεραπεία της εκφυλιστικής νόσου των μεσοσπονδύλιων δίσκων. Συμπερασματικά, το μέλλον της 3D εκτύπωσης στη χειρουργική επέμβαση στη σπονδυλική στήλη κρίνεται αρκετά ενθαρρυντικό.

Βιβλιογραφία

1. Bagaria V, Chaudhary K, Shah S. Technical note: 3D printing and developing patient optimized rehabilitation tools (PORT): a technological leap. *Int J Neurorehabil* 2015;2:175. <https://doi.org/10.4172/2376-0281.1000175>.
2. Bonda DJ, Manjila S, Selman WR, Dean D. The recent revolution in the design and manufacture of cranial implants: modern advancements and future directions. *Neurosurgery* 2015;77:814-24.
3. Cui X, Breitenkamp K, Finn MG, Lotz M, D'Lima DD. Direct human cartilage repair using three dimensional bioprinting technology. *Tissue Eng Part A* 2012;18:1304-12.
4. Cui X, Dean D, Ruggeri ZM, Boland T. Cell damage evaluation of thermal inkjet printed Chinese hamster ovary cells. *Biotechnol Bioeng* 2010;106:963-9.
5. D'Urso PS, Williamson OD, Thompson RG. Biomodeling as an aid to spinal instrumentation. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:2841-5.
6. Dybuncio M. Woman receives world's first 3D printed jaw. *CBS News* [Internet]. on 2012 Feb 6 [cited 2017 Oct 10]. Available from: <https://www.cbsnews.com/news/woman-gets-worlds-first-3d-printed-jawtransplant/>.
7. Gbureck U, Holzel T, Klammert U, Wurzler K, Muller FA, Barralet JE. Resorbable dicalcium phosphate bone substitutes prepared by 3D powder printing. *Adv Funct Mater* 2007;17:3940-5.
8. Gibbs DM, Vaezi M, Yang S, Oreffo RO. Hope versus hype: what can additive manufacturing realistically offer trauma and orthopedic surgery? *Regen Med* 2014;9:535-49.
9. Gonfiotti A, Jaus MO, Barale D, et al. The first tissue engineered airway transplantation: 5-year follow-up results. *Lancet* 2014;383:238-44.
10. Hoy MB. 3D printing: making things at the library. *Med Ref Serv Q* 2013;32:94-9.
11. Hurson C, Tansey A, O'Donnchadha B, Nicholson P, Rice J, McElwain J. Rapid prototyping in the assessment, classification and preoperative planning of acetabular fractures. *Injury* 2007;38:1158-62.
12. Klein GT, Lu Y, Wang MY. 3D printing and neurosurgery: ready for prime time? *World Neurosurg* 2013;80:233-5.
13. Kurtz SM, Devine JN. PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials* 2007;28:4845-69.
14. LaMarca F, Flanagan CL, Tseng WJ, et al. A new resorbable integrated cervical plate/cage fusion device modified with osteoconductive coating or osteoinductive factors: preliminary results in a pre-clinical Yucatan minipig model [Internet]. Plymouth (MI): Tissue Regeneration Systems [cited 2017 Oct 10]. Available from: http://www.tissuesys.com/trs_media/publications/Link%203.pdf.
15. Leberfinger AN, Ravnic DJ, Dhawan A, Ozbolat IT. Concise review: bioprinting of stem cells for transplantable tissue fabrication. *Stem Cells Transl Med* 2017;6:1940-8.
16. McFarlane H. Success of first personalized, 3D-printed sternum implant procedure in USA. *Spine News International* [Internet]. 2017 Oct 19 [cited 2017 Oct 10]. Available from: <https://spinalnewsinternational.com/3d-printed-sternum-implant-usa/>.
17. Michalski MH, Ross JS. The shape of things to come: 3D printing in medicine. *JAMA* 2014;312:2213-4.
18. Mizutani J, Matsubara T, Fukuoka M, et al. Application of full-scale three-dimensional models in patients with rheumatoid cervical spine. *Eur Spine J* 2008;17:644-9.
19. Moriguchi Y, Mojica-Santiago J, Grunert P, et al. Total disc replacement using tissue-engineered intervertebral discs in the canine cervical spine. *PLoS One* 2017;12:e0185716.

20. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol* 2014;32:773-85.
21. Niikura T, Sugimoto M, Lee SY, et al. Tactile surgical navigation system for complex acetabular fracture surgery. *Orthopedics* 2014;37:237-42.
22. Reeves P. 3D printing industry report: 3D printing and additive manufacturing in the medical and healthcare marketplace. [place unknown]: 3D Printing Industry; 2013.
23. Rengier F, Mehndiratta A, von Tengg-Kobligh H, et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2010;5:335-41.
24. Ringeisen BR, Pirlo RK, Wu PK, Boland T, et al. Cell and organ printing turns 15: diverse research to commercial transitions. *MRS Bull* 2013;38:834-43.
25. Solar P, Ulm C, Lill W, et al. Precision of threedimensional CT-assisted model production in the maxillofacial area. *EurRadiol* 1992;2:473-7.
26. Sun W, Starly B, Nam J, Darling A. Bio-CAD modeling and its applications in computer-aided tissue engineering. *Comput Aided Des* 2005;37:1097-104.
27. Ulbrich CB, Zavaglia CA, Leivas TP, Teixeira F. Medical application of rapid prototyping in orthopedics surgical planning. In: Bartolo PJ, de Lemos A, Tojeira A, et al. Innovative developments in virtual and physical prototyping. Boca Raton (FL): CRC Press; 2011. p.85-7.
28. Van Dijk M, Smit TH, Jiya TU, Wuisman PI. Polyurethane real-size models used in planning complex spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26:1920-6.
29. Wohlers TT. Wohlers report 2008: state of the industry: annual worldwide progress report. Fort Collins (CO): Wohlers Associates; 2008.
30. Woolson ST, Fellingham LL, Dev P, Vassiliadis A. Three dimensional imaging of bone from analysis of computed tomography data. *Orthopedics* 1985;8:1269-73.
31. Xiu P, Jia Z, Lv J, et al. Tailored surface treatment of 3D printed porous Ti6Al4V by microarc oxidation for enhanced osseointegration via optimized bone ingrowth patterns and interlocked bone/implant interface. *ACS Appl Mater Interfaces* 2016;8:17964-75.
32. Xu T, Binder KW, Albanna MZ, et al. Hybrid printing of mechanically and biologically improved constructs for cartilage tissue engineering applications. *Biofabrication* 2013;5:015001.
33. Zein NN, Hanounieh IA, Bishop PD, et al. Three dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:1304-10.
34. Zimmermann G, Moghaddam A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. *Injury* 2011;42Suppl 2:S16-21.
35. Zopf DA, Hollister SJ, Nelson ME, Ohye RG, Green GE. Bioresorbable airway splint created with a threedimensional printer. *N Engl J Med* 2013;368:2043-5.