



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI UDINE

**Corso di Dottorato di Ricerca in Scienze e Tecnologie Cliniche
XXV Ciclo**

TESI DI DOTTORATO

CRANIOPLASTICHE CUSTOM MADE

Relatore

Prof. Carlo Moreschi

Correlatori

Prof. Pier Camillo Parodi

Prof. Massimo Robiony

Dottorando: Dott. Bruno Zanotti

Anno Accademico 2013-2014

Indice

CAPITOLO I		
<input type="checkbox"/> La cranioplastica	pag.	5
CAPITOLO II		
<input type="checkbox"/> Panoramica delle criticità	»	19
CAPITOLO III		
<input type="checkbox"/> Il peso dell'errore "umano" sulla fragilità della protesi	»	25
CAPITOLO IV		
<input type="checkbox"/> L'affinamento della tecnica chirurgica per prevenire le complicanze	»	31
CAPITOLO V		
<input type="checkbox"/> La validazione della tecnica di demolizione-ricostruzione cranica in un unico tempo e l'innovazione del craniofilling	»	43
CAPITOLO VI		
<input type="checkbox"/> La complicanza più temibile per il mantenimento della protesi	»	57
CAPITOLO VII		
<input type="checkbox"/> La rigenerazione ossea e dermica nelle cranioplastiche in idrossiapatite porosa	»	63
CAPITOLO VIII		
<input type="checkbox"/> Le prospettive future	»	75
<input type="checkbox"/> <i>Bibliografia</i>	»	79
<input type="checkbox"/> <i>Riassunto</i>	»	89
<input type="checkbox"/> <i>Pubblicazioni 2010-2013</i>	»	91

CAPITOLO I

La cranioplastica

DI COSA PARLIAMO

La cranioplastica definisce ambivalentemente sia l'oggetto (la protesi) sia l'atto chirurgico che sottende al suo posizionamento nella lacuna cranica.

Già da questo si comprende come occuparsi di cranioplastiche comporti un interessamento indissolubile ed una osmosi continua fra studio dei materiali e del processo di prototipazione nonché della tecnica chirurgica.

Affrontare queste tematiche è come agire su una bambola matrioska. Una iniziale problematica ne sottende un'altra ed un'altra ancora, le cui soluzioni si intrecciano in un connubio fra ricerca di base e reale applicazione clinica.

A COSA SERVE

Il rimodellamento e/o la riparazione mediante opercolo osseo o protesi di una lacuna cranica trova il suo razionale nel correggere una deformità cranica, nel proteggere il tessuto cerebrale e nel ridurre il corteo sintomatologico legato alla cranio-lacunaria (congenita, traumatica o chirurgica)⁽¹¹³⁾.

L'impegno profuso per realizzare la cranioplastica deve sostanzialmente portare ad una restitutio ad integrum al fine di ridare "funzione" (protezione fisica, ricom-

partimentazione dei gradienti pressori fra il dentro ed il fuori, corretta emodinamica vascolare e liquorale, ricollocazione anatomica delle eventuali inserzioni muscolari) ed “estetica” all’estremità cefalica⁽¹¹³⁾. Sebbene la prima sia di vitale importanza per la stessa vita del Paziente in quanto porta a prevenire o far regredire il rilevante corteo sintomatologico che si riscontra nella “*syndrome of trephined*”^(14,45) e nella “*sinking skin flap syndrome*”^(14,108), il fattore estetico non va affatto sottovalutato in quanto può portare al Paziente rilevanti problemi nella vita di relazione che sfociano in veri e propri disagi psichici ben parametrati nella diagnostica neuropsicologica e quindi da considerarsi, a pieno titolo, fra le malattie. Si parla quindi di cranioplastica terapeutica a tutto campo, senza distinzione fra quanto attribuibile al versante funzionale (perseguito da tutti, fin dall’antichità⁽¹⁰⁰⁾) o a quello estetico (che solo dopo l’avvento del custom made ha avuto un vero impulso)⁽¹¹³⁾.

□ MODALITÀ DI INTERVENTO

A seconda del tipo di craniolacunia le procedure che si possono adottare sono almeno tre:

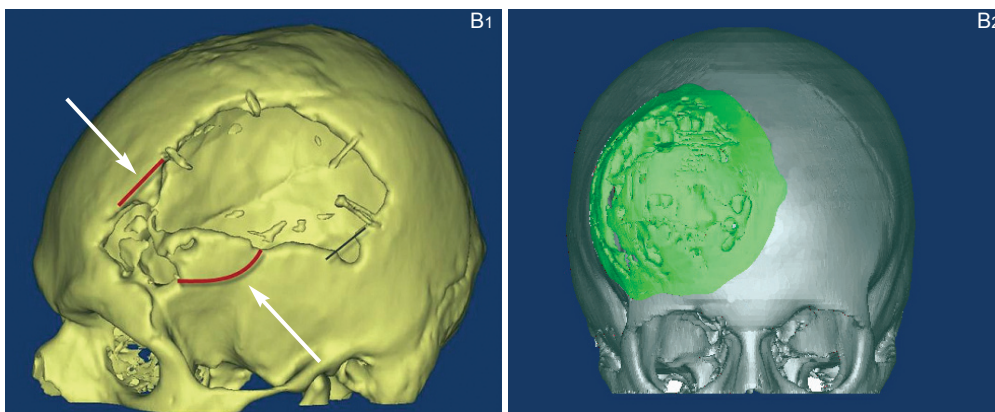
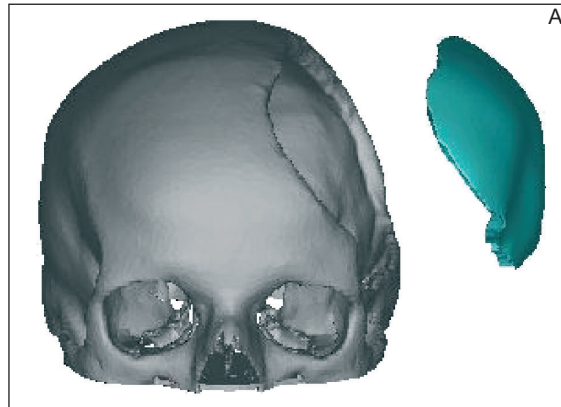
- la *cranioplastica*,
- la *demolizione-ricostruzione cranica in un unico tempo*, ed
- il *craniofilling*.

Nel caso che il difetto osseo, più o meno ampio, sia completo e ben definito, si ricorre all’alloggiamento diretto di una protesi cranica (Figura 1 A). Quando, invece, si deve creare chirurgicamente una craniolacunia per asportare una lesione cranica o si deve rimodellare un cranio patologico o si riscontra una craniolacunia non consona ad un funzionale alloggiamento della cranioplastica si può progettare una demolizione-ricostruzione cranica in un unico tempo chirurgico (cranioplastica custom made preparata precedentemente all’atto chirurgico su un progetto di demolizione cranica allargata che sarà condotta con l’ausilio del neuronavigatore)⁽¹¹⁴⁾ (Figura 1 B).

Nei casi, infine, dove siamo in presenza di un tavolato osseo nel suo insieme assottigliato, con affossamento superficiale, ma tavolato interno integro; oppure con riassorbimento parziale dell’opercolo osseo con conservazione di aree di consolidamento di frammenti ossei con superficie esterna grossolanamente difforme, si può fruire del craniofilling⁽¹²²⁾ (Figura 1 C).

Il craniofilling è un manufatto a spessore variabile la cui curvatura esterna mima quella dell’osso mancante, mentre la superficie interna cerca di adattarsi il più possi-

Figura 1. A. Quando la craniolacunia è completa e ben definita si ricorre alla protesi cranica di osso autologo (se l'opercolo è stato conservato) o ad una cranioplastica sintetica (ove l'opercolo risultasse distrutto o comunque inutilizzabile). B. Si parla di demolizione-ricostruzione cranica in un unico tempo quando si rende necessaria una ridefinizione della craniolacunia (*freccie*) (casi post-traumatici) (B1) o una demolizione cranica ex-novo (casi tumorali) (B2). C. Il craniofilling è una modalità di cranioplastica parziale dove il tavolato osseo può essere più o meno conservato, sebbene assottigliato ed escavato.



bile alle irregolarità o ai difetti del tavolato osseo residuo che può presentare anche lacune dove traspare la dura madre. La protesi può, quindi, essere a contatto diretto in uno o più punti con il rivestimento durale⁽¹²²⁾.

È stato calcolato che, soltanto in Europa, sono più di tre milioni i Pazienti che potrebbero beneficiare di una terapia ricostruttiva ossea cranica. Questo si traduce in un forte impegno clinico ed economico⁽⁵³⁾.

□ IL MATERIALE PROTESICO

Il deficit osseo può essere colmato con osso autologo opportunamente conservato e/o devitalizzato o con protesi in materiale biocompatibile modellate a mano intraoperatoriamente o con manufatti “su misura” mediante tecniche stereolitografiche e di prototipazione d’avanguardia che si basano sui dati TC 3D del cranio del Paziente⁽¹¹³⁾.

L’opercolo osseo deve afferire obbligatoriamente nelle cosiddette “banche dell’osso” (dove esistenti) ed essere crioconservato. La conservazione della calotta cranica asportata in una tasca addominale deve essere abbandonata in quanto, oltre che andare contro i dettami imposti dalla legge, comporta delle morbidità aggiuntive, quali: danno estetico addominale, aumento del rischio di infezione, maggior probabilità di favorire il riassorbimento osseo opercolare e necessità di un nuovo intervento in sede addominale per recuperare la porzione d’osso.

Vale la pena di ricordare che le leggi di riferimento in materia sono abbastanza precise sull’argomento. Il comma 1 dell’articolo 2 del decreto legislativo n. 191 del 6 novembre 2007 così recita: “Il presente decreto si applica alla donazione, all’approvvigionamento, al controllo, alla lavorazione, alla conservazione, allo stoccaggio e alla distribuzione di tessuti e cellule umani destinati ad applicazioni sull’uomo, nonché ai prodotti fabbricati derivati da tessuti e cellule umani destinati ad applicazioni sull’uomo. [...]”.

L’opercolo osseo, essendo un tessuto, rientra a pieno titolo nelle disposizioni di legge. E l’atto della “conservazione” è espressamente menzionato.

L’unico organismo deputato alla conservazione del tessuto osseo è “l’istituto dei tessuti: una banca dei tessuti, come prevista dalla legge 1 aprile 1999, n. 91” (art. 3, D.L. n. 191 del 6 novembre 2007). Ne consegue che ogni altra forma di conservazione, compresa la tasca addominale, è da considerarsi contraria alle disposizioni di legge.

Anche perché la conservazione dei tessuti implica delle rigide procedure di con-

trollo e stoccaggio, come ribadito anche dalla Direttiva 2006/17/CD della Commissione dell'8 febbraio 2006 e pubblicata nella G.U. dell'Unione Europea del 9 febbraio 2006⁽¹¹³⁾.

Ove non fosse disponibile l'opercolo osseo, tenendo altresì presente che, sebbene l'osso sia ritenuto il materiale più osteomimetico tutt'ora a disposizione, di fatto, dal 25 al 50% degli opercoli ossei riposizionati presentano un riassorbimento più o meno completo nel volgere di qualche mese od anno, si può ricorrere alle cranioplastiche sintetiche⁽¹¹³⁾.

Le protesi custom made attualmente vedono spesso protagonisti due materiali: l'idrossiapatite porosa (HA) ed il polimetilmetacrilato (PMMA). Talora viene preso in considerazione anche il polietereeterchetone (PEEK). Ciascuno ha delle peculiarità^(38,75,78).

L'HA è un bioceramico (ossia un ceramico di uso biologico) di sintesi che mostra la stessa formulazione chimica dei microcristalli ossei e di conseguenza ha lo stesso rapporto calcio/fosforo presente nei tessuti ossei (il rapporto Ca/P: 1,67 nella HA e 1,5-2,2 nei tessuti ossei). È sicuramente il materiale più biomimetico, in quanto cerca di mimare la struttura ossea a fronte di una resistenza meccanica primaria bassa. L'HA "porosa" permette la crescita al suo interno del tessuto osteo-fibroso (osteoconduttività) e quindi la saldatura al tessuto osseo circostante.

La sperimentazione dell'HA, quale materiale per le cranioplastiche su misura, nasce dalla ricerca tutta italiana. È la Fin-Ceramica di Faenza, nata come spin-off dell'Istituto di Scienze e Tecnologia dei materiali ceramici del CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche), che ha messo a punto la procedura e che l'ha fatta conoscere non solo in Italia, ma anche esportata in tutta Europa ed ora anche in Sud Africa, nel Medio Oriente ed in Canada⁽¹¹³⁾.

L'HA ceramica è disponibile in due forme: densa e porosa. La prima è interamente sintetica, non ha pori e può essere fabbricata in blocchi o granuli, che sono difficili da modellare e non permettono la crescita del tessuto osseo. La seconda può essere prodotta sinteticamente o può essere ottenuta dagli scheletri di particolari coralli marini, chimicamente convertiti. Il composto poroso ricalca perfettamente, mimando, la componente minerale dell'osso, in particolare il tessuto spongioso dove avviene la rigenerazione delle cellule ossee in caso di frattura^(67,68). Il vantaggio principale dell'HA porosa è la crescita al suo interno del tessuto osteo-fibroso e quindi la saldatura al tessuto osseo circostante in alcune settimane o mesi⁽⁶⁷⁾. Quando la crescita del tessuto osteo-fibroso è completa, l'impianto è costituito per circa il 17% da osso, il 43% da tessuto molle e il 40% da HA⁽⁵⁰⁾. Indubbiamente, quindi, il maggior

grado di biomimetismo spetta agli scaffold ceramici, quali l'HA porosa (70-90% di porosità totale)^(39,90). L'osteoconduttività è direttamente proporzionale alla porosità che può variare in termini di grandezza, di numero dei pori e tipologia di interconnessione (porosità del 60-70% con macropori dell'ordine di 200-500 μm , micropori di 1-10 μm e fori di interconnessione di 50-200 μm)^(39,90). Maggiore è il grado di interconnessione e di porosità e migliore risulta l'osteoconduttività⁽³²⁾.

Oltre all'eccellente legame con l'osso, l'HA provoca scarsa reazione da corpo estraneo e dà, quando custom made, eccellenti risultati estetici, però è estremamente fragile, cioè si rompe senza deformazione plastica. Il carico di snervamento è molto alto e coincide con il carico di rottura; questo perché si tratta di materiale con cristalli a legame covalente o ionico in cui il carattere orientato dei legami rende difficile lo spostamento delle dislocazioni^(68,77).

Il PMMA è una materia plastica, forse più nota con il nome commerciale di Plexiglas, formata da polimeri del metacrilato di metile, estere dell'acido metacrilico. È un materiale conosciuto da moltissimi anni, in quanto fu sviluppato nel 1928 in vari laboratori e immesso sul mercato nel 1933 dall'industria chimica tedesca Röhm. Già nel 1940, dopo vari esperimenti sugli animali che non dimostrarono particolari reazioni avverse, il PMMA veniva usato per le cranioplastiche⁽¹¹³⁾. Ha sicuramente una resistenza primaria elevata, ma pur essendo biocompatibile, non si può certo dire che induca biointerazione, biointegrazione e biostimolazione. Il PMMA, rispetto all'HA, ha una resistenza alla compressione ed alla flessione circa dieci volte maggiore (100 MPa contro 7-13 dell'HA e 35 MPa contro 2,5-3,5 della HA, rispettivamente) ed una elasticità quasi doppia (16 GPa contro 9-10 della HA)⁽⁶⁸⁾. Il PMMA è più simile all'osso corticale (porosità 5-10%, resistenza a compressione 131-205 MPa, resistenza a flessione 49-148 MPa ed elasticità 11-17 GPa), mentre l'HA assomiglia molto di più all'osso spongioso (porosità 50-80%, resistenza a compressione 1,6 MPa, resistenza alla flessione quasi nulla ed elasticità 9-32 GPa) (Tabella 1)⁽⁶⁸⁾. Da qui l'oscillante dibattito dei neurochirurghi se privilegiare la resistenza immediata (PMMA) rispetto all'ecologicità del materiale (HA)⁽¹¹³⁾.

Il PEEK è un polimero organico termoplastico semicristallino con eccellenti proprietà di resistenza meccanica e chimica la cui commercializzazione in ambito biomedico è iniziata alla fine degli anni '90.

Certo è che l'uso dei materiali quali il PMMA ed il PEEK, sebbene presentino una resistenza primaria sicuramente maggiore dell'HA, non garantiscono in assoluto che, a seguito di un trauma rilevante, non si producano non solo frantumazioni della protesi, ma anche sottostanti danni parenchimali⁽⁵⁶⁾. È, comunque, buona norma opta-

Materiale	Porosità (vol. %)	Resistenza a compressione (MPa)	Resistenza a flessione (MPa)	Elasticità (GPa)
Osso Spongioso	50-80	1,6	quasi nulla	9-32
Osso Corticale	5-10	131-205	49-148	11 -17
HA porosa	55-65	7-13	2.5-3.5	9-10
PMMA	5	100	35	16

Tabella 1. Comparazione tra le caratteristiche biomeccaniche dell'drossiapatite porosa e del polimetilmetacrilato (in rapporto all'osso spongioso e all'osso corticale).

re per le cranioplastiche custom made in PMMA o PEEK in situazioni particolari, quali, Pazienti epilettici con crisi di caduta, Pazienti con turbe psichiche gravi soprattutto se istituzionalizzati o violenti, malati con spettanza di vita breve^(117,123,124). In quest'ultimo caso l'uso della più costosa HA non trova molta giustificazione in quanto il Paziente verrebbe a morte prima che il processo osteomimetico giunga a compimento, quindi il vantaggio ecologico dell'uso dell'HA verrebbe meno⁽¹¹³⁾.

Non trova invece giustificazione optare per le cranioplastiche con paste modellabili a mano o le custom made meno costose (PMMA e PEEK) per i Pazienti in stato vegetativo adducendo che, visto il grave stato clinico, una riduzione dei costi per le protesi si impone. Infatti, se consideriamo che, prima di definire, nel caso post-traumatico, che uno stato vegetativo è persistente deve trascorrere almeno un anno dall'evento acuto (almeno tre mesi nei casi dovuti a danno metabolico) mentre la cranioplastica, in via generale, si dovrebbe impiantare il prima possibile, nell'ordine di mesi, non pare giustificato privare queste Persone della tecnologia migliore (custom made) e del materiale più osteomimetico (HA) al fine di non compromettere in alcun modo un recupero, sempre possibile e non solo auspicabile. Chi è in stato vegetativo non dovrebbe essere penalizzato due volte, dalla vita, che lo ha portato in quello stato, e dalla comunità che, nell'ottica del risparmio, lo relega a non poter fruire della prestazione sanitaria migliore attualmente disponibile⁽¹¹³⁾.

□ **PROTESI CUSTOM MADE**

Optare fin da subito per una protesi su misura, sebbene presenti ancora costi elevati, rappresenta una decisione in favore del Paziente⁽¹¹³⁾.

Tranne casi eccezionali, quindi, la protesi cranica dovrebbe sempre essere realizzata con modalità custom made. Questo perché compito del moderno chirurgo non è solo “curare” e, possibilmente, “guarire”, ma impegnarsi per una restitutio ad integrum che sia il più possibile vicina al risultato estetico ottimale ed al mantenimento della funzione⁽¹¹⁴⁾.

Non va però dimenticato che la realizzazione di una cranioplastica non ha solo dei razionali clinici, ma presenta anche dei riflessi medico-legali, con possibili risvolti penalistici o di responsabilità professionale, in riferimento al diritto del Paziente di avere la protesi più idonea per quel contesto. Se una protesi è ritenuta qualitativamente migliore e permette di ridurre i rischi per il Paziente, essa deve rientrare nelle possibilità di scelta per il Paziente in quanto la tutela della salute è un bene inalienabile e non soggetto a mercanteggiamento^(43,64).

Nel caso specifico, durante il consenso informato, il Paziente non deve essere edotto solo dell'eventuale atto chirurgico demolitivo (tipo di lesione, tecnica chirurgica, possibili alternative terapeutiche non chirurgiche, complicanze, ecc.), relegando ad un solo cenno il tempo ricostruttivo, ma devono essere chiaramente esposte quali cranioplastiche sono fruibili in quella struttura (a “mano libera”, custom made, ecc.), con quali materiali e con estensiva descrizione dei relativi benefici, svantaggi (fragilità, inestetismi, ecc.) e rischi (infezioni, riassorbimenti, decubiti, rigetto, ecc.)⁽⁴³⁾.

Ricordiamo, infine, che una delle criticità del custom made è sì l'elevato costo di produzione che però, almeno in parte, potrebbe essere abbattuto accorciando la filiera nella realizzazione del manufatto.

□ LE FASI DEL PROCESSO PRODUTTIVO

□ FASE 1: ACQUISIZIONE DEI DATI (NEUROIMAGING)

Per dare l'avvio al processo di realizzazione di una cranioplastica custom made è necessario acquisire i dati del cranio del Paziente in formato DICOM (*Digital Imaging and COmmunications in Medicine*). Pertanto, viene eseguita una TC a strato sottile del cranio, il cui volume di acquisizione deve coprire l'intera area lesionale e parte del cranio intatto (almeno 1-2 cm sopra e sotto l'alterazione ossea^(51,52)). Se la lesione coinvolge la regione orbitaria, il volume di acquisizione deve comprendere anche lo splancocranio, per consentire l'allestimento di una protesi adeguata alla particolare conformazione anatomica della regione.

I dati DICOM vengono inviati al laboratorio di produzione della cranioplastica su misura tramite supporto informatico (CD) o attraverso un portale dedicato (web 2).

Sempre in fase preliminare, in tutti i casi di cranioplastica, ma è imperativo in quelli di demolizione-ricostruzione cranica in un unico tempo⁽⁵¹⁾, viene acquisita una sequenza RM con mezzo di contrasto per la neuronavigazione chirurgica su imaging RM. La documentazione neuroradiologica viene quindi inviata al neurochirurgo, via intranet, per realizzare, al neuronavigatore, la fusione delle immagini RM con quelle del modello 3D del cranio del Paziente per la simulazione dell'intervento e per l'assistenza tramite neuroimmagini durante l'atto chirurgico.

□ FASE 2: REALIZZAZIONE DEL MODELLO TRIDIMENSIONALE DEL CRANIO E PROTESI (FISICO O VIRTUALE)

In fabbrica, il laboratorio di produzione crea, dai dati DICOM inviati, con processi CAD (*Computer Aided Design*) e CAM (*Computer Aided Manufacture*), il prototipo virtuale della protesi specifica per quella craniolacunia, tenendo conto della curvatura e dello spessore necessari per quel tipo di cranio⁽⁵²⁾. La proposta progettuale viene postata sul web e può essere visualizzata in remoto dal chirurgo che può eventualmente intervenire fattivamente sulla stessa con correttivi o proposte. Sempre meno e solo in casi particolari, il laboratorio realizza poi la ricostruzione tridimensionale (3D, sterolitografia) del modello del cranio del Paziente in resina in scala 1:1 con l'inserimento della proposta di protesi, che deve essere sottoposta alla verifica e validazione da parte del chirurgo⁽⁵²⁾.

□ FASE 3: VALIDAZIONE DELLA PROTESI

In tale fase il chirurgo non deve limitarsi a validare la protesi (curvatura, forma, spessore, ecc.) ma anche valutare se i fori per le sospensioni durali e di fissaggio proposti sono collocati in modo giusto (può essere utile eliminare quelli in sede frontale o risultare inutili quelli nello sfondato temporale, ecc.) ed in numero sufficiente. Deve altresì tener conto se sono necessarie delle correzioni volumetriche per compensare, ad esempio, le ipotrofie muscolari.

La validazione può essere compiuta sul modello fisico o sulla piattaforma web⁽¹¹⁶⁾. In quest'ultimo caso il chirurgo interagisce direttamente con il laboratorio di prototipazione. Infatti, per eliminare alcuni passaggi dispendiosi in termini di tempo e di costi, attualmente sono in uso portali web 2 dove il chirurgo visualizza e valuta

il prototipo senza bisogno di spostare fisicamente il modello, ma tutto in forma virtuale⁽¹¹⁶⁾.

I vantaggi del web 2 sono innegabili: i chirurghi possono accedere al portale da qualsiasi ubicazione fornita di collegamento internet, scaricare direttamente i dati DICOM, interagire senza intermediazioni con i tecnici sfruttando la tecnologia di modellazione 3D e fornire così un feedback più preciso ed accurato sulla progettazione dei prototipi. Si è calcolato che, con questo processo, gli impianti possono essere prodotti impiegando il 30% in meno di tempo e riducendo di circa il 20% l'impegno lavorativo sia del chirurgo sia del personale tecnico^(52,116). L'utilizzo del web porta ad un risparmio di tempo e di forza lavoro, quindi di costi. Riducendo i tempi si va anche verso una maggior attenzione al Paziente ed alle sue esigenze⁽¹¹³⁾.

Inoltre, durante la validazione della protesi via web, possiamo avere altri vantaggi quali una migliore visualizzazione della simmetria protesica (grazie alla possibilità di infinite sezioni virtuali ed alla multiplanarità) che, alle volte, si può perdere nella visione puramente olistica del modello 3D fisico⁽¹¹³⁾. Sono presenti anche dei limiti legati alla non attuale implementazione delle immagini RM con quelle del modello 3D proposto, ma sicuramente saranno superati col tempo.

Sebbene da sempre l'uso delle neuroimmagini copra tutto l'arco della realizzazione e messa a dimora di una cranioplastica (dall'iniziale acquisizione dei dati TC cranici del Paziente, alla realizzazione della protesi, alla successiva neuronavigazione), con l'arrivo della gestione web 2 si elimina anche quella piccola finestra di attività che vedeva il chirurgo, come un moderno Amleto, armeggiare con il modello 3D del cranio in resina⁽¹¹³⁾.

Nei casi dove però il modello 3D in resina del cranio è, comunque, ritenuto essenziale, in Centri particolarmente vocati alla chirurgia delle cranioplastiche si può anche ipotizzare l'utilizzo di stampanti 3D (*3D printing process*) che restituiscono direttamente al chirurgo la riproduzione del cranio del Paziente.

□ FASE 4: PRODUZIONE ED INVIO DELL'IMPIANTO STERILIZZATO

A questo punto un blocco di idrossiapatite porosa viene lavorato fino ad ottenere una sagoma uguale al modello approvato. Il dispositivo viene avviato alla sterilizzazione ed è pronto per l'impianto chirurgico.

Il chirurgo riceve 2 protesi, una di backup, pronta per l'uso in caso di danneggiamento della prima.

□ **IL CAMPO DI INTERESSE:
PROBLEMATICHE DI PROGETTAZIONE, INSTALLAZIONE
E MANTENIMENTO DELLE CRANIOPLASTICHE**

Lo studio delle problematiche pratiche inerenti l'utilizzo delle cranioplastiche custom made in HA è stato il nostro campo di interesse ed è risultato fondamentale per capire ed implementare le misure da adottare per ottimizzare sempre di più la chiusura di una craniolacunia.

PANORAMICA DELLE CRITICITÀ (*capitolo 2*). L'analisi della casistica mondiale di quasi 3.000 protesi custom made in HA (*CustomBone Service Fin-Ceramica, Faenza*) ha permesso di avere una panoramica realistica sulle eventuali criticità che si incontrano nella realizzazione e posa a dimora delle cranioplastiche^(84,126). Infatti, le esperienze personali, per quanto importanti siano, hanno almeno due grossi limiti: solitamente la casistica è poco numerosa e l'operatore è unico. Sebbene apparentemente quest'ultima evenienza uniformi maggiormente il campione, di fatto l'operatore, oltre a portare i suoi pregi, riverbera spesso anche i suoi difetti di progettazione o procedurali.

IL PESO DELL'ERRORE "UMANO" SULLA FRAGILITÀ DELLA PROTESI (*capitolo 3*). Tanti sono gli accorgimenti da osservare nella progettazione e realizzazione di una protesi cranica perché, fra l'altro, bisogna trovare una mediazione fra necessità cliniche e fisica dei materiali. Uno fra tutti è che, nel caso di protesi in HA, il nostro manufatto non sia reso ancora più fragile dalla errata progettazione e/o collocazione da parte del chirurgo. Al fine di poter studiare il comportamento dell'operatore, abbiamo realizzato un modello virtuale di protesi custom made in HA e l'abbiamo sottoposto a molteplici variabili di impianto tramite una simulazione al computer.

L'AFFINAMENTO DELLA TECNICA CHIRURGICA PER PREVENIRE LE COMPLICANZE (*capitolo 4*). Dall'esperienza pratica abbiamo tratto alcuni accorgimenti chirurgici utili che consentono di migliorare l'ancoraggio della protesi, danneggiare il meno possibile il muscolo temporale e minimizzare la cicatrice visibile. Senza pretese di inventare nulla, siamo stati pionieri nello sperimentare e poi diffondere le nostre esperienze sulle "cranioplastiche", come ad esempio la tecnica "puzzle" lungo i perimetri craniectomici, in quanto scongiura le dislocazioni protesiche poiché la cranioplastica sarà incastonata senza nessuna possibilità di traslazione, nonché l'accorgimento ad "S italiana", vale a dire la giustapposizione non lineare nel caso di grandi superfici craniectomiche che richiedono l'uso di due protesi⁽¹¹³⁾. Abbiamo importato dalla chirurgia plastica e diffuso in ambito neurochirurgico le incisioni cutanee a zig-zag (da noi indicate "incisioni alla Simpson", dalla famosa sitcom americana).

LA VALIDAZIONE DELLA TECNICA DI DEMOLIZIONE-RICOSTRUZIONE CRANICA IN UN UNICO TEMPO E L'INNOVAZIONE DEL CRANIOFILLING (*capitolo 5*). Anche qui siamo stati fra i primi ad effettuare e, vistone gli indubbi vantaggi, a promuovere la tecnica di demolizione-ricostruzione cranica con cranioplastiche custom made in un unico tempo e con l'utilizzo del neuronavigatore. Ma ancora più promettente è stata l'intuizione di valorizzare le demolizioni craniche per creare l'alloggiamento per la cranioplastica custom made usando direttamente il drill come probe del neuronavigatore⁽¹¹⁴⁾. Tecnica ormai in uso in molte neurochirurgie, anche oltre i confini nazionali. Di recente, inoltre, su richiesta ad una nostra espressa esigenza, la ditta produttrice ha iniziato ad interessarsi alla produzione del craniofilling. Si tratta di una particolare lamina di cranioplastica che viene posizionata sopra residui di teca cranica, danneggiata o riassorbita solo in parte e che quindi non darebbe giustificazione ad una demolizione più estesa per collocare la cranioplastica (processo di demolizione-ricostruzione con protesi custom made in un unico tempo). Dalla nostra personale esperienza abbiamo però visto che per questo tipo di trattamento, i manufatti di riferimento dovrebbero essere preferenzialmente in PMMA o PEEK in quanto quelli in HA, sebbene ecologicamente migliori, non permettono di sfumare sui margini con spessori inferiori ai 3-5 mm (a causa della fragilità intrinseca del materiale). L'uso dell'HA potrà essere rivalorizzato nel craniofilling appena saranno in produzione scaffold ossei a gradiente di porosità^(81,113). In questo caso saranno sicuramente permessi spessori marginali consoni per un craniofilling.

LA COMPLICANZA PIÙ TEMIBILE PER IL MANTENIMENTO DELLA PROTESI (*capitolo 6*). La complicanza più grave dopo cranioplastica è l'infezione. Quando l'infezione interessa un impianto, lo standard di cura è rimuovere subito la protesi e instaurare un trattamento antibiotico adeguato. Predomina la convinzione che senza la rimozione dell'impianto, la risoluzione dell'infezione è improbabile. La rimozione della copertura del difetto cranico comporta però la perdita dei vantaggi protettivi ed estetici, nonché la necessità, dopo un periodo più o meno lungo, di una nuova protesi. In base alla nostra esperienza, in presenza di specifici elementi, l'impianto può però essere salvato⁽¹¹⁵⁾.

LA RIGENERAZIONE OSSEA E DERMICA NELLE CRANIOPLASTICHE IN IDROSSIAPATITE POROSA (*capitolo 7*). Il materiale per le cranioplastiche che più risponde ai requisiti di biomimetismo è l'HA, che però presenta una iniziale relativa fragilità. Per cercare di superare questo limite ed accelerare la resistenza dell'HA favorendo l'osteoiduzione, abbiamo utilizzato le potenzialità date dal gel piastrinico sfruttando l'azione dei fattori di crescita in esso contenuti. Inoltre, nei casi di alterato trofismo cutaneo sovra-

stante la protesi è stata apposta una matrice dermica fra cranioplastica e tessuti molli, per aumentare il ruolo protettivo dei tessuti sottocutanei e promuovere la neovascolarizzazione locale. Il miglioramento dell'irrorazione sanguigna locale, non solo favorisce la restitutio ad integrum dermica, ma aiuta l'invasione della matrice organica dell'osso nelle porosità della cranioplastica in idrossiapatite favorendo l'osteomimesi. Sono i primo abbozzi per passare sempre più da una chirurgia ricostruttiva ad una medicina rigenerativa.

LE PROSPETTIVE FUTURE (*capitolo 8*). Per tornare alla matrioska iniziale, siamo però convinti che abbiamo solo scoperchiato la “madre”, ma siamo ancora ben lontani dal raggiungere la bambolina centrale, il “seme”, anche se abbiamo qualche avvisaglia sulla strada da seguire. Già adesso sappiamo che l'HA ha la possibilità di essere lavorata, nello stesso pezzo, con due modalità diverse: superficialmente in modo compatto (simulando sempre più la corticale ossea) ed in profondità mantenendo le caratteristiche di porosità essenziali per l'osteomimesi⁽⁸¹⁾. Questo permette di mimare sempre più le caratteristiche morfologico-strutturali e biomeccaniche dell'osso naturale portando a ridurre, di non poco, il limite dell'HA che presenta una fragilità iniziale non indifferente⁽¹¹³⁾. Non solo, la stimolazione alla induzione ossea, più che con i fattori di crescita biologici (il cui uso routinario si scontra con i dettami legislativi molto restrittivi), può trovare nuovo impulso grazie alla carica magnetica della protesi stessa⁽⁹¹⁾. Potenziandone, fra l'altro, l'angiogenesi. La formazione di una nuova rete di vascolarizzazione, come sappiamo, è un fattore indispensabile per ottenere una efficace rigenerazione tissutale. Vi è evidenza che le proprietà e caratteristiche del tessuto osseo rigeneratosi risultano essere pressoché identiche a quelle dell'osso originario nel caso in cui le cellule mesenchimali siano state sottoposte, prima, durante e dopo il processo di differenziazione, a campi magnetici, secondo modalità e tempi ben precisi⁽¹⁰⁹⁾.

CAPITOLO II

Panoramica delle criticità

INTRODUZIONE

L'impianto di qualsiasi dispositivo protesico può essere fonte di fallimenti e complicanze intra- e post-operatorie. La valutazione di quali siano gli errori o le complicanze che si possono incontrare nella realizzazione e nell'impianto delle cranioplastiche in HA è importante, non solo per cercare di individuare le possibili cause (correlate o no con il manufatto stesso), ma anche per trovare i possibili rimedi⁽¹²⁶⁾.

MATERIALI E METODI

Sono state analizzate le segnalazioni post-marketing riguardanti i Pazienti trattati, in tutto il mondo, nel periodo novembre 1997 - aprile 2013, con protesi in HA custom made (2.900 protesi in 2.697 Pazienti) (*CustomBone Service Fin-Ceramica, Faenza*) per rilevare quali fossero i fallimenti o le complicanze. Nel post-trattamento chirurgico il follow up ha però riguardato 2.887 impianti in 2.684 Pazienti. La discrepanza fra numero di protesi e Pazienti è dovuta al fatto che alcuni Pazienti hanno avuto l'impianto di 2 protesi contemporaneamente, ciò dovuto alla bilateralità della craniolacunia o alla ampiezza della stessa che non permetteva la realizzazione di un solo manufatto.

Tale analisi è stata possibile grazie ad un accordo fra le parti nel contesto della ricerca universitaria. Nell'ambito dello studio nessun dato sensibile è stato raccolto, ma solo le segnalazioni degli eventi avversi così come previsto dalla normativa di sorveglianza dei dispositivi biomedicali attualmente in vigore (MEDDEV-2)⁽⁴⁷⁾.

□ RISULTATI

Gli insuccessi dell'impianto di cranioplastica possono essere distinti in:

- pre-impianto
- intra- peri-operatori
- post-impianto.

■ **SEGNALAZIONI PRE-IMPIANTO.** Le segnalazioni per eventi avversi avvenuti prima dell'impianto sono state 20 (0,35% su 5.800 protesi, in quanto ogni manufatto, 2.900 pezzi, ha il suo omologo).

Hanno riguardato, prevalentemente, la non perfetta conformità rispetto al prototipo (12 casi, 0,21%) e la disomogeneità o irregolarità del materiale, 4 casi (0,07%). Tutte le 12 protesi risultate lievemente sottostimate rispetto alla craniolacunia sono state però impiantate ricorrendo a dei riempitivi sui margini. Questi eventi, verificatisi in un preciso e circoscritto arco temporale, hanno prodotto una rivalutazione della procedura di controllo di qualità.

■ **SEGNALAZIONI INTRA- E PERI-OPERATORIE.** Gli errori od i fallimenti rilevati nella fase chirurgica sono stati complessivamente 64. Fra questi prevalevano:

- rottura del dispositivo durante l'atto chirurgico: 48 protesi (1,66% su 2.900 procedure chirurgiche) (in 2 casi si è rotta anche quella di backup);
- forma e dimensione errate: 6 casi (0,21%). Le protesi risultavano di dimensioni inferiori alla craniolacunia, ma conformi al prototipo validato.

Si aggiungevano altri errori o fallimenti imputabili ad errata validazione e progettazione del chirurgo (4 casi, 0,14%) o del laboratorio tecnico (3 casi, 0,10%). In 3 casi (0,10%) sono sopraggiunte complicazioni al Paziente che hanno inficiato il trattamento chirurgico.

Nel caso di fratture in 43 casi si è utilizzato il manufatto di backup. Nei rimanenti casi si sono fatte altre scelte verso materiali diversi.

In definitiva, su 2.900 procedure chirurgiche, 2.829 si sono concluse positivamente: 2.836 (97,8%) senza complicanze intra-operatorie e 51 con complicanze (1,8%), che però sono state risolte. I fallimenti irreparabili sono stati 13 (0,4%).

■ **SEGNALAZIONI POST-IMPIANTO** Questi dati riguardano il follow up di 2.887 impianti in 2.684 Pazienti. La maggior parte degli impianti sono avvenuti in Europa (2.837) ed i restanti in Medio Oriente, Africa, Canada, America Centrale, Sud America ed Oceania.

Gli eventi clinici rilevanti segnalati nel post-impianto sono stati 102 (3,53% su 2.887 protesi).

Prevalgono le infezioni: 51 casi (1,77%). 32 (62,8%) nei primi 6 mesi, 16 (31,4%) oltre l'anno e solo 3 (5,8%) nel semestre intermedio. Nella maggioranza dei casi (28), dopo bonifica del sito chirurgico, si è impiantata la protesi di backup. In 1 caso la si è impiantata senza attesa. In 13 casi si sono scelte altre soluzioni, mentre 4 erano in attesa dell'intervento per posizionare la protesi di backup. In 5 casi però la cranioplastica in HA è stata lasciata in situ e si è instaurato un trattamento farmacologico su indicazione dell'antibiogramma.

Seguono le rotture, 36 casi (1,25%), alcune imputabili sicuramente a traumi accidentali, ma altre no.

Un terzo dei casi (12) hanno chiesto la sostituzione del manufatto con la protesi di backup, ma un altro terzo (12, sono state lasciate in situ e fra queste 6 hanno già mostrato evidenti segni di autoriparazione. In 8 casi il chirurgo ha preferito sostituire la cranioplastica con manufatto di altro materiale, mentre 1 era ancora in attesa della programmazione chirurgica. In due casi però il Paziente risultava deceduto anche se l'asportazione della protesi era avvenuta con successo.

Le mobilizzazioni del manufatto erano invece 5 (0,17%), mentre le dislocazioni 6 (0,20%). In 4 casi (0,14%) gli eventi sono recidivati. Tutti questi eventi, tranne 1, hanno comportato una nuova procedura chirurgica per riposizionamento del manufatto o sostituzione con la copia di backup.

Fistole, raccolte fluide extracraniche e/o extradurali, soffiusioni ematiche sottodurali, ischemie/necrosi/decubiti cutanei, mancate osteomimesi hanno comportato segnalazioni sporadiche o non verificabili sull'intero campione.

I due risultati più rilevanti, rotture ed infezioni della protesi, sono stati valutati in dettaglio.

I casi di infezione sono stati analizzati e correlati in base alla "sede di impianto" (Tabella 1) ed al "tempo trascorso fra cranioplastica ed insorgenza infettiva" (Tabella 2). Inoltre, si è visto che sono più frequenti nei Pazienti traumatizzati.

Per quanto concerne i casi di fratture della protesi post-impianto sono stati confrontati con l'ampiezza della craniolacunia, ma non è stata rilevata alcuna correlazione.

Sede del difetto	51 Infezioni	
Fronto-parieto-temporale	25	49%
Frontale	13	25,5%
Fronto-Parietale	7	13,8%
Fronto-Temporale	4	7,8%
Parietale	2	3,9%
Temporale	-	-

Tabella 1. Infezioni: sede di impianto della protesi cranica.

	< 6 mesi		6 mesi - 1 anno		> 1 anno	
Infezioni (51)	32	62,8%	3	5,8%	16	31,4%

Tabella 2. Infezioni: tempo trascorso fra impianto della protesi cranica e rilievo dell'infezione.

□ DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nella serie di Pazienti analizzata l'incidenza d'*infezione* del materiale è stata dell'1,77% dei casi, dato sovrapponibile all'incidenza di infezioni con l'utilizzo di altri materiali quali il titanio pari all'1,18% (0,7-4,5%)^(37,54) e leggermente migliore rispetto all'utilizzo di protesi in PMMA che si aggira attorno al 5,48% (3,3-9,1%)^(1,23,58). Il 70% delle infezioni è avvenuto nel primo anno dal posizionamento del dispositivo, a conferma che i rischi di infezione negli interventi di impianto protesico sono principalmente nel primo periodo dopo l'intervento. Ma va sottolineato che cranioplastiche inserite nel seno frontale o nella mastoide possono portare, oltre che a fistole aeree, a secondarie infezioni acute che possono avvenire in qualsiasi momento della vita del Paziente, anche a distanza di molti anni⁽¹⁰⁴⁾. Le infezioni sono state più frequenti in Pazienti traumatizzati, un dato scontato, in quanto essi rappresentano, di fatto, la popolazione maggiore per l'indicazione *CustomBone*. Da sottolineare, invece, che esse si sono presentate soprattutto laddove le cranioplastiche erano molto ampie (fronto-parieto-temporali) o legate ai seni para-nasali (frontali/bifrontali). Ciò si può spiegare per due distinti motivi:

- 1) molto spesso nei casi di grandi dimensione la mancanza di una adeguata copertura cutanea, determinata dall'atrofia tissutale correlata sia all'approccio chirurgico (sezione di grossi vasi arteriosi al momento dell'incisione) sia al tempo intercor-

- so tra la craniotomia e la ricostruzione, è causa di lesioni/ulcere cutanee attraverso le quali gli agenti patogeni infiltrano negativamente la protesi;
- 2) nei casi invece che vedono la protesi oggetto di ricostruzione frontale o bifrontale, la non corretta occlusione dei seni rappresenta una via di contatto con l'esterno e quindi una concausa dell'insorgenza dell'infezione. In più bisogna considerare che le precarie condizioni cliniche e neurologiche dei Pazienti traumatizzati limitano molto spesso le risposte immunitarie.

Tuttavia, laddove si è utilizzato il backup (“muletto”) in sostituzione della protesi espantata il risultato è stato positivo probabilmente anche perché i Pazienti sono stati adeguatamente trattati con antibiotici e sono stati rispettati i tempi di attesa e riprogrammazione della cranioplastica. Nei casi di infezione nella quasi totalità dei casi è consigliata l'asportazione del manufatto e la bonifica della ferita⁽¹¹⁰⁾. La protesi va quindi rimossa per evitare il rischio di propagazione intradurale con grave rischio per il Paziente e inutile prolungata ospedalizzazione⁽¹⁰⁴⁾. Ma tale procedura dovrebbe essere valutata caso per caso in quanto, alle volte, è possibile un trattamento conservativo salvando il manufatto⁽¹¹⁵⁾.

Per quanto riguarda i 36 casi di *frattura tardiva* della protesi si è visto che non c'è correlazione con l'ampiezza della craniolacunica. Evidentemente il problema è da cercarsi altrove: nella gravità del trauma che avrebbe fratturato anche l'osso o nella non sufficiente corretta progettazione o posizionamento/fissazione della protesi. Va tenuto presente che l'incidenza di trauma cranico nella popolazione dei Pazienti sottoposti a cranioplastica sembra essere maggiore rispetto alla popolazione “normale” (2,5 su 1.000): essa è probabilmente legata agli esiti clinici e neurologici della patologia primaria. Da sottolineare che le fratture post-traumatiche tardive della protesi presentano un'incidenza (12,5 su 1.000) superiore a quello della popolazione normale.

Per quanto concerne le fratture precoci (intraoperatorie) va sottolineato che se si rompe una sola protesi può porsi il dubbio se vi sia stato un errore di progettazione/realizzazione con difetto strutturale, ma se le protesi che si rompono sono sia quella primaria sia quella di backup è più verosimile si tratti di un errore chirurgico in quanto è ben difficile che, lavorando su due blocchi diversi di HA, tutte e due le protesi presentino lo stesso difetto strutturale.

Anche la dislocazione/mobilizzazione della protesi trova il possibile evento determinante nella errata progettazione e validazione.

Nella fase progettuale e di validazione, le figure coinvolte (tecnico di produzione e chirurgo) dovrebbero prestare particolare attenzione su possibili steps critici: verifica dell'adeguato spessore della protesi, uniformità della distribuzione

“vuoto/pieno” del manufatto (micro- macropori e canali di interconnessione), verifica che il perimetro protesico interessi tutto il bordo osseo che è da interpretare come il “cordolo” sul quale poggerà e scaricherà le forze la protesi stessa. La protesi quindi, oltre ad una curvatura adeguata al contesto, deve seguire esattamente i bordi della cranuolacunia senza soluzioni di continuo. Se ciò non avviene, per le leggi dell’ingegneria, si creano delle aree di minore resistenza, oltre che di mancata osteointegrazione. In senso generale, si può sostenere che, la maggior parte degli eventi avversi è imputabile al “fattore umano” sia del progettista sia del chirurgo. È quasi sempre l’errata progettazione o la non idonea preparazione preoperatoria e la tecnica chirurgica non corretta che portano alla quasi totalità dei fallimenti di impianti di cranioplastica custom made in HA. Sebbene la chirurgia per le cranioplastiche custom made sia ritenuta “facile”, è accompagnata da numerose insidie e potenziali fallimenti che possono pregiudicare, anche irreparabilmente, l’intento “curativo” che le è proprio. Per questo è auspicabile un continuo scambio di informazioni fra i vari chirurghi e fra questi ed i tecnici della produzione.

La cranioplastica, essendo una chirurgia di superficie, è di una semplicità quasi disarmante, ma piena d’insidie. Se ben condotta, porta a risultati più che soddisfacenti, sia per il Paziente sia per il chirurgo. Sbagliarla o renderla non perfetta è quindi molto di più che un semplice incidente di percorso.

CAPITOLO III

Il peso dell'errore "umano" sulla fragilità della protesi

INTRODUZIONE

Le azioni umane, spesso sottovalutate, possono produrre degli effetti negativi sul risultato che si vuole ottenere. Alcuni fallimenti nelle cranioplastiche in HA, imputabili alla sua fragilità primaria, possono essere riferiti più all'azione del chirurgo che al materiale stesso.

È nostra intenzione dimostrare, con un modello virtuale, che la cranioplastica in HA, sebbene sia realmente meno resistente del PMMA, può venire ulteriormente indebolita da un'errata progettazione/validazione e/o da una non ottimale collocazione in fase di intervento chirurgico.

MATERIALI E METODI

Per comprendere le forze fisiche che si mettono in campo nelle protesi craniche in idrossiapatite porosa, una volta collocate nella craniolacunia, è stato realizzato un modello fisico virtuale.

La simulazione è stata ottenuta attraverso il software "COMSOL Multiphysics® 3.5" calcolando le mappe degli sforzi di von Mises.

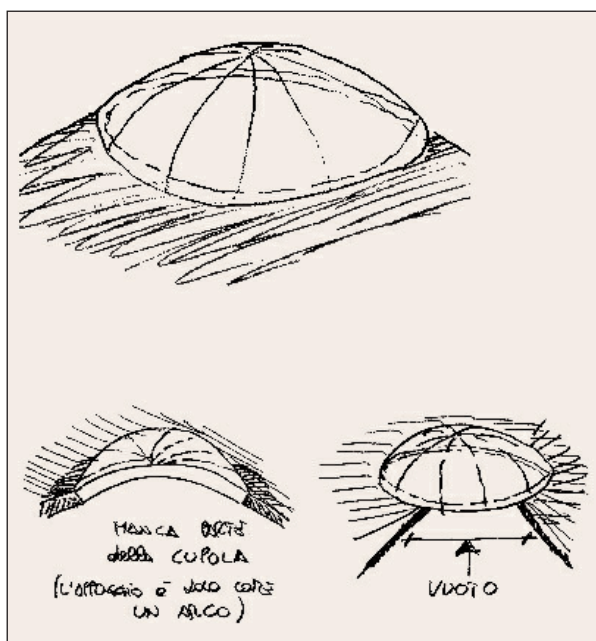


Figura 1. Schizzo originale della progettazione della cranioplastica sperimentale. Porzione di calotta sferica cava (diametro 14 cm, altezza 4 cm e spessore 0,6 cm) utilizzata come riferimento per la simulazione al computer.

Le mappe degli sforzi di von Mises rappresentano uno strumento di facile individuazione delle zone maggiormente sollecitate e quindi danneggiabili. Per eseguire i calcoli sono state formulate delle ipotesi semplificative del modello reale quali il considerare il materiale incompressibile, isotropo, duttile (con modulo di Young - elasticità adeguato ai materiali ceramici).

Se una forza (F) viene applicata ad una superficie (S), il carico (P) a cui è sottoposta è: $P = F/S$.

Ciò implica che se sottoponiamo la superficie esterna della protesi ad una sollecitazione, questa si dovrà scaricare sulla superficie di contatto con il tessuto osseo e tanto minore è questa superficie, tanto più elevato è il carico che dovranno sopportare i punti critici della struttura⁽¹²⁾.

Per valutare la resistenza della protesi e fornirne un'analisi quantitativa sul miglioramento della portanza strutturale, è stata elaborata una simulazione basata sulla teoria dei modelli ad elementi finiti, *Finite Element Methods (FEM)*^(16,73).

Si è proceduto nel creare una porzione di calotta sferica cava (diametro 14 cm, altezza 4 cm e spessore 0,6 cm), che servisse come esemplificazione di una protesi cranica (Figura 1), e la si è sottoposta a tre prove.

Prova 1: si è vincolata la superficie di appoggio con il tessuto osseo, per simu-

lare un perfetto contatto. Si è applicato un carico distribuito alla superficie esterna pari a 10 N/m^2 nella direzione perpendicolare al piano di appoggio (asse z). Si è supposto il dispositivo composto di un materiale praticamente incompressibile (come i ceramici).

Prova 2: si è ripetuta la prima prova con la protesi priva di una sezione laterale.

Prova 3: si è ripetuta la prima prova con superficie di contatto discontinua con il tessuto osseo.

La prova 1 corrisponde allo scenario del chirurgo che progetta, valida e posiziona una cranioplastica in modo ottimale. Negli altri casi, il chirurgo progetta una protesi priva di una sezione, di solito quella corrispondente alla fossa temporale, per agevolarsi nell'atto chirurgico (prova 2); oppure valida una protesi coi bordi non esattamente conformi al perimetro della craniolacunia e/o durante l'intervento chirurgico non drilla (o non demolisce nei casi di demolizione cranica) adeguatamente il perimetro craniectomico o non stipa nei vuoti del riempitivo per ottenere una corretta giustapposizione (prova 3).

□ **RISULTATI**

La prova 1 (perfetto contatto tra protesi e tessuto osseo) mette in evidenza che i punti critici sono equamente distribuiti su una corona circolare e che il massimo carico a cui il nostro campione è sottoposto è di 102 Pa. Il risultato ottenuto può essere considerato il gold standard.

La prova 2 (protesi priva di una sezione laterale) mostra che i punti critici sono localizzati nei pressi di regioni alterate dalla lacuna nella protesi e soprattutto che il massimo carico a cui sono sottoposti è di 181 Pa. La protesi perciò dovrà essere pronta a sopportare un carico dell'80% superiore rispetto a quello della prima prova.

La prova 3 (contatto tra protesi e tessuto osseo con soluzioni di continuo) indica come i punti critici si dispongano nelle regioni di cattivo contatto ed in particolare si rileva un carico massimo di 150 Pa. La protesi perciò dovrà essere pronta a sopportare un carico del 50% superiore rispetto a quello della prima prova.

Dal momento che la sollecitazione a cui si è sottoposta la superficie esterna dei campioni nelle tre prove è la medesima (10 N/m^2), le prove di carico distribuito hanno evidenziato che i punti critici rilevati nella prima prova sono sottoposti ad un carico di 102 Pa, quelli della seconda prova subiscono 181 Pa (+ 80%), mentre nella terza prova il carico è di 150 Pa (+ 50%)⁽⁴⁸⁾.

□ DISCUSSIONE

Dal novembre 1997 all'aprile 2013, nel mondo gli interventi di cranioplastica in modalità custom made in HA sono stati 2.900 su 2.697 Pazienti. Sono state segnalate 48 fratture del dispositivo protesico durante la procedura chirurgica. In due casi si è fratturata anche la cranioplastica di backup. In 43 casi si è utilizzato il dispositivo di backup, 1 caso è stato risolto riparando il piccolo frammento con colla di fibrina, in 4 casi si è dovuta scegliere altra soluzione (d'obbligo in 2 vista la frattura di ambedue le protesi in dotazione) (*dati forniti da Fin-Ceramica, Faenza*).

Sebbene l'evento non sia frequentissimo (1,66% del totale) è chiaro che può essere molto problematico per il chirurgo, specie nelle situazioni dove si frantuma in fase chirurgica anche la seconda protesi (quella di riserva).

Proprio questo evento, doppia fratturazione, fa ritenere che è assai poco probabile che il tutto sia riferibile ad una cricca strutturale del materiale, in quanto le due protesi nascono da blocchi di lavorazione diversi. Piuttosto è da ritenere che la protesi, trovandosi nelle medesime condizioni di impianto (irregolarità di appoggio sui margini craniectomici, mancanza di parte del suo perimetro per troncatura) sia portata a frantumarsi comunque.

Inoltre, il chirurgo che ha subito una frattura protesica intraoperatoria, tende, con la seconda protesi, quella di backup, a forzare meno la sua corretta collocazione nella craniolacunia in quanto teme di rompere anche questa ultima possibilità. Facendo così però può incorrere in ulteriori eventi avversi: la dislocazione della protesi o la sua successiva fratturazione, non correlata ad un trauma. Sia nella prima evenienza sia nella seconda ci risultano segnalati rispettivamente 40 eventi (*dati forniti dalla Fin-Ceramica, Faenza*).

Dal nostro modello matematico si rileva che se la protesi non è ben adesa con la superficie della craniolacunia alcuni punti periferici della protesi debbono sopportare un aumento di carico pari o superiore al 50%. Ancora maggiore il carico sulla protesi (80% in più) nei casi di asportazione di parte del perimetro (come nella fossa temporale).

Il mancato o parziale contatto tra la superficie di appoggio della protesi e la superficie ossea non permette di sfruttare appieno le proprietà strutturali della cranioplastica.

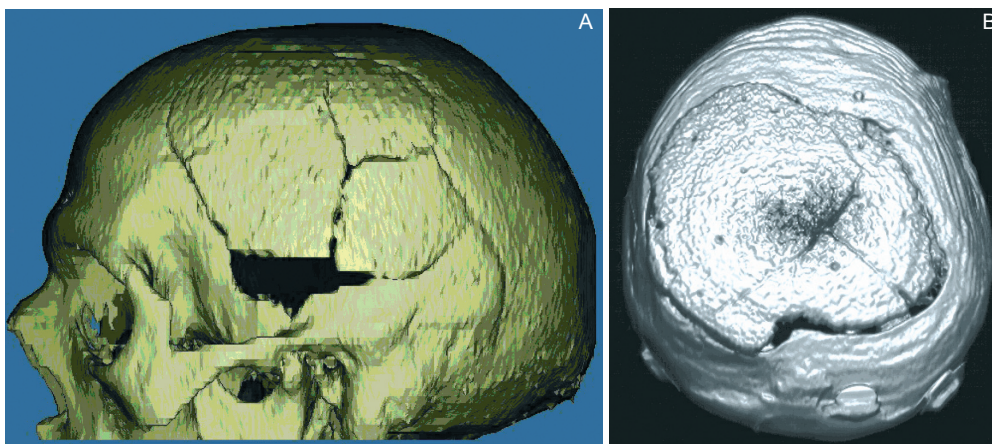


Figura 2. A. Protesi in HA. Frattura spontanea. Alla protesi custom made è stata sezionata la porzione della fossa temporale alla fine di agevolare la procedura chirurgica. Il sovraccarico ai margini è superiore all'80% rispetto alla situazione ottimale. B. La protesi in HA custom made ha avuto una frattura spontanea. In questo caso la protesi appoggia sul perimetro craniectomico in modo discontinuo aumentando così del 50% il carico sulle porzioni aderenti all'osso.

□ CONCLUSIONI

Sebbene la protesi custom made in HA abbia sicuramente una resistenza primaria inferiore a quella il PMMA, va tenuto conto che il rispetto delle leggi fisiche (sia in fase di prototipazione sia durante l'atto chirurgico) permette di diminuire grandemente gli svantaggi (la fragilità primaria) e di apprezzarne ancora di più quelli ecologici (biomimetismo).

Dalle nostre simulazioni risulta che almeno una quota, a nostro giudizio considerevole, di fratture intraoperatorie (o tardive non traumatiche) di protesi custom made in HA deve essere imputata ad almeno due fattori: cattiva progettazione/validazione (fase di prototipazione) o errata giustapposizione sul bordo craniectomico (fase chirurgica) (Figura 2).

Nella progettazione, l'esigenza del chirurgo di privarsi di una porzione di protesi in quelle che interessano lo pterion (per evitare scollamenti muscolari in regione temporale e per essere più agevolato nell'atto chirurgico) dovrebbe essere assolutamente abolita. Infatti, lo scollare il muscolo temporale dalla dura madre ed il riposizionarlo nella sua collocazione anatomicamente corretta, vale a dire sopra la cranioplastica, ottiene due scopi: uno funzionale ed uno meccanico. Impedisce una trazione anomala sulla dura, migliora la masticazione e la restitutio ad integrum estetica e

fornisce un ancoraggio aggiuntivo per la protesi che viene ulteriormente solidarizzata nella craniolacunia.

La validazione della cranioplastica dovrebbe essere il più attenta possibile, con un controllo scrupoloso anche della conformità dei bordi della protesi con il perimetro della craniolacunia.

La giustapposizione chirurgica dovrebbe sempre prevedere un lieve drillaggio del perimetro craniectomico al fine di favorire la biointegrazione della protesi. Nei casi di demolizione cranica, la procedura chirurgica dovrebbe essere sempre condotta con l'uso del neuronavigatore al fine di meglio allocare la protesi custom made, preparata precedentemente, con la nuova craniolacunia creata dal chirurgo⁽¹⁰¹⁾. Inoltre, ogni soluzione di continuo tra cranioplastica e bordo osseo dovrebbe essere riempita con pasta di fosfato tricalcico (β -TCP)⁽¹¹⁴⁾, finemente stipata⁽⁹⁵⁾. Questo cemento è biomimetico ed inizia il processo di biodegradazione entro 4-8 settimane dall'impianto ed è assai più veloce della HA⁽¹⁵⁾. Per questo, seppur interposto fra cranioplastica e bordo osseo, non influenza negativamente il processo biomimetico della cranioplastica in HA⁽²¹⁾. Sebbene la vanità del chirurgo sia poco incline ad ammettere che il cedimento della protesi in HA porosa durante l'atto operatorio sia stata condizionata da cattiva progettazione o montaggio chirurgico approssimativo, è importante sapere che uscendo dalle condizioni del gold standard di giustapposizione della protesi si inficiano pesantemente le proprietà meccaniche della protesi aumentando i rischi periprocedurali e postprocedurali per il Paziente. Mentre bastano pochi e semplici accorgimenti per ottimizzare l'intera procedura.

Questo sperimentazione ha visto la diretta partecipazione di Stefano Indiani e Stefano Alves Scarparo, ingegneri della Morello Service Company (Padova) che qui si ringraziano.

CAPITOLO IV

L'affinamento della tecnica chirurgica per prevenire le complicanze

INTRODUZIONE

Lo studio delle problematiche inerenti le cranioplastiche unitamente all'esperienza maturata negli anni (dal febbraio 2004 all'ottobre 2013 sono state realizzate, presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine, oltre 60 cranioplastiche in idrossiapatite porosa con procedura custom made, quasi tutte in idrossiapatite porosa) hanno permesso di sperimentare ed utilizzare alcuni accorgimenti essenziali per la migliore resa funzionale ed estetica e per prevenire le complicanze.

Va segnalato che l'ottimizzazione dei risultati è stata resa possibile per un intenso lavoro multidisciplinare che, sul versante chirurgico, ha visto la partecipazione paritaria del Chirurgo Maxillo-Facciale, del Chirurgo Plastico e del Neurochirurgo⁽⁷⁶⁾. Il distretto cranio-cefalico è, per definizione, un vero e proprio terreno di confine dove le varie specialità si embricano.

IL POSIZIONAMENTO

Sebbene sia una chirurgia che può essere condotta con la testa del Paziente non solidalmente fissata al lettino operatorio, noi consigliamo l'uso della testiera a tre punte di Mayfield. Così facendo si ottengono almeno due scopi:

- a) permettere l'uso del neuronavigatore, essenziale soprattutto nella chirurgia demolitiva-ricostruttiva (anche se è ormai possibile l'uso dello stesso senza l'utilizzo della testiera);
- b) garantire maggiore sicurezza e precisione durante gli scollamenti o le demolizioni, senza il rischio che, con energiche sollecitazioni, la testa subisca uno scarto dalla posizione primaria.

Sebbene l'anestesia sia di tipo generale, alcuni interventi selezionati possono essere condotti in neuroleptoanalgesia.

Anche in questo caso l'uso della testiera a tre punte è discrezionale, ma ampiamente consigliato⁽¹¹⁰⁾.

□ L'INCISIONE

Sembra un argomento banale, ma non lo è. Non sempre lo si può liquidare sostenendo che nell'evenienza di una pregressa incisione si segue la stessa e, nel caso di una demolizione, si realizza il lembo o l'incisione propri per l'asportazione⁽¹¹⁰⁾.

L'incisione cutanea, da noi definita, alla "Simpson" è quella che, solitamente, fornisce la migliore mimetizzazione non solo nei soggetti con capillizio, ma anche in quelli calvi⁽¹²⁰⁾. I personaggi della famosa serie televisiva a cartoni animati statunitense: Homer, Marge e i loro tre figli Bart, Lisa e la piccola Maggie, con le loro capigliature, sono il paradigma dei possibili approcci cranici alla "Simpson" con incisioni a "zig-zag", lineare, a "punto di domanda" e "bicoronarica"⁽¹¹²⁾.

In presenza di una chirurgia preesistente, spesso post-traumatica, la cicatrice può essere non lineare, con disposizione a raggiera, diastasata, in aree esteticamente problematiche (tutta l'area frontale)⁽¹¹⁰⁾. Possono quindi rendersi necessari degli accorgimenti particolari come il seguire la vecchia via, ma recentando i margini per un migliore risultato estetico. O tracciare un approccio completamente diverso: ad esempio un bicoronarico per raggiungere l'area frontale. Non solo, nel disegnare l'incisione vanno considerati anche altri fattori: l'irrorazione e l'innervazione. Specie la prima è essenziale per un buon attecchimento dei tessuti molli sul manufatto in idrossiapatite⁽¹¹⁰⁾.

Inoltre, in presenza di lesioni ad estrinsecazione extracranica ci si può trovare di fronte a degli espansi cutanei che andranno, in parte, sacrificati. Molti sono i fattori che condizionano la riduzione di queste aree, ma vale comunque una regola generale: si sacrifica la cute più compromessa dal punto di vista trofico⁽¹¹⁰⁾.

Ma può accadere anche l'esatto opposto. Per problemi retrattivi cutanei nelle

voluminose asportazioni di calotta cranica. In questi casi si dovrà agire a monte, posizionando settimane o mesi prima un espansore sottocutaneo. Solo se la retrazione è modesta si riesce a compensare l'ammanco di tessuto incidendo la fascia sottogaleale con tagli paralleli, come fosse un quadro di Fontana⁽¹¹⁰⁾.

In situazioni più complesse dove la cute è danneggiata e parte della cranioplastica rischia di rimanere scoperta è d'obbligo utilizzare dei lembi, più o meno complessi di trasposizione cutanea⁽¹⁸⁾.

Infine, in condizioni di cute ipotrofica, con rischio di decubito, o con minime soluzioni di continuo (soprattutto nei casi plurioperati o radiotrattati) si possono utilizzare dei fogli di matrice dermica interposti tra la superficie della cranioplastica ed i tessuti molli sovrastanti⁽²⁶⁾.

□ LO SCOLLAMENTO

Va subito detto che possiamo trovarci davanti a due evenienze nettamente contrapposte. Se il terreno è vergine, vale a dire in un caso di demolizione-ricostruzione, la procedura non è dissimile da quella abituale nella realizzazione di un qualsiasi approccio neurochirurgico⁽¹¹⁰⁾. Se invece si tratta di riaprire un precedente approccio chirurgico bisogna avere soprattutto l'accortezza di mantenere integro il piano durale. Questo al fine di evitare il più possibile il realizzarsi di fastidiose fistole liquorali. Infatti, se malauguratamente si lacera la dura, quest'ultima va riparata a "tenuta d'acqua" in quanto il liquor extradurale o sottogaleale impedisce o rallenta l'attecchimento dei tessuti molli alla protesi. Se ciò accade, oltre ai punti di sutura durali, può essere d'ausilio l'uso di sostituti durali⁽¹¹⁰⁾.

La procedura di scollamento va quindi condotta con certissima pazienza. Se ben realizzata, è il prerequisito per preparare un buon alloggiamento al manufatto ed evitare fastidiose complicanze⁽¹¹⁰⁾.

Specie nell'area pterionale va posta particolare attenzione nello scollamento del muscolo temporale. Spesso quest'ultimo appare già sofferente ed atrofico. Ogni sua fibra va dissecata dalla dura e preservata il più possibile integra. Se questa operazione non è condotta con accortezza si può realizzare un ulteriore insulto muscolare o condizionare l'intrappolamento di parte delle fibre, adese alla dura, fra protesi e bordo osseo. Le ripercussioni sull'atto masticatorio saranno poi inevitabili⁽¹¹⁰⁾.

Lo scollamento è grandemente favorito se durante il precedente atto chirurgico di decompressione cranica abbiamo avuto l'accortezza di inserire un sottilissimo (0,1

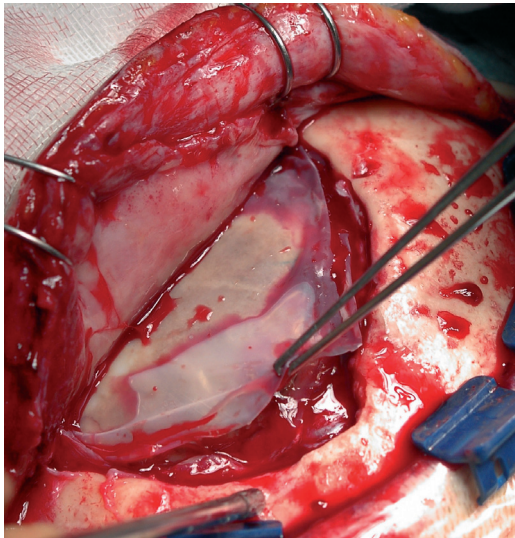


Figura 1. L'interposizione di un sottile foglio di materiale inerte impedisce l'adesione dei tessuti molli alla dura.

mm) foglietto di materiale inerte, tipo politetrafluoroetilene espanso (ePTFE), nella lacuna ossea fra dura e tessuti molli sovrastanti, specie a livello del muscolo temporale, in fase di chiusura^(111,113) (Figura 1). Questo evita la formazione di aderenze cicatriziali tra la dura madre, il muscolo temporale e la galea, che possono causare incidenti intraoperatori, come ad esempio allungamento del tempo chirurgico, eccessiva perdita di sangue e lesioni involontarie alla dura madre (con successiva possibile fistola liquorale) ed alla corteccia cerebrale, nonché al muscolo temporale, a causa dalle difficoltà tecniche incontrate durante la dissezione tissutale⁽²⁵⁾.

Ad esclusione dei casi di un lembo bicoronarico o di uno pterionale, noi preferiamo e consigliamo le incisioni lineari, a “zig-zag”. Meno traumatiche e con risultato estetico solitamente migliore. Ovviamente la linea d'incisione deve, possibilmente, seguire parallelamente il letto vascolo-nervoso⁽¹¹⁰⁾.

□ I MARGINI OSSEI

Alcuni semplici accorgimenti in questa fase evitano la dislocazione/mobilizzazione e affossamento della protesi^(111,112):

- i bordi ossei devono essere fresati a “becco di flauto invertito”, con taglio a 45° (Figura 2);

- il perimetro della craniolacunia deve essere preparato con delle “incisure” (da noi definita tecnica a “puzzle”, per indicare che così la protesi si ingrana come un tassello di puzzle) (Figura 3) e privo di angoli, non presentare spigoli, ma deve essere ad ampio raggio di curvatura⁽¹¹²⁾.

Naturalmente anche la progettazione della protesi deve prevedere un bordo a “becco di flauto” ed estroflessioni da alloggiare nel perimetro della craniolacunia; inoltre, nei casi di ampie cranioplastiche che necessitano di due pezzi giustapposti, buona norma è mimare le suture naturali realizzando la congiunzione fra le parti con tecnica a “S italiana” (Figura 3)⁽¹¹²⁾.

Poi, anche in questo tempo operatorio ci troviamo dinanzi a due evenienze: la realizzazione di una craniectomia de novo oppure la preparazione dei bordi del crattere osseo al fine di accogliere la cranioplastica.

■ **DEMOLIZIONE OSSEA.** L’uso estensivo del neuronavigatore ha completamente rivoluzionato il modo di procedere, rispetto a quanto da noi precedentemente descritto nel 2005⁽¹¹⁰⁾.

Le immagini TC del modello 3D del cranio del Paziente vengono implementate direttamente nel software del navigatore con tutte le possibili sequenze delle neuroimmagini (TC, RM, PET, fRM, ecc.) del Paziente stesso, permettendo quindi sin dall’incisione la migliore soluzione per la condotta dell’intervento.

Se poi si montano, come abbiamo fatto noi, i sistemi riflettenti direttamente sul craniotomo e sul drill usandoli co-

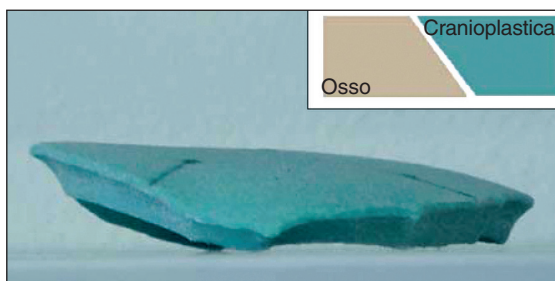


Figura 2. Col craniotomo si realizza una incisione a bordi inclinati, affinché la cranioplastica si alluchi al meglio.

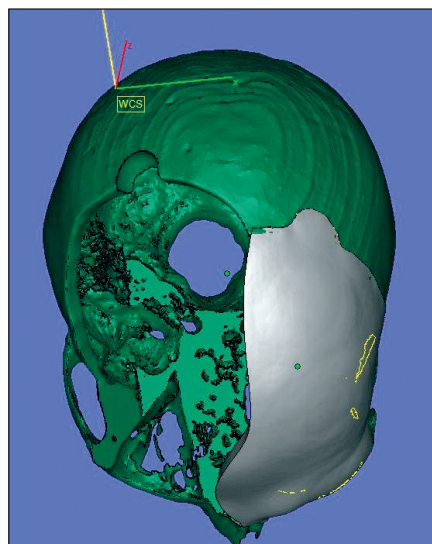


Figura 3. Le tecniche a “puzzle” e a “S italiana” impediscono la dislocazione della protesi.

me probe del neuronavigatore, si ottimizza la demolizione portandola nella giusta collocazione ed estensione⁽¹¹⁴⁾.

È consigliato realizzare, con il craniotomo e la sega pneumatica, un opercolo osseo di dimensioni minori rispetto al necessario.

Quindi, va posta particolare attenzione nella realizzazione di un perimetro craniectomico che deve essere delle dimensioni giuste e con inclinazione del bordo (solitamente a “becco di flauto invertito”) combaciante con la protesi.

La giustapposizione il più aderente possibile dei margini craniectomici con quelli dell’opercolo in idrossiapatite condiziona l’attecchimento della protesi stessa e la sua colonizzazione da parte degli osteoblasti ed osteoclasti.

Se la lesione da asportare non è solo ossea, ma anche sottodurale, il successivo tempo operatorio seguirà la prassi usuale. Con tecnica microchirurgica ed il routinario uso del neuronavigatore si procederà all’asportazione dell’espanso patologico⁽¹¹⁰⁾.

■ **PREGRESSA CRANIECTOMIA.** Diverso è il caso della preparazione dei margini ossei di una craniectomia realizzata mesi o anni prima.

Spesso il tessuto cicatriziale aderisce tenacemente al bordo osseo. Parimenti va scollato, liberandolo completamente dalle ganghe di tessuto molle, non solo tutto il bordo osseo, ma anche il piano durale sottostante, per alcuni millimetri, dal tavolato interno dell’osso. La procedura può essere difficoltosa e può prestarsi ad una lacerazione durale, ma va condotta con particolare pervicacia. Infatti, la protesi solitamente è più spessa del tavolato osseo e, se non ben incastrata nella breccia, tende a rimanere sollevata. Il tessuto cicatriziale e le aderenze durali perimarginali impediscono l’ottimale allocazione del manufatto⁽¹¹⁰⁾.

Inoltre, i margini ossei, specie se inveterati, si presentano levigati e smussi con apparente continuità fra tavolato interno e tavolato esterno. È necessario quindi cruentarli delicatamente con la fresa al fine di favorire l’ottimale scambio di elementi biologici fra osso e protesi⁽¹¹⁰⁾. Con l’accortezza di fare in modo di non danneggiare, con le alte temperature prodotte dalla fresa, il bordo osseo, devitalizzandolo⁽¹¹³⁾.

□ **I FORI**

La protesi viene fornita con fori di ancoraggio preformati. Questo perché il perforatore può rischiare di frantumare il manufatto se ci si trova nella necessità di eseguire dei fori supplementari.

Sebbene il chirurgo in fase di progettazione della cranioplastica abbia la possibilità di segnalare dove e quanti fori per il fissaggio e le sospensioni desidera avere, può avere bisogno di ulteriori fori di ancoraggio. È possibile realizzarli, usando delicatezza, ma senza particolari difficoltà, con una fresa alla velocità di rotazione fra i 7.000 ed i 12.000 giri/minuto⁽¹¹⁰⁾.

□ L'ALLOCAZIONE DELLA PROTESI

La protesi deve essere ben allocata nella craniolacunia ed aderire perfettamente ai margini.

Se durante la manipolazione chirurgica, si verifica una grave frantumazione della cranioplastica non resta che sostituire il pezzo. Ogni manufatto su misura in idrossiapatite porosa viene, infatti, fornito con un “muletto” o “backup”, vale a dire che i pezzi di cranioplastica sono due, del tutto identici. Se, invece, la cranioplastica risulta solo scheggiata, la si può riparare fissando i pezzettini mobili con una goccia di colla di fibrina (da non apporsi lungo il perimetro di giustapposizione protesi-osso) o, meglio, con paste modellabili di fosfato di calcio. Se l'ammanco è più consistente, si possono usare dei granuli di idrossiapatite o paste modellabili di fosfato di calcio. Se la frattura è lineare, ben composta, non necessariamente il manufatto va sostituito⁽¹¹⁰⁾.

□ LE SOSPENSIONI

Le sospensioni durali centrali sono, ovviamente, sempre consigliate. Anche se per alcuni chirurghi non sono essenziali.

Quelle ai bordi craniectomici sono, a nostro avviso, indispensabili se si tratta di una demolizione-ricostruzione, in quanto la dura ai margini può risultare ampiamente scollata.

Solitamente non sono necessarie le sospensioni durali laterali nei casi di riaperture di precedenti craniectomie, perché le aderenze fibrotiche sui margini ne impediscono lo scollamento, scongiurando il verificarsi di un ematoma extradurale post-chirurgico.

Segnaliamo una particolare problematica: la presenza di ampie introflessioni durali per mancanza di sostanza encefalica sottostante. In questi casi bisogna fare molta attenzione nel sollevamento delle sospensioni centrali. Se la dura viene troppo trazio-

nata si possono realizzare delle lacerazioni parenchimali, nel caso di corteccia aderente alla dura, o la rottura delle vene a ponte con conseguente ematoma sottodurale.

Anche se non si può escludere a priori, è ben difficile che ci si trovi nella necessità, nelle amplissime craniectomie, di eseguire una plastica durale al fine di ampliarne la superficie e permettere un ottimale sollevamento verso il tavolato in HA⁽¹¹⁰⁾.

□ L'ANCORAGGIO

Bisogna partire dal presupposto che l'opercolo in idrossiapatite deve essere il più possibile solidale con il resto della teca⁽⁸⁶⁾.

Se non avviene ciò, si inficia il processo di colonizzazione. Per ottenere questo, a nostro avviso, bisogna utilizzare esclusivamente dei fili di ancoraggio. Data la natura e la fragilità iniziale della protesi ogni altro sistema di fissaggio, soprattutto se rigido, non è, per ora, né consigliabile né praticabile. Possibile però l'uso di sistemi a morsetto a doppio bottone, riassorbibili, tipo "clamp cranici".

Per rendere ancora più stabile il manufatto nel suo alloggiamento definitivo può essere consigliato l'ancoraggio ad "8" (Figura 4). In pratica, il filo invece che passare a ponte, sopra e sotto, lo spazio fra opercolo e bordo craniectomico, si incrocia nel mezzo, disegnando, di fatto, un "otto"⁽¹¹⁰⁾.

Sebbene i bordi taglienti possano incutere qualche perplessità sul perdurare dell'integrità del filo, quest'ultimo, in base alla nostra esperienza, non ha mai presentato delle discontinuità nei casi di riapertura, anche a distanza di anni, per altra patologia.

Come ultimo accorgimento è bene fare in modo che il nodo sia allocato in un foro, onde evitare di sentire poi, al tatto, dei rilievi sottocutanei⁽¹¹⁰⁾.

Quasi d'obbligo, invece, l'uso di fissatori rigidi nel craniofil-ling. In quest'ultima evenienza potendo essere difficoltoso l'an-

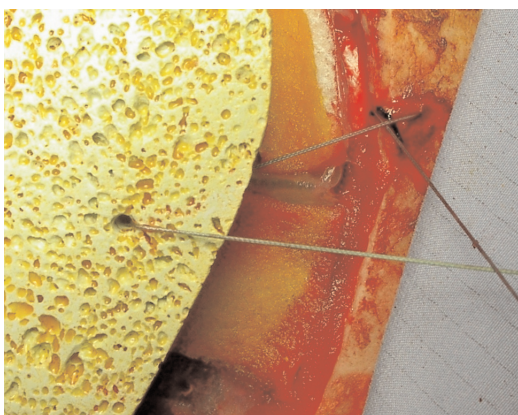


Figura 4. Ancoraggio dell'opercolo di idrossiapatite con il tavolato osseo circostante con filo incrociato a forma di "8".

coraggio cranico con fili di sutura, si può solidarizzare (rigidità e stabilità) il manufatto sul perimetro con placchette e viti riassorbibili (quest'ultime infisse solo sul versante osseo). Eventuali difetti perimetrali o non perfetta adesione con il sottostante residuo osseo possono essere colmati grazie all'uso di paste modellabili di fosfato di calcio. Nel caso di utilizzo di lamine di HA è buona norma drillare delicatamente la superficie delle aree ossee sottostanti al fine di favorire l'osteomimesi.

Una particolare sottolineatura va posta nelle aperture pterionali: è imperativo il corretto riposizionamento del muscolo temporale, nonché la tenuta nell'ancoraggio.

Se non si realizza ciò, si rischia la discesa del muscolo temporale ed il prodursi di due eventi concomitanti: un rilevante danno estetico ed un nocimento nell'atto masticatorio⁽¹¹⁰⁾.

A differenza di qualche Autore che lo ritiene preferibile⁽⁸⁰⁾, noi sconsigliamo l'ancoraggio diretto del muscolo temporale sulla protesi, ma piuttosto un trazionamento a cavaliere della protesi stessa verso la linea sagittale⁽¹¹⁴⁾.

□ I RITOCCHI SUI MARGINI

Può succedere che la protesi non combaci perfettamente con l'osso o che rimanga, comunque, lievemente sollevata dal piano osseo circostante.

Per una migliore resa estetica è quindi opportuno realizzare alcuni ritocchi o rifiniture.

Sempre con la fresa è possibile smussare i bordi della cranioplastica per pareggiarli con il tavolo osseo. Questa manovra va condotta con estrema cautela in quanto è assai facile frantumare il manufatto, specie sui margini. Inoltre, attenzione a non sezionare i fili di ancoraggio o sospensione con un maldestro colpo di fresa⁽¹¹⁰⁾.

Se la giustapposizione fra cranioplastica e teca è troppo beante, la fessura può essere riempita con paste di fosfato di calcio.

Non interporre mai nelle discontinuità protesi-osso altro materiale, in special modo cera, in quanto impedirebbe la colonizzazione cellulare⁽¹¹⁰⁾.

Ricapitolando, la contiguità osso-cranioplastica, fondamentale per il successo dell'intervento in quanto permette la propagazione osteoblastica⁽⁶⁾ e l'osteomimesi, necessita, oltre che di una corretta progettazione e realizzazione del manufatto che deve interessare tutto il bordo della craniolacunia, di alcuni accorgimenti durante l'atto chirurgico:

- liberare i margini della craniolacunia da qualsiasi ganga cicatriziale e distaccare la dura sul bordo del tavolato interno,
- preparare un bordo craniectomico a “becco di flauto invertito” e con introflessioni,
- attuare una buona sospensione durale, favorendo il più possibile un contatto fra la stessa e la superficie interna della cranioplastica (vi sono evidenze sperimentali che il buon trofismo dell’opercolo osseo riposizionato è favorito dallo stretto contatto fra questo e la sottostante dura e, per traslato, ciò può essere di contributo anche per l’attecchimento del manufatto in idrossiapatite porosa) e, se possibile, meglio evitare il posizionamento di estesi innesti di sostituti durali, specie se sintetici⁽¹¹¹⁾,
- drillare delicatamente il bordo craniectomico (è stato dimostrato che dove la superficie è più ruvida maggiore è l’osteointegrazione⁽⁴⁾, ma è di precipua importanza il controllo del continuo ed adeguato raffreddamento del tessuto esposto al fresaggio. Infatti, la soglia per il danno all’osteocita è di soli 47 °C)⁽³³⁾,
- non porre nessun materiale fra osso e manufatto a meno che non siano granuli di idrossiapatite o paste modellabili di fosfato di calcio,
- rispettare il più possibile i tronchi arteriosi principali (la vascolarizzazione è infatti un processo critico durante la crescita ossea e la riparazione⁽⁸⁴⁾) e assicurare un adeguato trofismo cutaneo.

□ IL DRENAGGIO

Come in ogni altro intervento neurochirurgico, è buona norma posizionare un drenaggio extracranico, in aspirazione. Se la superficie è assai ampia, utile fruire di due drenaggi a circuito chiuso separato.

Se vi è stata lacerazione durale e non si è sicuri della tenuta della sua sutura, meglio servirsi di un drenaggio a caduta⁽¹¹⁰⁾.

□ LA SUTURA

Nelle riaperture di precedenti lembi può rendersi necessaria una recentazione dei margini, se esuberanti, slaminati o con cheloidi, o una rettilineizzazione degli stessi.

In presenza di espansi, patologici o provocati, bisogna fare in modo di adattare in modo ottimale i vari lembi cutanei.

La tecnica di chiusura è quella classica, a strati. Le varianti però possono essere

molteplici e qui gioca molto l'abitudine dell'operatore. Da alcuni è ritenuta migliore la sutura interamente intradermica.

L'importante è che i vari strati siano ben contrapposti, siano sullo stesso piano, senza intra- od estroflessioni.

I punti di sutura, se esterni, andranno rimossi, a decisione del chirurgo, al più entro due settimane, a seconda che si tratti di una ferita vergine o di una riapertura⁽¹¹⁰⁾.

□ IL BENDAGGIO

Sempre a piatto. Evitare le fasciature compressive in quanto possono dislocare o danneggiare la protesi.

Inoltre, un turbante troppo stretto può impedire un ottimale afflusso di sangue ai tessuti sovrastanti la cranioplastica. La cute negli espansi è particolarmente delicata e sottile, per questo va trattata con estrema delicatezza evitando abrasioni o inutili compressioni.

La ferita non necessariamente va medicata di sovente, ma le garze vanno spesso osservate. Se macchiate, non solo devono essere prontamente cambiate, ma va attentamente valutata la soluzione di continuo cutanea⁽¹¹⁰⁾.

□ CONCLUSIONI

L'intervento chirurgico di apposizione di una cranioplastica su misura in idrossiapatite porosa è da considerarsi di semplice esecuzione.

Nondimeno, vanno però applicati rigorosamente due capisaldi delle procedure neurochirurgiche: la sterilità e la precisione.

Il primo prerequisito non va sottovalutato in quanto si ha, comunque, a che fare con un impianto di materiale estraneo, sebbene compatibile. Si lavora a stretto contatto con la cute, quindi l'inquinamento di infettanti, anche saprofiti, è sempre possibile.

Il risultato finale si raggiunge grazie ad una filiera di eventi, che trovano un denominatore comune nella precisione.

Dalla progettazione del pezzo alla realizzazione del manufatto, alla posa dello stesso, tutto deve essere condotto con un severo controllo di qualità.

Specie nella chirurgia dapprima demolitiva e poi ricostruttiva con cranioplasti-

ca già preparata la precisione è d'obbligo. Se, per errore tecnico, la craniectomia realizzata risulta più ampia del riempitivo in idrossiapatite può risultare assai difficile porvi rimedio ed il risultato finale può essere assai deludente. È un po' come lo scultore che asporta maldestramente un pezzo di marmo in più. Con la differenza che l'artista può, semmai, cambiare blocco marmoreo, noi no.

Come un artista, anche il chirurgo è profondamente individualista.

Consci di ciò, i nostri sono solo dei suggerimenti perfettibili che non hanno la pretesa di riscuotere l'unanime consenso.

Va detto però che se il neofita li terrà in debito conto, potrà conseguire facilmente un risultato ottimale⁽¹¹⁰⁾.

CAPITOLO V

**La validazione della tecnica
di demolizione-ricostruzione cranica
in un unico tempo
e l'innovazione del craniofilling**

INTRODUZIONE

Fino a pochi anni or sono si poteva, a ragione, parlare solo di cranioplastiche⁽¹⁰⁰⁾. Dall'evento del neuronavigatore si è iniziato ad intravedere altre potenzialità di applicazione delle cranioplastiche che vanno ben oltre la sola ricerca di nuovi materiali. Ci riferiamo alla demolizione cranica nel corso di patologie destruenti la teca cranica dove segue, nella stessa seduta operatoria, l'applicazione di una protesi custom made, preconfezionata⁽⁸⁵⁾, ed il craniofilling⁽¹²²⁾.

**LA TECNICA DI DEMOLIZIONE-RICOSTRUZIONE CRANICA
IN UN UNICO TEMPO**

La tecnica di demolizione-ricostruzione cranica neuronavigata con apposizione di una cranioplastica custom made in idrossiapatite porosa è stata effettuata per la prima volta nel nostro Centro nel 2005, da allora abbiamo effettuato una ventina di interventi. Partiti con un atteggiamento quasi sartoriale, dove il probe serviva solo per la delimitazione dell'area da demolire, si è rapidamente giunti a montare sullo stesso drill le sfere riflettenti per il neuronavigatore al fine di realizzare la demolizione cra-

nica senza nessuna altra intermediazione strumentale. Accelerandone l'esecuzione nonché favorendone la precisione.

Fin da subito è apparso chiaro che, rappresentava una nuova frontiera di applicazione, ad alti livelli, della cranioplastica.

La procedura custom made, sia per le craniolacunie sia per i processi di demolizione-ricostruzione cranica in un unico tempo nei casi di patologia destrutturante la teca (soprattutto meningiomi e metastasi), rappresenta ormai uno standard operativo che ha degli indubbi vantaggi sia per il Paziente sia per il chirurgo e per l'azienda sanitaria⁽¹¹⁴⁾.

L'uso dell'imaging è di primaria importanza nella realizzazione di una demolizione-ricostruzione cranica in un unico tempo. Tutto il processo, dall'acquisizione delle immagini alla prototipazione alla realizzazione della protesi all'impianto della stessa nel Paziente, viene realizzato grazie all'uso estensivo delle immagini DICOM, elaborate con processi CAD e CAM ed implementate nel neuronavigatore^(24,35,36,79,103,114). L'uso estensivo del neuronavigatore è praticamente indispensabile sia nella fase di progettazione della cranioplastica custom made sia per creare l'alloggiamento per la protesi.

Qui affrontiamo, in modo sintetico, ciò che, attualmente, deve considerarsi un must nei casi di processi destrutturanti la teca cranica: la demolizione-ricostruzione in un unico tempo con apposizione della cranioplastica su misura.

□ QUANDO E PERCHÉ

Le lesioni coinvolgenti e destruenti la teca cranica, sebbene rappresentino meno del 2% di tutti i tumori ossei, hanno una valenza assai importante in neurochirurgia, in quanto non solo impegnano il chirurgo nell'eventuale rimozione (*fase demolitiva*), ma anche nella fase eminentemente riparativa tecale mediante cranioplastica (*fase ricostruttiva*)^(75,118,124).

Sinteticamente queste lesioni coinvolgenti le ossa craniche possono essere suddivise in:

- neoplasie primitive o secondarie, maligne o benigne, e
- lesioni non neoplastiche⁽¹²⁴⁾.

Fra le neoplasie primitive benigne ricordiamo l'osteoma, il condroma, il tumore a cellule giganti, l'emangioma ed il linfangioma; mentre fra quelle maligne il sarcoma osteogenico, il fibrosarcoma, il condrosarcoma ed il cordoma^(7,22,42,88,102).

Fra le lesioni secondarie, ovviamente le metastasi (da polmone, mammella, rene,

tiroide, prostata), il linfoma ed il mieloma multiplo, il neuroblastoma ed il sarcoma di Ewing^(7,22,42,88,102).

La teca può essere anche coinvolta secondariamente per contiguità, come nei meningiomi e nei paragangliomi. Inoltre, vi sono lesioni proliferative o paraneoplastiche che possono interessare le ossa craniche: malattia di Paget, istiocitosi, displasia fibrosa, iperostosi, mucocele, ecc.^(7,88,107).

La fase demolitiva (asportazione della lesione coinvolgente la teca cranica) e la fase ricostruttiva (riparazione durale, ove necessario, e realizzazione della cranioplastica) possono essere realizzate in successione nella stessa seduta operatoria o, sempre più raramente, in due tempi chirurgici differiti nel tempo^(98,114,124).

La metodica di demolizione-ricostruzione in un unico tempo può essere applicata non solo nei casi di processi espansivi cranici. Anche nel corso di riparazione di craniolacunie congenite⁽³⁰⁾ o secondarie a chirurgia decompressiva cranica⁽¹²⁴⁾ (realizzata per contrastare l'ipertensione endocranica) può rendersi necessario, in casi selezionati, la risagomatura dei margini ossei al fine di ottenere un migliore risultato funzionale ed estetico. Può infatti succedere che la craniectomia decompressiva o la toilette posttraumatica con asportazione di frammenti ossei venga realizzata in urgenza e non dia sufficienti garanzie per la successiva buona collocazione della protesi stessa. Per questo si può rendere necessario rimodellare i margini craniectomici ed allora, anche in questi casi, trova la sua piena applicazione la metodica di progettazione, realizzazione e collocazione della protesi custom made con tecnica di demolizione-ricostruzione in un unico tempo.

La realizzazione della cranioplastica può avvenire "a mano libera" nella seduta operatoria, oppure può essere solo l'atto finale (apposizione della protesi su misura) di un processo custom made programmato preventivamente, settimane o mesi prima dell'unico atto chirurgico.

I vantaggi della soluzione in un unico tempo sono facilmente comprensibili:

- unico atto chirurgico invece che due,
- minor rischio e disagio per il Paziente,
- restituzione funzionale ed estetica non dilazionata nel tempo.

Vanno inoltre aggiunti dei vantaggi secondari quali il minor tempo operatorio che non si traduce solo in minori rischi per il Paziente (rischi anestesilogici, rischi di maggior suscettibilità alle infezioni, rischio per il parenchima se si usano protesi che durante la fase di consolidamento hanno una rilevante reazione esotermica, ecc.), ma anche in minor impegno lavorativo da parte del chirurgo, dell'anestesista e del personale di sala.

Il tutto si traduce, ovviamente, anche in un risparmio economico anche se a fronte di un esborso del costo della protesi custom made. Non è monetizzabile la soddisfazione del Paziente quando la procedura è ben eseguita.

□ PROCEDURA OPERATIVA

Distinguiamo 3 elementi principali:

1. *la preparazione della protesi su misura*, che in dettaglio comporta:
 - acquisizione dei dati, ossia delle immagini TC a strato sottile del cranio, salvate in formato DICOM;
 - elaborazione dei dati, per cui le immagini digitali TC vengono inviate ad un computer atto alla ricostruzione tridimensionale delle immagini;
 - realizzazione, mediante stereolitografia, del modello in resina tridimensionale in scala 1:1 del cranio o, mediante web 2, del modello virtuale del cranio;
 - disegno, ad opera del neurochirurgo, del perimetro della parte del cranio che verrà demolita sul modello in resina o, mediante web 2, sul modello virtuale del cranio;
 - realizzazione di un prototipo della protesi in 3 D in resina o in immagini virtuali;
 - validazione del prototipo da parte del neurochirurgo (prototipo fisico in 3D o virtuale su web 2). Durante tale fase si indicano dove praticare i fori di fissaggi, quelli per le sospensioni durali, le eventuali correzioni volumetriche per compensare, ad esempio, le atrofie muscolari;
 - produzione e sterilizzazione della protesi. Un blocco di idrossiapatite porosa viene lavorato fino ad ottenere una sagoma uguale al modello approvato, quindi il dispositivo viene avviato alla sterilizzazione.

Gli steps (TC con ricostruzione 3D del modello in resina o virtuale; valutazione tridimensionale del difetto e creazione di un prototipo della protesi) per la realizzazione di una cranioplastica su misura sono ormai noti e consolidati nella prassi⁽⁶⁵⁾. Nel caso specifico di una demolizione su lesione destrutturante la teca, di fatto si realizza solo un passaggio in più: sul modello 3D in resina o virtuale si delimita un'asportazione tecale che sia sufficiente a comprendere tutta la lesione più un margine perilesionale ritenuto di sicurezza. L'iter successivo è lo stesso, di fatto, di una craniolacunia classica. Ovviamente, il chirurgo, soprattutto nel caso in cui la superficie tecale patologica sia indistinguibile dalla circostante superficie corticale esterna, dovrà avvalersi delle informazioni date dalle immagini neuroradiolo-

giche (TC e RM) sia su lastra o su supporto informatico, sia su neuronavigatore, sia su ricostruzioni 3D nei programmi di grafica computerizzata.

L'utilizzo del modello fisico (non virtuale) del cranio presenta alcuni vantaggi. Grazie alla demolizione diretta sul cranio in resina con l'ausilio del neuronavigatore, implementato con le immagini RM e/o TC del cranio del Paziente, si ottiene la maggior precisione di programmazione della lacunia chirurgica. Non solo, il chirurgo ha anche la possibilità di verificare preliminarmente la migliore posizione del capo del Paziente nella testiera a 3 punte, assai utile da sapersi nelle demolizioni complesse, ampie o in posizioni difficili da raggiungere⁽¹¹³⁾.

Ma attualmente sta prendendo sempre più piede l'utilizzo di portali web 2 dove il chirurgo interagisce con il laboratorio di prototipazione senza bisogno di spostare fisicamente il modello, ma tutto in forma virtuale. Il web 2 accelera la filiera e rende bidirezionale in tempo reale lo scambio fra chirurgo e tecnico, senza intermediazioni (Figura 1);

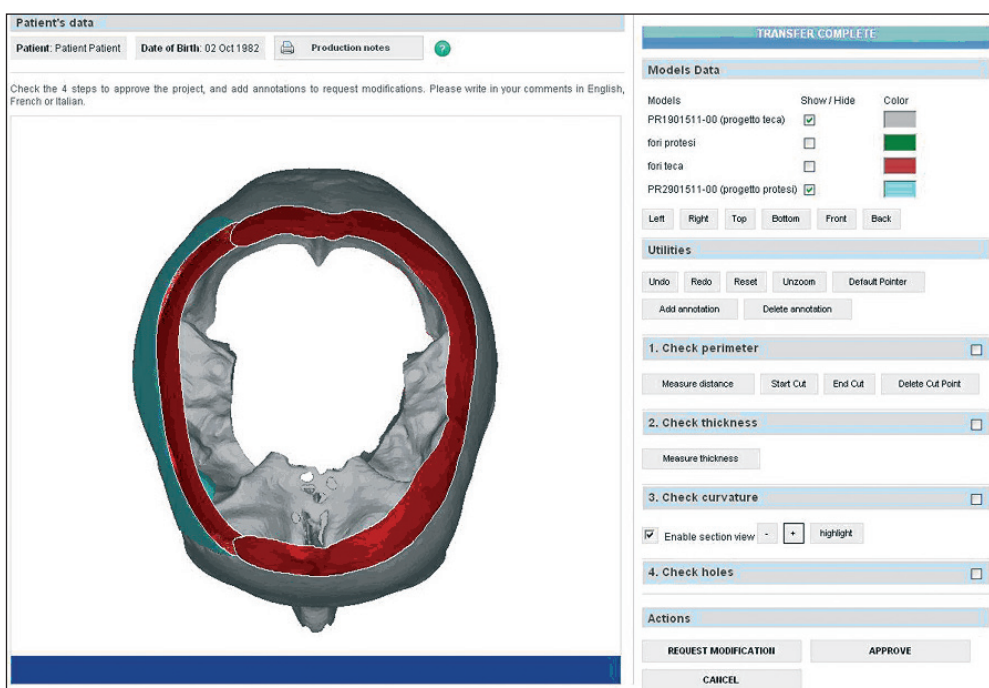


Figura 1. Tutto il processo di progettazione della cranioplastica in HA può essere realizzato utilizzando un portale web, dalla trasmissione dei dati neuroradiologici del Paziente alla validazione della cranioplastica con una interattività diretta fra operatore e tecnico.

2. *la preparazione del neuronavigatore.*

Ottenuto un modello 3D in resina con la craniolacunia definitiva, si realizzano le scansioni TC del modello stesso (di fatto si realizza uno step in più, infatti questo ulteriore passaggio in neuroradiologia non è presente nel caso si tratti di una semplice craniolacunia e non di una demolizione su lesione distruttiva della teca cranica), con gli stessi parametri usati per ottenere i dati DICOM del Paziente per la proiezione della cranioplastica⁽⁵²⁾, e le si implementano al neuronavigatore con analoghe immagini RM (o TC in alcuni casi, per esempio nei portatori di pacemaker e stimolatori) del cranio del Paziente. A seconda del modello di neuronavigatore usato e del tipo di risoluzione delle immagini stesse, la procedura può essere del tutto automatica o necessita dell'intervento dell'operatore per individuare dei punti di repere comuni da sovrapporre fra TC (modello) e RM e/o TC del Paziente.

Da segnalare che le immagini TC e RM non risultano perfettamente sovrapponibili in quanto la ricostruzione delle immagini presenta, nelle diverse metodiche, una lieve distorsione che però solitamente non ha grande influenza sulla precisione della demolizione cranica perimetrale⁽⁵²⁾.

Il web 2 attualmente non virtualizza questa sovrapposizione, ma è probabile che tali limiti saranno con il tempo superati e si potrà gestire routinariamente non solo l'implementazione delle immagini TC con quelle RM encefaliche nel portale dedicato, ma si riuscirà anche ad importare nel neuronavigatore l'imaging del cranio demolito nella postazione virtuale, senza bisogno di scansionare alla TC il modello 3D del cranio con la craniolacunia da noi realizzata⁽¹¹³⁾.

L'uso routinario del neuronavigatore nelle demolizioni-ricostruzioni craniche permette una ottimale allocazione della cranioplastica nella semisfera del cranio. Precisione altrimenti difficile da ottenere se ci si basa solo sui reperi anatomici. Infatti, il neuronavigatore fornisce in ogni istante le tre coordinate spaziali.

Nei casi di asportazione di tumori che sono localizzati nelle aree del movimento e della parola, i dati DICOM della TC del modello 3D possono essere fusi anche con i dati della MR funzionale (fMR) del Paziente^(9,34,105,124). Il neuronavigatore così implementato serve per realizzare nel modo più corretto sia l'approccio (incisione cutanea), sia la demolizione cranica (probe del navigatore sul drill del craniotomo), sia l'asportazione tumorale (mappaggio cerebrale) sia la successiva giusta allocazione della cranioplastica;

3. *la tecnica chirurgica di demolizione neuronavigata.*

La demolizione neuronavigata può avere vari gradi di complessità. Il puntatore, già in fase cutanea, ci può aiutare nella fase di pianificazione dell'incisione e del-

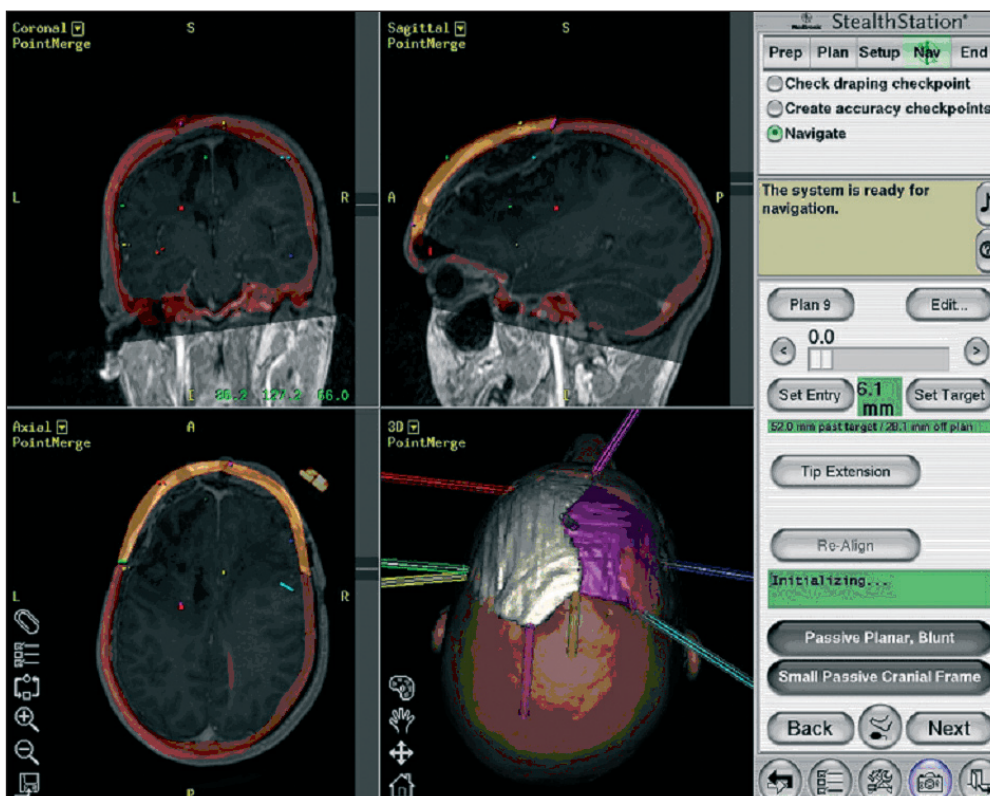


Figura 2. Implementazione al neuronavigatore dei dati RM del Paziente con i dati TC del modello 3D del cranio del Paziente con evidenziazione della cranioplastica (in questo caso, in due pezzi) per una procedura neurochirurgica di demolizione-ricostruzione neuronavigata.

l'accesso⁽¹²⁴⁾. Ma ancor più utile è nella successiva fase di demolizione ossea: si può semplicemente delimitare con il puntale l'area da demolire avendo certezza delle coordinate spaziali e/o si può utilizzare il drill stesso come probe. In questo caso sul manipo del drill vengono montate le sfere di riferimento ottico per il neuronavigatore ed in questa modalità possiamo verificare in tempo reale, guardando nel monitor le neuroimmagini implementate, fino a quanto va estesa la demolizione⁽¹¹⁴⁾ (Figura 2).

❑ ACCORGIMENTI PROGETTUALI: PREVENIRE DISLOCAZIONE E AFFOSSAMENTO

Varie possono essere le complicanze che il chirurgo teme possano verificarsi

dopo il posizionamento di una protesi cranica. Fra queste, una delle più temibili è la dislocazione della protesi stessa che, se importante, può richiedere una nuova procedura chirurgica⁽¹¹⁰⁾.

Buona norma è che la fase di progettazione del manufatto sia improntata ad evitare che possa avvenire una tale eventualità. Per questo basta fare riferimento a quanto si rileva nel naturale reciproco assemblaggio delle ossa cranica: sono ingranate a dente di sega. Non potendo riprodurre nei bordi della protesi tali minute asperità, si cerca però di imitare questo ingranaggio avvalendosi della tecnica “puzzle”, vale a dire creando delle irregolarità sui bordi della protesi stessa che possono comprendere sia i fori craniectomici perimetrali sia altre salienze create appositamente anche in funzione di aiutare il chirurgo nella giusta collocazione della protesi sulla calotta cranica, ad esempio, realizzando delle ondulazioni perimetrali a cavaliere delle suture craniche^(2,106,119,123). Sebbene il riferimento spaziale sia grandemente agevolato dall’uso routinario del neuronavigatore, è indubbio che l’avere dei reperi “puzzle” sulle suture permette un ottimale orientamento nella fase di demolizione cranica.

Nell’eventualità che si debbano usare due protesi giustapposte a causa della rilevante superficie curva da ricoprire, l’accorgimento da sfruttare durante la fase di progettazione è che la superficie di contatto fra le due protesi deve essere ad “S italiana”, vale a dire non rettilinea, ma specularmente ingranata^(106,112).

Questi accorgimenti, unitamente al taglio a “becco di flauto” del perimetro protesico e del bordo osseo che accoglierà la protesi, sono sufficienti a prevenire sia gli affossamenti protesici sia la dislocazione del manufatto^(106,112,119,123).

Di fatto, la protesi custom made si ingrana nella craniolacunia appositamente preparata, come un tassello di un “puzzle” diventando un tutt’uno, inizialmente meccanico, successivamente anche biologico, con il resto della struttura cranica.

□ PREVENIRE LESIONI ISCHEMICHE E DEL MUSCOLO TEMPORALE

Nella progettazione chirurgica di demolizione-ricostruzione occorre concepire un lembo estetico, che non debordi dalla attaccatura dei capelli e coi margini a “zig-zag”, e considerare le due criticità: rispettare il più possibile i tronchi arteriosi principali e danneggiare il meno possibile il muscolo temporale al fine di prevenire l’atrofia conseguente.

Ciò sarà importante nella successiva fase ricostruttiva per un migliore risultato estetico e funzionale (masticazione), nonché per una migliore osteointegrazione della

cranioplastica custom made che completerà la procedura chirurgica in un unico tempo⁽¹²³⁾.

□ PREVENIRE SOLUZIONI DI CONTINUO

Può succedere che, durante il drillaggio sull'osso, si asporti troppo tessuto e la cranioplastica custom made così non aderisca perfettamente al perimetro osseo. Ma se questo è un errore tecnico può altresì verificarsi il caso che si debba abbondare nell'asportazione ossea su una particolare area in modo non previsto durante la progettazione della protesi su misura in quanto si reperta, all'atto chirurgico, una zona ossea patologica che non può essere lasciata in situ.

In questi casi può rendersi necessario l'uso di un riempitivo per colmare le soluzioni di continuo fra cranioplastica ed osso.

Fra i sostituti ossei morbidi, assai versatile appare la polvere di fosfato di calcio^(27,61,119). Miscelando quest'ultima con una soluzione acquosa di fosfato di sodio si ottiene una pasta modellabile, utilizzabile sia nelle rifiniture ed il rinforzo strutturale nelle ricostruzioni craniche, sia nel ripristino di piccole lacune dello scheletro cranio-facciale o nel tamponamento della base cranica o del seno frontale. La pasta indurisce in pochi minuti, ed una volta cristallizzata può essere abrasa e rimodellata con il drill. Essendo molto affine alla componente minerale dell'osso, questo materiale osteoconduttivo è un ottimo scaffold che permette la penetrazione degli osteoblasti e degli osteoclasti favorendo così una nuova apposizione ossea⁽⁷¹⁾.

□ PROBLEMATICHE DELLA DURA E DELLA CUTE

Non è infrequente, soprattutto in craniolacunie inveterate di grandi dimensioni, che si assista ad una progressiva *retrazione cutanea*. Questo può creare una certa difficoltà in fase di chiusura una volta posizionata la protesi.

Se la mancanza di stoffa è di pochi millimetri o al massimo di 1-2 cm (ovviamente a seconda dell'estensione del lembo cutaneo), l'incisione della fascia sottogaleale con tagli paralleli permette di recuperare con una certa facilità il tessuto mancante per arrivare ad una sutura non trazionata⁽¹¹⁰⁾.

Se l'ammacco è più rilevante, l'unica possibilità è realizzare una espansione cutanea⁽⁷⁶⁾. Questo comporta inevitabilmente un allungamento dei tempi di attesa per

realizzare l'impianto protesico, ma indubbiamente rende assai più agevole il giusto posizionamento dei lembi cutanei.

Consensualmente o in modo autonomo può anche realizzarsi una *retrazione durale*. Questa avviene specialmente quando la sofferenza parenchimale sottostante (post-traumatica, post-ischemica, ecc.) toglie sostanza ed elasticità facendo sì che la dura si acquatti su se stessa. In fase chirurgica si può tentare un patch durale sospendendo poi lo stesso alla cranioplastica per favorire quella minima riespansione residua parenchimale. Evento non sempre possibile in quanto sovente lo strato corticale cerebrale è adeso alla dura per fattori aderenziali cicatriziale e lo scollamento necessario può portare ad un sanguinamento piaie e ad ulteriore sofferenza a carico della superficie encefalica. D'altra parte, nelle situazioni di reale impossibilità a portare a parete la dura si assiste al formarsi di una raccolta liquida extradurale, a lente biconvessa, ad evoluzione cronica autolimitantesi che disturba più il chirurgo che la rileva alla TC cranica che il Paziente stesso⁽¹¹⁴⁾.

A causa delle ripetute chirurgie o dei trattamenti a cui è sottoposto il Paziente (radioterapia, nei casi di demolizione-ricostruzione cranica) o per complicanze locali (infezioni, decubiti da sistemi di sintesi, ecc.) si può assistere ad un *danno cutaneo* che va dalla ipotrofia alla soluzione di continuo. Mentre l'infezione locale è una controindicazione assoluta alla realizzazione di una cranioplastica, l'ischemia, la necrosi o i decubiti cutanei possono essere affrontati in sede chirurgica con molteplici accorgimenti. Si va dalla realizzazione di lembi cutanei secondo le più svariate tecniche alla apposizione di un foglio di matrice dermica fra cranioplastica e sottocute⁽²⁶⁾.

L'aver una particolare attenzione e cura della cute deriva dal fatto che è fonte importante di principi nutritivi e di potenziamento delle difese immunitarie. In presenza di dura sintetica, nei casi di decompressione cranica con duroplastica, il processo osteomimetico delle cranioplastiche in HA può avvenire in gran parte dalla sovrastante epidermide più che dai margini stessi della craniolacunia. Il limitato successo clinico od il fallimento nelle cranioplastiche può trovare uno dei suoi epifenomeni anche nella non vitalità funzionale (scarsa vascolarizzazione) del lembo cutaneo sovrastante. La vascolarizzazione è quindi un processo critico durante la crescita ossea e la sua riparazione⁽⁸⁹⁾.

□ RADIOBIOLOGIA

Non è infrequente che Pazienti trattati per asportazione di una lesione destruen-

te la calotta cranica e successiva apposizione di una cranioplastica necessitano non solo di successivi controlli neuroradiologici, ma anche di trattamenti radioterapici.

Dalle acquisizioni sperimentali si è calcolato che il materiale più schermante le radiazioni ionizzanti è l'HA. I dosimetri posti immediatamente sotto la protesi di PMMA presentano un valore di dose superiore a quello calcolato nel dosimetro posto sotto la protesi in HA.

Ciò dovrebbe essere tenuto in debito conto da chi realizza dei piani di cura per il trattamento radioterapico successivo alla chirurgia⁽¹¹⁰⁾.

□ SUCCESSIVI INTERVENTI CHIRURGICI

L'affinamento delle tecniche e la maggior aspettanza di vita rendono possibile che un Paziente sottoposto ad intervento di cranioplastica possa incorrere in un nuovo intervento chirurgico. È indubbio che il comportamento biologico delle protesi in HA sia diverso da quelle in PMMA. La calotta in PMMA solitamente è ben scollabile, sia nel suo perimetro sia nel suo versante durale, in quanto poco o nulla interagisce con il tessuto biologico circostante, anche a distanza di molti anni. Assai diverso è il caso dell'uso di protesi in HA. A distanza di circa un anno dall'impianto l'osteointegrazione può essere più o meno completa e nel tempo aumenta in modo esponenziale. Per questo, alla fine la protesi può risultare completamente osteointegrata e, in caso di successiva chirurgia, necessitare dell'uso del craniotomo non solo come se si trattasse della normale teca ossea, ma anzi con una resistenza al taglio maggiore⁽¹¹⁰⁾.

□ CONCLUSIONI

L'uso delle neuroimmagini, di fatto, ora copre tutto l'arco della realizzazione e messa a dimora di una cranioplastica, ancor più se si tratta di una demolizione-ricostruzione cranica. L'iniziale acquisizione dei dati TC cranici del Paziente, il successivo modello 3D in resina o virtuale, la successiva neuronavigazione per creare l'alloggiamento della cranioplastica si avvalgono delle neuroimmagini. Allo stato attuale non si può prescindere da questa filiera computerizzata che va dalla progettazione alla realizzazione dell'atto chirurgico se si vuole ottenere il miglior risultato possibile⁽¹¹⁰⁾.

Sebbene la precisione data dal navigatore sia elevata, esiste comunque un errore macchina, soprattutto sulla corretta sovrapposizione delle immagini TC del model-

lo cranico in resina con la RM encefalica del Paziente ed a questo si aggiunge anche il possibile errore nel drillaggio, seppur neuronavigato, ma tale errore (solitamente pochi mm) è sicuramente inferiore a quello che si realizzerebbe se la demolizione fosse fatta con stampo della protesi e la sua localizzazione fosse guidata dai semplici reperi anatomici. In tale eventualità, l'errore di collocazione può raggiungere e superare il cm. Inoltre, l'uso del neuronavigatore in modo estensivo durante la procedura chirurgica riduce i tempi operatori in quanto la craniectomia avviene in modo rapido e preciso senza continue verifiche con lo stampo⁽¹¹⁰⁾.

Dato che la tecnologia supporta ormai tutto ciò e che il neuronavigatore è patrimonio di quasi tutte le neurochirurgie, va dunque considerata prassi, tranne casi eccezionali, realizzare una demolizione-ricostruzione in un unico tempo, produrre la protesi con procedura su misura ed allocarla in modo neuronavigato⁽¹¹⁰⁾.

Durante l'atto chirurgico, naturale complemento del neuronavigatore è la TC intraoperatoria che permette di valutare, già in sala, sia la buona riuscita dell'intervento di asportazione della lesione sia di successiva allocazione della protesi. Tale opportunità ha ancora più importanza quando si tratta di interventi al confine fra neuro- e splancnocranio (profili orbitari, radice del naso, ossa zigomatiche, ecc.) dove il recupero della simmetria gioca un ruolo preponderante. La TC permette, infatti, non solo una valutazione morfologica, ma anche di realizzare in tempo reale delle misurazioni lineari o geometriche⁽¹¹⁰⁾.

□ IL CRANIOFILLING

È noto che i profili cranici sono differenti per la femmina da quelli dei maschi, soprattutto nella porzione frontale.

Vi può essere, oltre che nelle franche situazioni patologiche (post-traumatiche, malformative o tumorali) la necessità di intervenire su un tavolato osseo non consono o alterato, al fine di restituire la morfologia iniziale o modificarne i lineamenti (ad esempio nel passaggio da sesso maschile a quello femminile, dove la silhouette delle prominente sopraciliari e le bozze frontali hanno bisogno di una correzione)⁽⁴⁹⁾.

Sono quei casi dove non vi è la necessità specifica di demolire parte della teca per poi ricostruirla in modalità *CustomBone*, ma piuttosto di colmarne e pareggiarne gli ammanchi. In questi casi specifici si può fruire del craniofilling. Vale a dire di una protesi (solitamente in PMMA, ma anche in HA) che grazie allo spessore variabile, ben si adatta alle asperità della superficie cranica o ne modifica la curvatura a piacimento.

Non è certo una tecnica nuova⁽⁶⁹⁾, ma abbiamo cercato di perfezionarla e renderla esteticamente più funzionale fruendo della metodologia custom made⁽¹²²⁾ e non affidandosi solo alla modellazione a mano libera⁽⁴⁹⁾.

L'HA presenta ancora dei limiti nell'utilizzo in quanto non permette di realizzare spessori marginali sottili che sfumino sulla superficie cranica circostante. C'è necessità di realizzare uno sfondato d'accoglimento mediante un drillaggio neuronavigato. Da questo iniziale svantaggio si ha però una maggior garanzia che il manufatto non dislochi e indubbiamente una migliore ecologicità. Se si rendono necessarie delle fissazioni rigide, meglio fruire di placchette e viti riassorbibili⁽¹²²⁾.

Siamo convinti che nel prossimo futuro, questo sarà un campo di espansione molto promettente per la protesica in HA, in quanto i nuovi materiali a durezza variabile troveranno una loro precisa collocazione nel realizzare il miglior craniofilling.

CAPITOLO VI

La complicità più temibile per il mantenimento della protesi

INTRODUZIONE

L'infezione di una protesi solitamente porta a decidere la rimozione del manufatto, con perdita dei benefici connessi.

Nella nostra casistica di cranioplastiche (dal 2004 al 2013) sono stati affrontati tre casi di protesi infette e, dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, si è provato a trattarle conservativamente. In un caso si è ottenuta la guarigione preservando la protesi. Questo caso documenta che se ci si trova di fronte ad un sito infetto, la protesi custom made in HA può permettere soluzioni di trattamento alternative rispetto ai postulati classici.

CASISTICA

■ **CASE REPORT 1.** Maschio di 11 anni con ampia craniolacunaria al vertice in esiti di aplasia congenita della cute associata ad un difetto dello scheletro cranico sottostante. Nel tempo sottoposto ad una decina di interventi chirurgici ricostruttivi, compresa plastica durale sintetica, senza mai giungere ad una risoluzione definitiva. Alla nostra osservazione si presenta per la sostituzione di una protesi custom made in idrossiapatite porosa fratturata con diastasi della ferita chirurgica secondaria ad infe-

zione locale da *Enterobacter Cloacae*. Dopo opportuna terapia, gli esami bioumorali per gli indici di flogosi risultano ripetutamente nella norma e svariati tamponi colturali di superficie negativi. Due esami scintigrafici con leucociti marcati pure negativi. Viene quindi sottoposto a cranioplastica con protesi in HA. A distanza di alcune settimane nuova diastasi della ferita con isolamento del batterio noto. Si propone la rimozione della cranioplastica dopo blando tentativo terapeutico con antibiotico specifico anche in considerazione del fatto che sia il Pediatra sia l'Infettivologo ritengono che il piccolo Paziente non possa sostenere una terapia antibiotica di alcuni mesi.

■ **CASE REPORT 2.** Maschio di 43 anni con vasta cranioiacunia sinistra in esiti di decompressione cranica con plastica durale sintetica a seguito di un infarto rosso massivo nei territori dell'arteria cerebrale media. Un mese dopo il primo ricovero gli viene riposizionato l'opercolo osseo che però deve essere rimosso per suppurazione della ferita chirurgica. Agli esami microbiologici isolamento di *Klebsiella Pneumoniae ssp pneumonia* produttrice di carbapenemasi. Bonifica chirurgica del sito con sterilizzazione dell'opercolo osseo e riposizionamento dello stesso con terapia antibiotica specifica, per più cicli, per via infusiva. Nonostante questo, empiema che a distanza di oltre un anno impone la rimozione definitiva dell'opercolo osseo. Nel tempo tutti gli indici di flogosi si negativizzano, compresa la procalcitonina al pari della scintigrafia con leucociti marcati. Giunge quindi alla nostra osservazione 6 mesi dopo per l'impianto di una protesi custom made in HA. Diastasi e suppurazione della ferita dopo 2 settimane dall'impianto della cranioplastica, con isolamento di *Klebsiella Pneumoniae*. Trattamento antibiotico con Rifampicina, Tigeciclina e Colistina, in quanto, pur avendo proposto la rimozione della protesi, il Paziente la rifiuta. La protesi sarà poi asportata a distanza di qualche mese presso un altro Centro. Dopo una settimana si ripresenta un empiema che impone un reintervento chirurgico.

■ **CASE REPORT 3.** Femmina di 68 anni. La Signora è stata sottoposta ad intervento chirurgico di clippaggio di aneurisma dell'arteria cerebrale media di destra e craniotomia decompressiva fronto-temporo-parietale, senza plastica durale. In considerazione del fatto che a fronte di un iniziale miglioramento cognitivo e motorio la Signora presenta un rilevante peggioramento clinico, si decide di intervenire per il posizionamento della cranioplastica anche se la pregressa ferita chirurgica risulta ancora minimamente diastasata. Lo screening sierologico e colturale risulta comunque nella norma. Due mesi dopo la cranioplastica in HA la Signora presenta una vistosa tumefazione dei tessuti molli in sede di muscolo temporale a destra con iniziale diastasi della pregressa ferita chirurgica. Le indagini preliminari mostrano un innalzamento di tutti gli indici di flogosi. Ripetuti esami batteriologici danno l'evidenza della

presenza di uno *Staphylococcus Aureus* in sede di ferita chirurgica. Si sottopone anche a scansioni SPECT con correlazione TC del cranio, a 2 ore e 24 ore dalla somministrazione endovena di Ab-Anti Granulociti marcati con ^{99m}Tc . Il quadro scintigrafico appare compatibile con la presenza di un processo infettivo acuto in sede di cranioplastica. Viene quindi impostata la terapia farmacologica con Levofloxacin (750 mg) e Rifampicina (600 mg), ogni 24 ore per 2 mesi, previo courettage della ferita chirurgica con abbondanti lavaggi, ma con preservazione dell'impianto protesico, e si conclude con la cruentazione dei tessuti molli. Seguono, normalizzazione degli indici di flogosi e negatività dei vari controlli scintigrafici con radiofarmaco specifico. Il follow up è di quasi 7 anni senza evidenza di infezione in sede d'intervento.

□ DISCUSSIONE

Una delle possibili complicanze delle cranioplastiche, qualsiasi sia il materiale utilizzato, è l'infezione. La sua incidenza sia con osso autologo sia con materiali non biologici, è relativamente bassa (1-11%)^(8,31).

Anche se alcuni materiali, come l'osso autologo e il polimetilmetacrilato, hanno un maggior rischio di infettarsi, mentre altri come il titanio e l'HA hanno un rischio inferiore^(55,62).

La struttura e la composizione chimica dell'HA sembra conferire all'impianto una relativa resistenza alle infezioni. Resistenza dimostrata anche da esperimenti con inoculazione di batteri⁽⁵⁵⁾.

Specificatamente, per la protesi HA custom made (*CustomBone Service Fin-Ceramica, Faenza*) da noi utilizzate il rischio di infezione è basso.

Dal novembre 1997 all'aprile 2013, nel mondo gli interventi di cranioplastica in modalità custom made in HA sono stati 2.900 su 2.697 Pazienti. Nel follow up sono stati seguiti 2.887 impianti (in 2.684 Pazienti) e si sono riscontrate 51 infezioni del dispositivo protesico (1,77%). L'asportazione della protesi è avvenuta in 32 casi. In 28 casi la protesi di backup è stata già riposizionata dopo bonifica del sito chirurgico ed opportuna attesa (in media 6 mesi), mentre 4 casi sono ancora in programmazione chirurgica. In 13 casi si sono scelte altre soluzioni mentre in 1 caso si è riposizionata la protesi di backup senza attendere la effettiva bonifica. In 5 casi la cranioplastica in HA è stata lasciata in situ e si è instaurato un trattamento farmacologico su indicazione dell'antibiogramma (*dati forniti da Fin-Ceramica, Faenza*). Il caso da noi segnalato è stato il primo di questa serie.

La maggior parte degli impianti sono infettati da patogeni comuni, saprofiti della pelle, che di solito contaminano le procedure chirurgiche. Si tratta in genere di microorganismi della famiglia degli Staphylococchi, di solito *S. aureus* e tali infezioni si possono sviluppare quasi immediatamente dopo l'intervento o in ritardo di 3-43 mesi^(31,75,96). L'esito più frequente di questa complicazione quando lasciata a sé è la fistolizzazione, raramente il processo infiammatorio si fa strada verso le meningi⁽¹⁹⁾.

Nella quasi totalità dei casi è consigliata l'asportazione del manufatto e la bonifica della ferita⁽¹¹⁰⁾.

Il fatto di asportare la protesi infetta porta però ad una serie di eventi negativi:

- possibile ritardo nel recupero cognitivo-motorio,
- necessità di 2 procedure chirurgiche aggiuntive (una per la rimozione della protesi, una per il reinserimento di una nuova cranioplastica dopo la bonifica del terreno),
- mancanza di una protezione del tessuto cerebrale e la presenza, per molti mesi, di una deformità cosmetica con perdita della soddisfazione del Paziente,
- costo aggiuntivo per la realizzazione della nuova protesi (anche se, in molti casi, si potrebbe utilizzare la seconda protesi, in dotazione ad ogni impianto).

Sia che si asporti la protesi ritenuta infetta, sia che si tenti di salvarla, il Paziente deve sottoporsi a terapia antibiotica per diversi mesi. Quindi, in entrambi i casi, il disagio per il Paziente ed i relativi costi per l'antibiotico sono gli stessi.

In considerazione di questi elementi, a fronte di un minimo rischio di infezione sistemica, sempre presente, abbiamo optato in tutti e tre i casi per un trattamento conservativo con terapia antibiotica endovena. Siamo stati indirizzati in questa decisione da alcuni successi terapeutici riportati in letteratura, anche se riguardanti case report e serie limitate di Pazienti^(8,17,31,55).

Importante sottolineare come tutti questi casi hanno ricevuto una terapia antibiotica mirata, inizialmente per via endovenosa, fino alla completa risoluzione della ferita. Tale terapia era associata ad un trattamento chirurgico locale di pulizia. Johnson e coll. riportano un caso dove è stata usata una cranioplastica di titanio e cemento di HA⁽⁵⁵⁾. A seguito dell'infezione del manufatto hanno asportato la mesh in titanio ed hanno revisionato la ferita salvando la porzione in HA. Altri Autori descrivono Pazienti con infezioni dell'opercolo osseo sottoposti ad irrigazione e revisione della ferita chirurgica che poteva comportare, oltre al lavaggio, anche la sterilizzazione del lembo osseo nonché una irrigazione in continuo, con o senza antibiotico, dei tessuti molli^(8,17,31).

Ha influito, inoltre, sulla nostra scelta terapeutica, la nostra esperienza con 3 casi di osteite dell'opercolo di osso autologo che abbiamo trattato con terapia antibiotica

per alcuni mesi e che hanno conservato a distanza di anni l'integrità dell'opercolo e la negatività sierologica degli indici di flogosi.

Durante l'antibioticoterapia abbiamo monitorato costantemente gli indici bioumorali di flogosi e lo stato di infezione della protesi mediante la scintigrafia con leucociti marcati. Quest'ultima è una indagine diagnostica che si propone di identificare la presenza di eventuali focolai di infezione.

La scintigrafia con leucociti marcati ha una sensibilità ed una specificità che può giungere intorno al 95%, ma può presentare dei falsi negativi. Alcuni noti (osteomieliti cronica con scarso accumulo di leucociti nel tempo o nei "sequestri ossei" infettivi visibili radiologicamente, ma che risultano aree "fredde" nel 30-75% al corrispettivo scintigrafico dei casi di infezioni ossee "centrali") ed in parte superabili con la cosiddetta tecnica trifasica, altri meno. Lo spazio fra superficie interna della protesi cranica e plastica durale sintetica può costituire un territorio di mantenimento in forma paucisintomatica di un'infezione, scarsamente o per nulla raggiunta dalle componenti bioumorali (negatività degli indici ematici per flogosi e dell'esame scintigrafico) e da quelle terapeutiche (antibiotici). Quindi, anche se solitamente si aspettano 3-6 mesi dalla risoluzione dell'infezione prima di programmare l'impianto di una protesi cranica, ciò non può considerarsi in tutti i casi una garanzia. Il fatto che nel terzo caso si sia potuto salvare la protesi custom made è forse da imputare proprio all'evenienza che la dura madre era integra (conservazione dell'apporto ematico e dei componenti in esso contenuti) nonché, forse, da una minore aggressività batteriologica, pur nell'evidenza di una ferita "infetta" all'atto chirurgico per l'impianto della cranioplastica⁽¹¹⁵⁾.

□ CONCLUSIONI

Da questa nostra esperienza possiamo dedurre che in presenza di alcuni elementi specifici:

- materiale protesico meno predisposto all'infezione, come l'HA;
- dura integra;
- TC e RM encefaliche negative per empiema;
- scalpo ben vascolarizzato;
- una terapia antibiotica appropriata nella scelta del farmaco, nel dosaggio e nella durata, associata ad una pulizia locale quando necessaria e ad un costante monitoraggio bioumorale degli indici di flogosi e controllo locale con scintigrafia con leu-

cociti marcati, può consentire un trattamento conservativo della protesi. Gli esami vanno sempre integrati con una attenta valutazione dei possibili falsi negativi per interferenza (situazione locale, terapie con antibiotici o cortisonici). La scintigrafia, oltre agli indici di flogosi, rimane comunque un riferimento utilissimo nello studio delle infezioni e della risposta alla terapia anche se non esiste, a tutt'oggi, un metodo capace di diagnosticare in modo affidabile qualsiasi tipo di infiammazione o infezione che possa essere indicato come gold standard, specie quando la dura sottostante la cranioplastica è sostituita da un prodotto sintetico⁽¹¹⁵⁾.

In particolare, per le protesi custom made in HA, la preservazione dell'impianto sembra essere una promettente strategia.

Occorre sicuramente ulteriore esperienza, ma noi pensiamo che sia necessario rivalutare lo standard di trattamento delle infezioni delle cranioplastiche, che comporta l'immediata asportazione della protesi. In casi specifici, una appropriata terapia antibiotica può consentire la preservazione dell'impianto e potrebbe diventare la prima scelta terapeutica.

CAPITOLO VII

□ **La rigenerazione ossea e dermica nelle cranioplastiche in idrossiapatite porosa**

□ **INTRODUZIONE**

I difetti ossei di dimensioni critiche, causati da traumi, resezioni tumorali o altre patologie, non riescono quasi mai ad essere corretti sfruttando la sola capacità rigenerativa intrinseca dell'osso. Per tale motivo è necessario un innesto riempitivo della lacuna.

L'osso è fra i tessuti più frequentemente usati per riempire il difetto della scatola cranica, per la morfologia della struttura, ma il suo utilizzo non è privo di svantaggi. Gli innesti di osso autologo sono gravati da un ulteriore trauma nel sito donatore e sono disponibili in limitate quantità; mentre gli innesti omologhi presentano potenziali rischi di trasmissione di malattie infettive (Human Immunodeficiency Virus: HIV) come pure quelli eterologhi (Bovine Spongiform Encephalopathy: BSE). Inoltre, gli innesti ossei, fino al 50% dei casi vanno incontro a riassorbimento^(46,121). A causa di queste limitazioni sono stati sviluppati vari materiale sostitutivi dell'osso, anche se nessuno finora può considerarsi ottimale sotto tutti i punti di vista (biomimetismo e resistenza primaria). Pertanto è stato necessario ricercare nuove strategie alternative. In quest'ottica, la medicina rigenerativa e l'ingegneria tessutale offrono interessanti prospettive, con materiali che possono promuovere e guidare i meccanismi riparativi dei tessuti.

Qui riportiamo la nostra esperienza pratica di chirurgia ricostruttiva della teca

cranica con biomateriali che permettono la rigenerazione ossea, cranioplastiche in idrossiapatite porosa a cui durante l'intervento chirurgico viene applicato un gel piastrinico, e la rigenerazione dermica, con impianti a singolo strato di matrice dermica.

□ MATERIALI E METODI

PAZIENTI. Sono state prese in considerazione, in modo continuativo, le cranioplastiche custom made in HA porosa (*CustomBone Service Fin-Ceramica, Faenza*) realizzate dal 2004 al 2010 presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine e l'Azienda Spedali Civili di Brescia.

Sul totale delle cranioplastiche in 7 casi si è ingegnerizzata la protesi durante l'atto chirurgico inserendo fra bordo osseo e protesi e fra superficie esterna della protesi e tessuti molli sovrastanti un sottile strato di gel piastrinico (2-3 mm), in alcuni casi caricato con granuli di idrossiapatite di 900 μm (caratterizzati da una macroporosità interconnessa variabile da 5 a 50 μm) per colmare ogni discontinuità tra margine della cranioplastica e margine osseo.

In 5 casi di cranioplastica dove la cute sovrastante era ridotta nel trofismo si è applicato un foglio di matrice dermica. I casi interessati dalla matrice dermica erano diversi da quelli che avevano fruito del gel piastrinico.

Tutti i Pazienti sono stati sottoposti ad un controllo TC encefalico entro 48 ore dall'intervento chirurgico (tempo 0) e successivamente entro il terzo, il sesto mese ed a circa un anno dall'intervento. Per tutti il follow up è stato superiore all'anno.

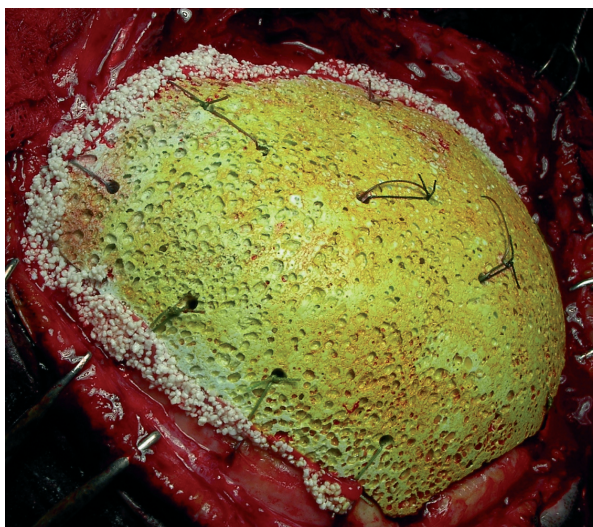
Il trofismo dermico è stato valutato con l'ausilio della RM encefalica entro i tre mesi dall'intervento.

In tutti i Pazienti è stato ottenuto un valido consenso informato sia sulla procedura sia sui materiali utilizzati.

GEL PIASTRINICO. Per la realizzazione del gel piastrinico si sono applicati i seguenti step procedurali:

1. predeposito ematico di circa 65 ml di sangue venoso 2 giorni prima dell'intervento chirurgico (massimo 4 giorni prima);
2. processazione del prodotto con 2 centrifugazioni da 15 minuti a bassi giri (la prima a 180-200 x g, la seconda a 560 x g);
3. ottenimento di un concentrato piastrinico di circa 8 ml (conta piastrinica su concentrato di 1.265.000 μL , con arricchimento piastrinico del 616% e recupero piastrinico del 64%);

Figura 1. Posizionamento del gel piastrinico miscelato con granuli di HA nei perimetri anteriori della cranioplastica. Posteriormente l'interspazio fra perimetro osseo e cranioplastica è lasciato libero.



4. miscelazione del concentrato piastrinico con attivatore (calcio gluconato e siero autologo) durante l'atto chirurgico con formazione del gel (in 3-5 minuti) ed applicazione del gel piastrinico sulla cranioplastica in idrossiapatite (Figura 1). Il gel veniva utilizzato entro 15-20 minuti dall'attivazione del concentrato.

I Pazienti, nelle ore precedenti il prelievo ematico, dovevano evitare l'assunzione di latticini. Inoltre, non dovevano essere portatori di malattie cardiovascolari o essere piastrinopenici, non dovevano assumere beta-bloccanti o terapia anticoagulante. Dovevano essere escluse infezioni in corso e/o positività all'HIV ed all'epatite. Nessuno dei nostri Pazienti era affetto da malattie metaboliche.

MATRICE DERMICA. Impianto semi-biologico (*Integra*[®] Dermal Regeneration Template Single Layer film) non vivente costituito da una membrana a singolo strato, in pratica un foglietto poroso composto di collagene reticolato, ricavato da tendine achilleo bovino, e da glucosaminoglicano (condroitina-6-solfato), che viene posizionato prima di richiudere i tessuti molli sopra la cranioplastica. Misure 20 x 25 cm ed in 2 casi di estrema sottigliezza dermica sono stati applicati 2 foglietti sovrapposti.

□ **RISULTATI**

Nel periodo in studio sono state inserite cranioplastiche in HA con procedura custom made in 68 Pazienti (42 maschi e 26 femmine). Il 60% in seguito a trauma

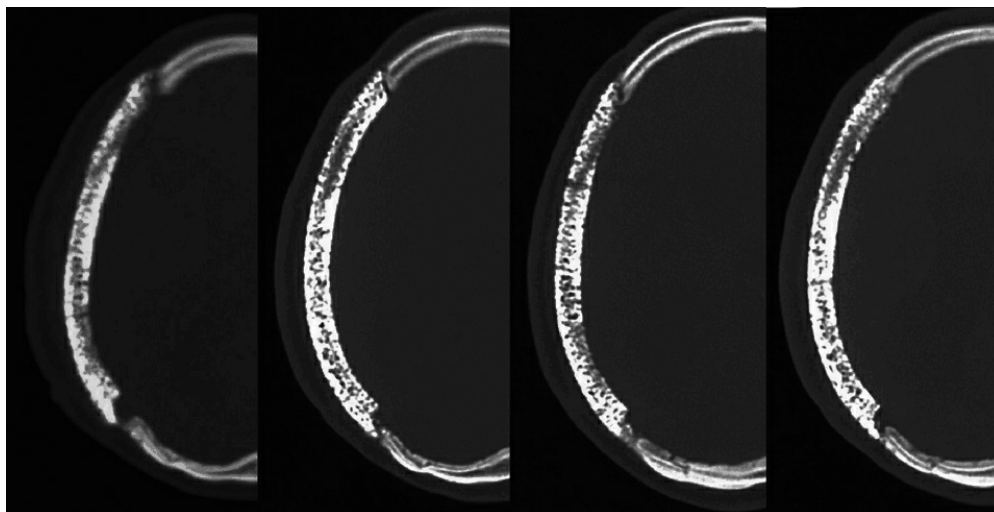


Figura 2. Controllo TC cranico seriato (tempo 0, entro 3, 6 e 12 mesi dall'impianto di cranioplastica in HA porosa custom made). Nell'area frontale è stato posizionato il gel piastrinico misto a granuli di idrossiapatite, mentre l'area occipitale ne è priva. Dal terzo al sesto mese si rileva una iniziale osteointegrazione frontale che si completa entro l'anno, mentre è assai più difficoltosa nell'area posteriore.

cranico o trattamento decompressivo cranico (post-traumatico, post-ischemico o post-emorragico), il 20% per tumori interessanti la teca cranica, il 18% quale trattamento di seconda linea a seguito di riassorbimento dell'opercolo osseo o osteite dell'osso autologo, il 2% per reazioni avverse dall'uso di altri materiali per la realizzazione di cranioplastiche.

Tre Pazienti hanno ricevuto un impianto doppio, per le estese dimensioni della craniolacunia. Tutte le procedure chirurgiche di demolizione-ricostruzione cranica nei casi destruenti la teca cranica sono state condotte con l'ausilio del neuronavigatore presso il centro di Udine, con l'ausilio di reperi anatomici nel centro di Brescia.

Tutti i Pazienti hanno riportato un ottimo risultato estetico e funzionale.

GEL PIASTRINICO. Per valutare se l'applicazione del gel piastrinico sulla cranioplastica in HA di fatto accelera il processo osteomimetico si deve forzatamente avere un approccio olistico. Difficile confrontare due gruppi di Pazienti quali chi ha avuto e non ha avuto il gel piastrinico essendoci troppe variabili con un campione di Pazienti troppo piccolo.

Per valutare il grado di ossificazione sui bordi della cranioplastica ci si è avvalsi dell'uso della TC cranica con risoluzione per osso.

Ai vari controlli TC cranici seriati (tempo 0 ed a 3, 6, 12 mesi circa), si è visto

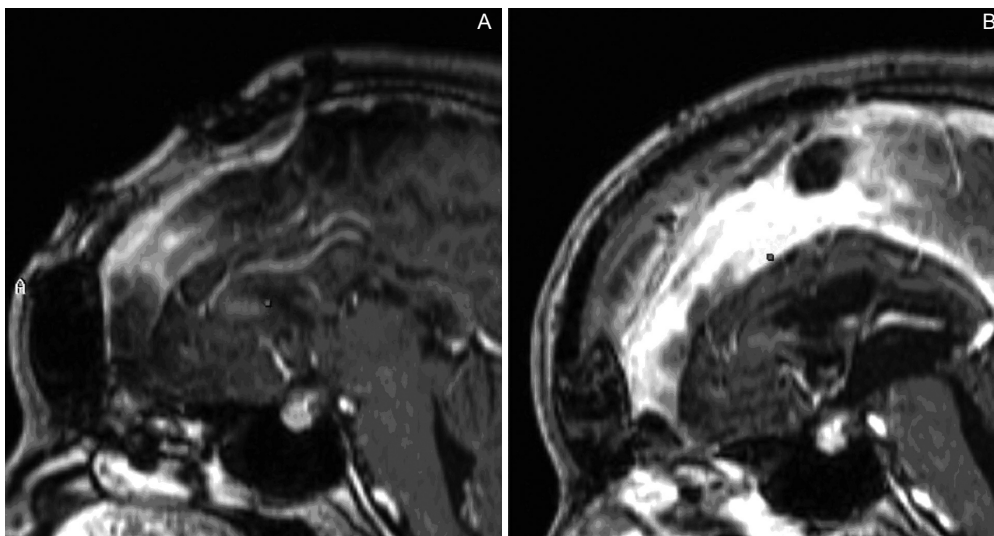


Figura 3. Immagini RM prima e dopo l'inserimento di una cranioplastica frontale custom made in idrossiapatite porosa con sovrapposizione di un foglietto di matrice dermica. Nella RM pre-intervento (A) il derma appare assottigliato e discontinuo nello spessore, mentre nel controllo RM post-chirurgico (B) a distanza di alcuni mesi il derma ha riacquisito il trofismo quasi del tutto simile a quello riscontrato posteriormente alla congiunzione cranioplastica-tavolato cranico.

che già entro i 3-6 mesi nel perimetro interessato dall'apposizione del concentrato piastrinico si rileva una iniziale osteointegrazione che spesso manca in quelli senza gel piastrinico (Figura 2). I risultati, che si consolidano poi nei mesi successivi, non mostrano differenze rilevabili fra quelli trattati da gel piastrinico da solo o con aggiunta di granuli di HA.

MATRICE DERMICA. Nei casi dove è stata inserita una matrice dermica fra protesi e tessuti molli, si è rilevato, mediante RM encefalica, che il trofismo del derma è notevolmente migliorato rispetto alla situazione prechirurgica nel volgere di poche settimane (Figura 3).

COMPLICANZE. Nella nostra serie abbiamo avuto due complicanze, tutte e due nel gruppo dove non si è usato il gel piastrinico e non si è inserita la matrice dermica. Una necrosi ischemica del lembo cutaneo (Paziente già più volte operato per meningioma, pregressa infezione dell'opercolo un decennio prima; problematica da noi risolta con lembo di rotazione dopo aver asportato la protesi) ed un caso di infezione dei tessuti molli sovrastanti la cranioplastica (conservata la protesi dopo idonea e prolungata terapia medica).

□ DISCUSSIONE

OSTEOINTEGRAZIONE. La cranioplastica ideale deve possedere spiccate proprietà biomimetiche (biointerazione, biointegrazione, biostimolazione)⁽⁶⁶⁾. In questo caso, attualmente, il materiale ideale è l'HA^(66,67,68). Tutte le forme di HA hanno un'eccellente biocompatibilità e quando posizionate a diretto contatto con l'osso mostrano osteoconduzione e osteointegrazione ed, in presenza di fattori di induzione della crescita ossea, anche osteoinduzione. L'HA però presenta una iniziale relativa fragilità. Affinché le proprietà fisico-meccaniche della protesi siano adeguate alle sollecitazioni fisiche richieste in ambiente fisiologico deve perciò trascorrere un periodo, più o meno lungo, dove il manufatto di HA è più vulnerabile rispetto all'osso naturale che deve mimare e sostituire.

Al fine, quindi, di accelerare il processo di invasione degli osteoblasti ed osteoclasti nello scaffold, per velocizzare sia l'osteoiduzione sia il raggiungimento di una resistenza meccanica almeno pari a quella dell'osso normale circostante, abbiamo utilizzato, direttamente in sala operatoria, emoderivati autologhi per la rigenerazione tissutale quali il "gel piastrinico"^(59,74).

La procedura di preparazione di gel piastrinico da sangue periferico porta alla riduzione dei globuli rossi e il prodotto finale risulta così composto:

- piastrine, concentrate 4-6 volte rispetto ai valori fisiologici;
- fattori di crescita, concentrati 4-6 volte rispetto ai valori fisiologici;
- fibrina, a valori fisiologici;
- globuli rossi, meno del 15% rispetto ai valori fisiologici.

Le proprietà biologiche del gel piastrinico, ossia la rigenerazione tessutale, vanno attribuite ai "fattori di crescita", che agiscono in sinergia alle altre, numerose e differenti molecole liberate dalle piastrine attivate^(59,60).

Dei fattori di crescita contenuti nelle piastrine, che contribuiscono attivamente alla stimolazione e replicazione delle cellule favorevoli alla formazione di tessuto osseo, è stata ben documentata l'attività del:

1. PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*), che ha un'azione mitogena ed angiogenetica, regolatrice di altri fattori di crescita;
2. EGF (*Epidermal Growth Factor*), che ha un'azione stimolante le cellule mesenchimali ed epidermiche;
3. TGF β (*Transforming Growth Factor beta*), che ha un'azione stimolante i fibroblasti ed i preosteoblasti, inibente le cellule epiteliali ed endoteliali, gli osteoclasti ed il riassorbimento osseo;

4. IGF I e II (*Insulin like Growth Factor*), che ha un'azione stimolante gli osteoblasti, i loro precursori e la deposizione dell'osso.

La rigenerazione ossea essenzialmente scaturisce dalla sinergia di tre elementi:

- 1) l'osteokonduzione affidata alla matrice ceramica porosa della cranioplastica;
- 2) l'osteoinduzione potenziata dai fattori di crescita del gel piastrinico;
- 3) l'osteogenesi garantita dalla presenza di cellule osteoblastiche o staminali mesenchimali con potenzialità di differenziazione in senso osteogenetico dell'osso che circonda la cranioplastica.

Per valutare l'avvenuta osteointegrazione della protesi in HA con il bordo osseo circostante solitamente si fa riferimento alle scansioni TC con visualizzazione delle finestre per osso⁽¹¹⁴⁾. Tale valutazione non è scevra da critiche in quanto, variando anche di poco il range della finestra di visualizzazione, la continuità fra protesi ed osso può essere più o meno evidente. Inoltre, poco o nulla si sa sulla effettiva ossificazione nelle aree lontane dai bordi protesici. Una valutazione indiretta che ciò possa avvenire si è avuta nei casi di frattura della protesi per trauma a distanza di tempo dal suo impianto dove, sempre con metodica TC, è stato possibile documentare che la rima di frattura che attraversava tutta la protesi, ma con margini ben giustapposti, a distanza di qualche mese risultava saldata^(82,83).

Metodi più validi quantitativamente sono quelli di medicina nucleare. Con l'esame scintigrafico è possibile valutare, riferendosi all'accumulo del radiotracciante, anche in modo seriato, il grado di rimaneggiamento osseo della protesi. Per la valutazione dell'attività osteoblastica si può usare il ^{99m}Tc-Metilendifosfonato (MDP) normalmente impiegato nella scintigrafia ossea e SPECT. Ancora più promettente l'uso dell'esame PET con ¹⁸F-fluoruro. Quest'ultimo ha anche il vantaggio di una maggior sensibilità e risoluzione e l'associazione all'immagine TC⁽¹¹⁴⁾.

L'esame istologico è, di fatto, quello che permette una verifica diretta dello stato di osteointegrazione della protesi in HA.

Nella nostra esperienza abbiamo potuto rilevare che l'osteointegrazione avviene anche a distanza dai bordi della protesi in HA. In un Paziente, rioperato per la ricrescita di un meningioma atipico al vertice, abbiamo riscontrato, all'esame istologico, non solo che il meningioma si era indovato nello scaffold, ma che le cellule osteoblastiche avevano interessato la protesi in HA (di oltre 15 cm di diametro) nel suo centro⁽¹¹⁴⁾.

Il materiale e la sua architettura fanno quindi ritenere, di fatto, che l'osteomimesi nelle cranioplastiche in HA possa avvenire non solo sui bordi giustapposti all'osso, ma anche a distanza da questo⁽¹¹⁴⁾.

RIGENERAZIONE DERMICA. Oltre al riempimento della craniolacunia, al fine di

migliorare e garantire nel tempo la ricostruzione dello scalpo sovrastante, è poi utile, nei casi di cute assottigliata o danneggiata, il posizionamento di una matrice dermica. Uno scalpo sottile e cicatrizzato è scarsamente vascolarizzato e può predisporre il Paziente con cranioplastica a varie complicanze (come necrosi cutanea, lacerazioni con esposizione della sottostante cranioplastica e relativi rischi infettivi).

La matrice dermica è un impianto che produce un'azione isto-induttiva e isto-conduttiva sul mesenchima guidando la formazione di un derma normale^(26,119). La porzione dermica di collagene/glucosaminoglicano serve da struttura di supporto per l'infiltrazione di fibroblasti, macrofagi, linfociti e capillari che formano la rete neovascolare^(20,44,63,125). È biodegradabile ed è progressivamente sostituita da un derma autologo. Non si sviluppano retrazioni tardive.

Questa coverage della cranioplastica permette: un ripristino estetico; lo sviluppo di una migliore irrorazione sanguigna, importante per il trofismo cutaneo, ma anche per l'invasione della matrice organica nelle porosità della cranioplastica in idrossiapatite, favorendo l'osteocostruzione e osteointegrazione della stessa; la crescita cellulare e la rigenerazione della struttura del derma assottigliato; di aumentare la resistenza alla lacerazione cutanea e, nei casi critici, di non dover ricorrere a flap o graft chirurgici con risparmio di tempi, costi e morbilità del sito donatore.

□ CONCLUSIONI

I risultati di rigenerazione ossea e dermica che abbiamo ottenuto sono stati incoraggianti, sia nell'uno che nell'altro accorgimento, facendo rilevare una accelerazione biomimetica dello scaffold in HA ed un riacquistato trofismo dermico nel volgere di poche settimane.

Nel futuro prossimo ci proponiamo un ulteriore miglioramento procedurale realizzando, direttamente in sala, durante la procedura chirurgica, con apposito kit, il concentrato piastrinico senza necessità di un predeposito di sangue da parte del Paziente e di utilizzare le potenzialità delle cellule staminali da midollo osseo (solitamente da puntato da cresta iliaca) che portano ad ottenere un prodotto finale composto da: cellule staminali emopoietiche, mesenchimali, progenitori vascolari, cellule immunitarie e piastrine. Le cellule staminali o stromali del midollo osseo, in relazione con l'ambiente tissutale, possono infatti generare condrociti, osteoblasti, adipociti, mioblasti e precursori delle cellule endoteliali e possono indurre la ripopolazione degli innesti ossei.

Infine, la sperimentazione di rigenerazione effettuata, unita alle nozioni acquisite sulle altre problematiche, ci hanno portato a stilare un elenco degli elementi che concorrono al successo clinico di un impianto di cranioplastica.

□ **PROTOCOLLO SIMPSON**

In base all'esperienza maturata il Prof. P.I. Branemark ha definito il processo di osteointegrazione come "la fissazione rigida, clinicamente asintomatica, tra un biomateriale inerte e l'osso"^(3,5,97). I principi dell'osteointegrazione ed il successo clinico, secondo il protocollo della Scuola di Goteborg, prevedono:

1. elevata biocompatibilità del materiale dell'impianto;
2. disegno dell'impianto adeguato al raggiungimento della stabilità primaria;
3. adeguata quantità di osso con idonee caratteristiche;
4. corretta preparazione del sito dell'impianto;
5. assenza di contaminazioni interferenti la guarigione;
6. gengiva aderente periimpianto sufficiente per ricoprire l'impianto;
7. assenza di carichi occlusali in fase di guarigione.

Questo Autore è probabilmente il primo che parla di osteointegrazione degli impianti odontostomatologici, poi i suoi principi sono stati sviluppati non solo nella sua scuola, ma anche in altri ambiti.

Per traslato, nelle cranioplastiche in materiale inerte si può ancora parlare di osteointegrazione mentre in quelle di idrossiapatite si preferisce sostenere i principi dell'osteomimesi, al fine di ottenere il successo clinico secondo i principi da noi indicati come *protocollo Simpson* (dalla popolare sitcom americana, in cui le forme delle teste dei Simpson rappresentano in modo immediato e divertente il paradigma dei possibili approcci cranici):

1. elevata biocompatibilità del materiale dell'impianto;
2. disegno dell'impianto adeguato al raggiungimento della stabilità primaria;
3. adeguata quantità di osso con idonee caratteristiche;
4. corretta preparazione del sito dell'impianto;
5. assenza di contaminazioni interferenti la guarigione;
6. cute trofica e sufficiente per ricoprire l'impianto;
7. assenza di carichi o micromovimenti in fase di guarigione;
8. ingegnerizzazione con fattori di crescita e/o cellule staminali⁽¹¹³⁾.

A tutt'oggi, secondo quanto stabilito da questi principi, il materiale più osteo-

mimetico (osteointerazione, osteointegrazione, biostimolazione) è l'idrossiapatite porosa grazie alla sua composizione chimica ed alla sua struttura fisica (macroporosità: 200-500 μm ; microporosità: 1-10 μm ; fori di interconnessione 50-200 μm). Una errata progettazione della protesi d'altra parte non solo compromette la stabilità primaria, ma ritarderà o impedirà l'estrinsecarsi delle proprietà osteomimetiche⁽¹¹³⁾. La cranioplastica deve quindi seguire esattamente i bordi della craniolacunia, essere di spessore adeguato al contesto; avere una curvatura compatibile; presentare un numero di fori razionale e sufficiente⁽¹¹³⁾. Mancando la contiguità osso-cranioplastica viene meno la migrazione osteoblastica. Non solo, il risultato estetico può essere manchevole per introflessione della cute nei crateri.

Per quanto concerne l'adeguata quantità di osso con idonee caratteristiche ci si riferisce alla qualità dell'osso del sito ricevente dove viene effettuato l'impianto che è preferibile sia vitale con un osso in buono stato di salute⁽¹¹³⁾. Una precedente irradiazione non è però ritenuta una controindicazione all'impianto. Il limitato successo clinico può essere spiegato da una insufficiente o mancanza di vascolarizzazione. Infatti, la vascolarizzazione è un processo critico durante la crescita ossea e la sua riparazione⁽⁸⁹⁾.

Particolare attenzione deve essere posta anche nella adeguata preparazione del sito che accoglierà l'impianto. Sono necessari la liberazione dei margini della craniolacunia da qualsiasi ganga cicatriziale e lo scollamento della dura sul bordo del tavolato interno; il drillaggio delicato del bordo craniectomico (basse velocità con continuo ed adeguato raffreddamento del tessuto esposto al fresaggio in quanto la soglia per il danno all'osteocita è di 47 °C^(33,113,126)). Infine, in chiusura, non porre nessun materiale fra osso e manufatto a meno che non siano granuli di idrossiapatite o paste di fosfato di calcio. Per quanto concerne la fresatura, è stato dimostrato che dove la superficie è più ruvida maggiore è l'osteointegrazione⁽⁴⁾.

È abbastanza comprensibile che, come per ogni manufatto, il sito ricevente deve essere privo di contaminazioni anche se, sembrerebbe, che l'HA, rispetto ad altri materiali, sia da ritenersi più idonea in caso di siti ricevanti già interessati da pregresse infezioni. Sono inoltre stati già segnalati casi di preservazione della protesi in HA in corso di infezioni interessanti la cute sovrastante senza necessità di asportare il manufatto^(113,115).

L'opercolo osseo trae nutrimento anche dalla dura sottostante. Spesso, nei casi di cranioplastica (secondari a decompressive craniectomiche o a demolizioni-ricostruzioni posttumoral), la dura è sostituita da materiale sintetico, quindi tutto il processo di osteomimesi per la cranioplastica deve fare riferimento ai bordi ossei della

craniolacunaria ed alla copertura cutanea sovrastante la protesi. È quindi di primaria importanza che la cute sovrastante sia non solo trofica, ma sufficiente per ricoprire l'impianto. Se ciò non fosse garantito, sarà compito del chirurgo preparare al meglio il sito ricevente (espansori cutanei, lembi, uso di membrane biologiche, ecc.)^(18,26,76). La cute è fonte non solo di principi nutritivi ma grazie all'irrorazione sanguigna anche gioca un ruolo nel potenziamento delle difese immunitarie⁽¹¹³⁾.

Essendo una chirurgia a livello cranico, l'assenza di carico è di fatto garantita, ma non lo sono la mancanza di micromovimenti se siamo a livello dello pterion. Anche se qualche Autore lo ritiene preferibile⁽⁸⁰⁾ è, infatti, sconsigliato l'ancoraggio diretto del muscolo temporale sulla protesi, ma piuttosto deve essere trazione a cavaliere verso la linea sagittale. Per solidarizzare ancora di più il manufatto nel suo alloggiamento e prevenire sia l'affossamento sia la dislocazione dello stesso, buona norma è non solo fruire del taglio a 45° del bordo craniectomico, ma adottare le tecniche "puzzle" (perimetro con estroflessioni) e ad "S italiana" se è necessario congiungere due pezzi di protesi^(112,126). Ulteriore accorgimento per solidarizzare ancora di più la protesi al perimetro osseo è possibile con il filo di ancoraggio che, invece che formare un anello incarcerando protesi-bordo osseo, si incrocia nello spazio fra bordo craniectomico ed opercolo, formando, di fatto, una sorta di "8"^(110,112).

L'attività pre-clinica su animale ha evidenziato che il processo di migrazione osteoblastica varia dai quattro agli otto mesi, dopo di che la protesi presenta una buona osteointegrazione perimetrale. Durante il primo anno di impianto la protesi presenta quindi una resistenza meccanica primaria paragonabile a quella dell'osso spongioso in virtù della sua porosità. I tempi per l'osteointegrazione sono comunque lunghi e per questo si può ricorrere all'ingegnerizzazione della protesi con fattori di crescita e/o cellule staminali. Le autoriparazioni post-frattura, tutte riscontrate dopo l'anno di impianto, sono l'evidenza di una osteointegrazione che potrebbe aver raggiunto una percentuale tra il 60 e l'80% della massa totale⁽¹¹³⁾.

Una delle tecniche per cercare di incrementare ed accelerare le potenzialità osteomimetiche della cranioplastica in HA è utilizzare il cosiddetto "gel piastrinico".

Va subito detto che, a tutt'oggi in Medicina Trasmfusionale non esistono le specifiche dell'emocomponente gel piastrinico, né indicazioni condivise al suo utilizzo.

Anzi, non c'è neppure unanimità sulla dizione da usare per identificarlo (Plasma Ricco di Piastrine, Concentrato Piastrinico ad uso topico,...). Non esistono protocolli standardizzati per la preparazione di tale emocomponente, né controlli di qualità codificati.

Ciascun Centro ha messo a punto ed utilizza sistemi manuali "home made" o

sistemi automatizzati forniti dall'industria, in base alle richieste ed esigenze di utilizzo nelle differenti discipline e patologie.

L'impegno attuale è quindi, nelle cranioplastiche, nel passare sempre più da una "riparazione tessutale" ad una "rigenerazione tessutale". Nel processo di riparazione la lacuna ossea è chiusa con elementi non specifici e la struttura del riempimento differisce dal tessuto osseo (*chirurgia riparativa*).

Nella rigenerazione è ripristinata la situazione iniziale (*chirurgia rigenerativa*)⁽¹¹³⁾.

CAPITOLO VIII

□ Le prospettive future

□ SCAFFOLD OSSEI A MORFOLOGIA POROSA DEFINITA

Un requisito fondamentale per un impianto destinato alla rigenerazione ossea è la presenza di porosità macroscopica e interconnessa attraverso tutto il volume dello scaffold⁽²⁸⁾. Le dimensioni dei pori e la tortuosità dei canali di interconnessione devono essere tali da consentire una facile abitazione cellulare e rapida colonizzazione di tutto il volume dello scaffold, così da ottenere una buona osteointegrazione e da risultare in un costrutto osso/biomateriale con stabilità fisica e risposta biomeccanica ottimali⁽¹⁰⁾. Le caratteristiche microstrutturali dello scaffold devono essere disegnate in funzione dello specifico sito anatomico di impianto. In questo contesto, l'organizzazione della porosità è altresì un fattore importante, per esprimere una migliore biomimesi strutturale, anche in considerazione delle performances biomeccaniche dello scaffold. A questo proposito le tecniche più recenti di fabbricazione consentono di creare porosità canalicolari con orientazione preferenziale, in modo da favorire l'angiogenesi e proprietà meccaniche anisotrope, simili a quelle dell'osso naturale^(81,87). Inoltre, è possibile impartire gradienti di porosità così da ottenere scaffold monolitici che riproducono da vicino l'osso corticale e spongioso^(57,90). In questa tipologia di scaffold, la sezione periferica, con morfologia simile all'osso corticale, esibisce una porosità microstrutturata, particolarmente indicata per l'adesione cellulare

e l'ancoraggio dello scaffold; la sezione interna invece, con elevata macroporosità interconnessa, è utile per promuovere l'angiogenesi e la colonizzazione cellulare (Figura 1).

□ **NUOVI MATERIALI MAGNETICI BIOMIMETICI: NUOVE PROSPETTIVE IN MEDICINA RIGENERATIVA**

Negli ultimi anni lo studio degli effetti del magnetismo sui processi cellulari ha avuto una notevole accelerazione. È stato dimostrato che campi elettromagnetici statici e pulsati hanno effetti evidenti sulla rigenerazione dell'osso^(11,13,29,40,41,70,92,93,99). Si ritiene che tale azione sia mediata dall'alterazione della permeabilità ionica della membrana cellulare a seguito di esposizione a campi magnetici statici o pulsati.

Inoltre, grazie anche al recentissimo sviluppo di una nuova idrossiapatite biocompatibile, biorisorbibile e dalle proprietà superparamagnetiche: (Fe²⁺/Fe³⁺)-doped HydroxyApatite (Fe-HA), sono in corso di sviluppo nuovi scaffold biocompatibili e biomimetici ad attivazione magnetica, che promettono di aprire la strada ad applicazioni biomedicali di nuovissima concezione, per assistere e promuovere i processi rigenerativi^(91,94).

I materiali superparamagnetici sono attivabili/disattivabili mediante segnale esterno, in tal modo essi possono emettere, su richiesta, deboli campi magnetici locali che possono guidare fattori di crescita debitamente funzionalizzati verso specifici siti anatomici; in questo modo si possono superare le problematiche legate alla scarsa efficacia di terapie basate su "biologics" che hanno una ridotta emivita che limita fortemente l'approccio sistemico, potendo "alimentare" continuamente l'impianto con fattori rilevanti per la rigenerazione tissutale. Recentemente è stato dimostrato che cellule mesenchimali possono internalizzare nanoparticelle di idrossiapatite magnetica senza sofferenza e che queste possono esser guidate da campi magnetici⁽⁷²⁾. Con lo stesso principio, è dunque possibile guidare cellule magnetizzate verso scaffold porosi così da ottenerne una migliore colonizzazione, in procedure di tissue engineering, per migliorarne l'efficacia rigenerativa soprattutto in caso di difetti ossei molto estesi.

Gli studi hanno inoltre dimostrato che la Fe-HA stimola positivamente l'attività osteoblastica e maggiormente rispetto all'idrossiapatite stechiometrica⁽⁹¹⁾ (con un rapporto atomico Ca/P di 1,67 e che contiene 39,9% in peso di Ca, 18,5% di P e 3,38% di OH). Questo effetto è ulteriormente esaltato in caso di applicazione di campo

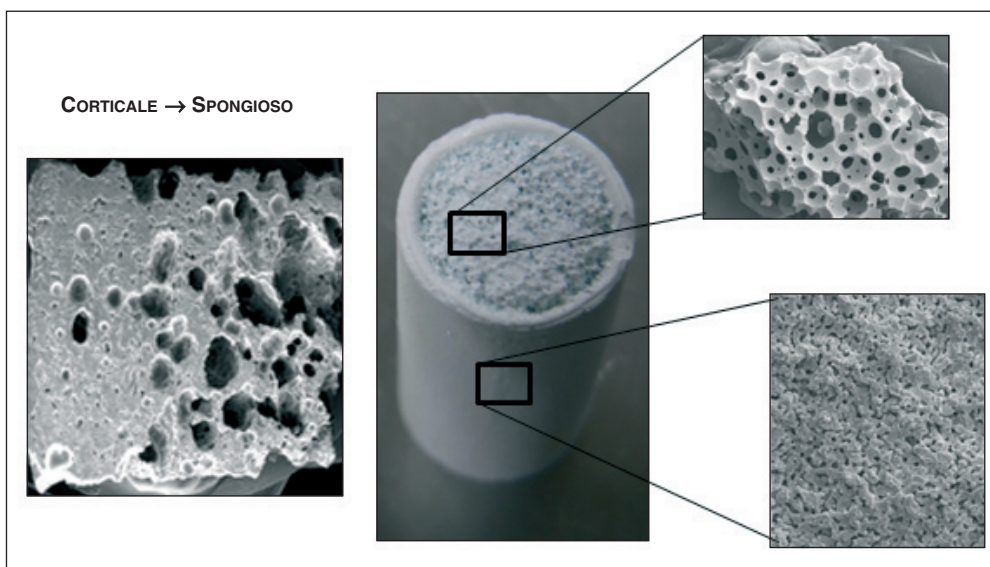


Figura 1. Scaffold ossei a gradiente di porosità. (Per gentile concessione di A. Tampieri e S. Sprio, Istituto di Scienze e Tecnologie dei Materiali Ceramici, ISTECCNR, Faenza.)

magnetico, risultando anche in una over-espressione di fattori rilevanti nell'osteogenesi come il Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) e il Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP2)() (Infatti, gli osteoblasti, che sono le cellule che producono l'impalcatura di collagene su cui poi si depositeranno i cristalli di fosfato di calcio, l'idrossiapatite, derivano dalle cellule staminali degli spazi midollari che si differenziano grazie ad uno specifico fattore di trascrizione, il RUNX2, la cui espressione viene indotta da varie molecole di segnalazione presenti nel microambiente, come le BMP).

Pertanto l'uso di questo nuovo materiale risulta estremamente promettente nello sviluppo di nuovi scaffold per rigenerazione tissutale.

Un'altra possibile applicazione di questo nuovo materiale, particolarmente nella diagnosi e in nuove terapie contro i tumori, è la possibilità di muovere magneticamente nanoparticelle di Fe-HA in specifici siti anatomici e attivarle mediante campi magnetici alternati così da ottenere la distruzione del tumore mediante ipertermia. A questo proposito la nuova Fe-HA, che è una fase completamente biocompatibile e progressivamente riassorbibile, migliora lo scenario attuale, in cui oggi operano esclusivamente nanoparticelle a base di ossidi magnetici che esibiscono tuttavia citossicità a lungo termine⁽⁹¹⁾.

□ WORK IN PROGRESS

Quanto fin qui esposto ci dà conferma che, come sovente accade in medicina, ma ancor più se affrontiamo l'argomento della protesica cranica, ogni capitolo descrittivo è da intendersi come un “*work in progress*” in quanto migliorie e cambiamenti si succedono quasi quotidianamente⁽¹¹³⁾.

Vero è che molti sono i risultati ottenuti, ma le prospettive future, soprattutto nella ricerca di nuove proprietà dei materiali, sono ancora più ambiziose.

Le ricadute cliniche di questo filone di ricerca saranno prevedibilmente molto interessanti e vanno nella giusta direzione di fornire al Paziente, che necessita di una cranioplastica, un prodotto sempre più sicuro, conformante ed ecologico⁽¹¹³⁾.

□ *Bibliografia*

1. Agner C., Dujovny M., Park H.: Delayed minimally invasive cranioplasty. *Minim Invasive Neurosurg* 2003; 46 (3): 186-190.
2. Alberstone C.D., Benzel E.: Polymethylmethacrylate cranioplasty. In: S.S. Rengachary, E.C. Benzel (editors): *Calvarial and dural reconstruction*. The American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge (USA), 1998: 59-65.
3. Albrektsson T., Branemark P.I., Hansson H.A., Lindstrom J.: Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981; 52 (2): 155-170.
4. Albrektsson T., Wennerberg A.: Oral implant surfaces: Part 1- review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont* 2004; 17 (5): 536-543.
5. Albrektsson T., Zarb G.: *Gli impianti osteointegrati di Branemark*. Scienza e Tecnica Dentistica. Edizioni Internazionali, Milano, 1990.
6. Anselme K.: Osteoblast adhesion on biomaterials. *Biomaterials* 2000; 21 (7): 667-681.
7. Arana E., Marti-Bonmati L.: CT and MR imaging of focal calvarial lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172 (6): 1683-1688.
8. Auguste K.I., McDermott M.W.: Salvage of infected craniotomy bone flaps with the wash-in, wash-out indwelling antibiotic irrigation system. Technical note and case series of 12 patients. *J Neurosurg* 2006; 105 (4): 640-644.
9. Babiloni F., Mattia D., Babiloni C., Astolfi L., Salinari S., Basilisco A., Rossini P.M., Marciani M.G. et al.: Multimodal integration of EEG, MEG and fMRI data for the solution of the neuroimage puzzle. *Magn Reson Imaging* 2004; 22 (10): 1471-1476.

10. Babis G.C., Soucacos P.N.: Bone scaffolds: the role of mechanical stability and instrumentation. *Injury* 2005; 36 (Suppl. 4): 38-44.
11. Bassett C.A.: Beneficial effects of electromagnetic fields. *J Cell Biochem* 1993; 51 (4): 387-393.
12. Barone S., Borgianni L., Forte P.: Studio delle tensioni di contatto e della ripartizione del carico fra denti in ingranaggi face gear. *Proceedings of the XXX Convegno Nazionale AIAS 2001*: 71-81.
13. Bodamyali T., Bhatt B., Hughes F.J., Winrow V.R., Kanczler J.M., Simon B., Abbott J., Blake D.R. et al.: Pulsed electromagnetic fields simultaneously induce osteogenesis and upregulate transcription of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in rat osteoblasts in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250 (2): 458-461.
14. Bramanti P., Catanesi M., Calabrò R.S., Ciurleo R., Corallo F., De Salvo S., Martino S.: La sindrome del trapanato cranico. In: B. Zanotti, A. Verlicchi, P.C. Parodi (a cura di): *Cranioplastica terapeutica*. new Magazine edizioni, Trento, 2013: 23-26.
15. Brambilla S. Innesti e sostituti ossei. *Archivio di Ortopedia e Reumatologia* 2003; 114 (1): 16-20.
16. Brenner S.C., Carstensen C.: Finite element methods (chapter 4). In: E. Stein, R. de Borst, T.J.R. Hughes (editors). *Encyclopedia of computational mechanics*. John Wiley and Sons, Chichester (United Kingdom), 2004.
17. Bruce J.N., Bruce S.S.: Preservation of bone flaps in patients with postcraniotomy infections. *J Neurosurg* 2003; 98 (6): 1203-1207.
18. Calabrese S., Guarneri G.F., Zanotti B., Lazzaro L., Semprini G., Parodi P.C.: Non solo cranioplastica: gli annessi. In: B. Zanotti, A. Verlicchi, P.C. Parodi (a cura di): *Cranioplastica terapeutica*. new Magazine edizioni, Trento, 2013: 73-84.
19. Campani M., Guagliano G.: *Cranioplastiche*. Renzo Cortina, Pavia, 1957.
20. Campitiello E., Della Corte A., Fattopace A., D'Acunzi D., Canonico S.: The use of artificial dermis in the treatment of chronic and acute wounds: regeneration of dermis and wound healing. *Acta Biomed* 2005; 76 (Suppl. 1): 69-71.
21. Chen Z., Wu C., Yuen J., Klein T., Crawford R., Xiao Y.: Influence of osteocytes in the in vitro and in vivo beta-tricalcium phosphate-stimulated osteogenesis. *J Biomed Mater Res A* 2013 doi: 10.1002/jbm.a.34954 [Epub ahead of print].
22. Chiaranda L., Bottani L., Magrassi L., Arienta C.: I tumori della teca cranica. In: *Atti della I Riunione Annuale Clinico-Scientifica del Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Rianimatorie-Riabilitative e dei Trapianti d'Organo dell'Università di Pavia*, 2006: 71-83.
23. Chiarini L., Figurelli S., Pollastri G., Torcia E., Ferrari F., Albanese M., Nocini P.F.: Cranioplasty using acrylic material: a new technical procedure. *J Craniomaxillofac Surg* 2004; 32 (1): 5-9.
24. Chim H., Schantz J.T.: New frontiers in calvarial reconstruction: integrating computer-assisted design and tissue engineering in cranioplasty. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116 (6): 1726-1741.
25. Chun H.J., Yi H.J.: Efficacy and safety of early cranioplasty, at least within 1 month. *J Craniofac Surg* 2011; 22 (1): 203-207.
26. Cordaro E.R., Calabrese S., Faini G.P., Zanotti B., Verlicchi A., Parodi P.C.: Method to thicken the scalp in calvarian reconstruction. *J Craniofac Surg* 2011; 22 (2): 598-601.

27. Costantino P.D., Friedman C.D., Jones K., Chow L.C., Pelzer H.J., Sisson G.A. Sr.: Hydroxyapatite cement. I. Basic chemistry and histologic properties. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117 (4): 379-384.
28. Daculsi G.: Biphasic calcium phosphate concept applied to artificial bone, implant coating and injectable bone substitute. *Biomaterials* 1998; 19 (16): 1473-1478.
29. Darendeliler M.A., Darendeliler A., Sinclair P.M.: Effects of static magnetic and pulsed electromagnetic fields on bone healing. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1997; 12 (1): 43-53.
30. de Oliveira R.S., Brigato R., Madureira J.F., Cruz A.A., de Mello Filho F.V., Alonso N., Machado H.R.: Reconstruction of a large complex skull defect in a child: a case report and literature review. *Childs Nerv Syst* 2007; 23 (10): 1097-1102.
31. Delgado-Lopez P.D., Martin-Velasco V., Castilla-Diez J.M., Galacho-Harriero A.M., Rodriguez-Salazar A.: Preservation of bone flap after craniotomy infection. *Neurocirugia* 2009; 20 (2): 124-131.
32. Descamps M., Richart O., Hardouin P., Hornez J.C., Leriche A.: Synthesis of macroporous b-tricalcium phosphate with controlled porous architectural. *Ceramics International* 2008; 34: 1131-1137.
33. Dolan E.B., Haugh M.G., Tallon D., Casey C., McNamara L.M.: Heat-shock-induced cellular responses to temperature elevations occurring during orthopaedic cutting. *J R Soc Interface* 2012; 9 (77): 3503-3513.
34. Eggers G., Wirtz C., Korb W., Engel D., Schorr O., Kotrikova B., Raczkowski J., Wörn H., Mühlhng J., Hassfeld S., Marmulla R.: Robot-ssisted craniotomy. *Minim Invas Neurosurg* 2005; 48 (3): 154-158.
35. Eppley B.L., Kilgo M., Coleman J.J. 3rd: Cranial reconstruction with computer-generated hard-tissue replacement patient-matched implants: indications, surgical technique, and long-term follow-up. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109 (3): 864-871.
36. Eufinger H., Saylor B.: Computer-assisted prefabrication of individual craniofacial implants. *Aorn J* 2001; 74 (5): 648-654.
37. Eufinger H., Wehmoller M.: Individual prefabricated titanium implants in reconstructive craniofacial surgery: clinical and technical aspects of the first 22 cases. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102 (2): 300-308.
38. Fabbri M., Celotti G.C., Ravaglioli A.: Hydroxyapatite-based porous aggregates: physico-chemical nature, structure, texture and architecture. *Biomaterials* 1995; 16 (3): 225-228.
39. Fabbri M., Nataloni A., Celotti G., Ravaglioli A.: Production and characterization of hydroxyapatite-based porous bodies for medical applications. In: A. Ravaglioli (editor): *Fourth Euro Ceramics*. Gruppo Editoriale Faenza Editrice, 1995: 8: 109-116.
40. Fitzsimmons R.J., Baylink D.J.: Growth factors and electromagnetic fields in bone. *Clin Plast Surg* 1994; 21 (3): 401-406.
41. Fitzsimmons R.J., Ryaby J.T., Magee F.P., Baylink D.J.: Combined magnetic fields increased net calcium flux in bone cells. *Calcif Tissue Int* 1994; 55 (5): 376-380.

42. Garfinkle J., Melancon D., Cortes M., Tampieri D.: Imaging pattern of calvarial lesions in adults. *Skeletal Radiol* 2010 40 (10): 1261-1273.
43. Gennari M., Botta C., Zanotti B.: Aspetti medico-legali attuali. *Rivista Medica* 2005; 11 (3-4): 209-213.
44. Gottlieb M.E.: Modeling blood vessels: a deterministic method with fractal structure based on physiological rules. In: *Proceedings of the 12th Annual of the International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1990; 12 (3): 1386-1387.
45. Grant F.C., Norcross N.C.: Repair of Cranial Defects by Cranioplasty. *Ann Surg* 1939; 110 (4): 488-512.
46. Grant G.A., Jolley M., Ellenbogen R.G., Roberts T.S., Gruss J.R., Loeser J.D.: Failure of autologous bone-assisted cranioplasty following decompressive craniectomy in children and adolescents. *J Neurosurg* 2004; 100 (2 Suppl. Pediatrics): 163-168.
47. Guidelines on a medical devices vigilance system. MEDDEV 2.12-1 rev.6 - December 2009, European Commission; DG Enterprise and Industry.
48. Himmlova L., Dostalova T., Kacovsky A., Konvickova S.: Influence of implant length and diameter on stress distribution: a finite element analysis. *J Prosthet Dent* 2004; 91 (1): 20-25.
49. Hoenig J.F.: Frontal bone remodeling for gender reassignment of the male forehead: a gender-reassignment surgery. *Aesthetic Plast Surg* 2011; 35 (6): 1043-1049.
50. Holmes R.E., Hagler H.K.: Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in cranial reconstruction: a histometric study. *Plast Reconstr Surg* 1988; 81 (5): 662-671.
51. Iaiza F., Tommasini G., De Colle C., D'agostini S.: Ruolo della neuroradiologia nella progettazione e nel follow-up. *Rivista Medica* 2005; 11 (3-4): 147-151.
52. Iaiza F., Zanotti B.: Il ruolo del Neuroradiologo prima e dopo la cranioplastica. In: B. Zanotti, A. Verlicchi, P.C. Parodi (a cura di): *Cranioplastica terapeutica*. new Magazine edizioni, Trento, 2013: 31-35.
53. Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad alta specializzazione (ISMETT): Rigenerazione ossea, accordo Palermo-Genova-Pittsburgh. [cited 20 februar 2012] Available from: <http://www.ismett.edu/?q=it/node/532>
54. Joffe J., Harris M., Kahugu F., Nicoll S., Linney A., Richards R.: A prospective study of computer-aided design and manufacture of titanium plate for cranioplasty and its clinical outcome. *Br J Neurosurg* 1999; 13 (6): 576-580.
55. Johnson P.J., Robbins D.L., Lydiatt W.M., Moore G.F.: Salvage of an infected hydroxyapatite cement cranioplasty with preservation of the implant material. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123 (4): 515-517.
56. Ko A.L., Nerva J.D., Chang J.J., Chesnut R.M.: Traumatic fracture of polymethylmethacrylate patient-specific cranioplasty implant. *World Neurosurg* 2013 Sep 18. pii: S1878-8750(13)01207-2. doi: 10.1016/j.wneu.2013.09.025. [Epub ahead of print].
57. Landi E., Valentini F., Tampieri A.: Porous hydroxyapatite/gelatine scaffolds with ice-designed channel-like porosity for biomedical applications. *Acta Biomater* 2008; 4 (6): 1620-1626.

58. Lee S.C., Wu C.T., Lee S.T., Chen P.J.: Cranioplasty using polymethyl methacrylate prostheses. *J Clin Neurosci* 2009; 16 (1): 56-63.
59. Manes E., Manes C., Cantò L., Erasmo R.: Le cellule staminali ed i fattori di accrescimento in ortopedia e traumatologia. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2005; 31 (5): 197-205.
60. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M., Schimmele S.R., Strauss J.E., Georgeff K.R.: Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85 (6): 638-646.
61. Matic D.B., Manson P.N.: Biomechanical analysis of hydroxyapatite cement cranioplasty. *J Craniofac Surg* 2004; 15 (3): 415-422.
62. Matsuno A., Tanaka H., Iwamuro H., Takanashi S., Miyawaki S., Nakashima M., Nakaguchi H., Nagashima T.: Analyses of the factors influencing bone graft infection after delayed cranioplasty. *Acta Neurochir* 2006; 148 (5): 535-540.
63. Moiemmen N.S., Vlachou E., Staiano J.J., Thawy Y., Frame J.D.: Reconstructive surgery with Integra dermal regeneration template: histologic study, clinical evaluation, and current practice. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117 (7 Suppl.): 160S-174S.
64. Moreschi C., Sabot A.: La cranioplastica terapeutica: aspetti medico-legali. In: B. Zanotti, A. Verlicchi, P.C. Parodi (a cura di): *Cranioplastica terapeutica. new Magazine edizioni*, Trento, 2013: 27-30.
65. Nataloni A.: Dalla TC al dispositivo su misura. *Rivista Medica* 2005; 11 (3-4): 143-145.
66. Nataloni A.: Il biomimetismo per dispositivi medici di qualità. *Rivista Medica* 2005; 11 (3-4): 133-134.
67. Nataloni A., Martinetti R., Servadei F., Staffa G., Piconi C.: Porous Hydroxyapatite custom made for cranioplasty: two years of clinical experience. In: *Proceedings of 13th International Symposium on Ceramics in Medicina*, Bologna, 2000; 12: 881-884.
68. Nataloni A., Pressato D.: Perché l'idrossiapatite porosa bioceramica? *Rivista Medica* 2005; 11 (3-4): 135-138.
69. Olson N.R., Newman M.H.: Acrylic frontal cranioplasty. *Arch Otolaryngol* 1969; 89 (5): 774-777.
70. Ozawa H., Abe E., Shibasaki Y., Fukuhara T., Suda T.: Electric fields stimulate DNA synthesis of mouse osteoblast-like cells (MC3T3-E1) by a mechanism involving calcium ions. *J Cell Physiol* 1989; 138 (3): 477-483.
71. Paderni S., Terzi S., Amendola L.: Major bone defect treatment with an osteoconductive bone substitute. *Chir Organi Mov* 2009; 93 (2): 89-96.
72. Panseri S., Cunha C., D'Alessandro T., Sandri M., Russo A., Giavaresi G., Marcacci M., Hung C.T. et al.: Magnetic hydroxyapatite bone substitutes to enhance tissue regeneration: evaluation in vitro using osteoblast-like cells and in vivo in a bone defect. *PLoS One* 2012; 7 (6): e38710.
73. Park H.K., Dujovny M., Agner C., Diaz F.G.: Biomechanical properties of calvarium prosthesis. *Neurol Res* 2001; 23 (2-3): 267-276.
74. Plachokova A.S., van den Dolder J., van den Beucken J.J., Jansen J.A.: Bone regenerative properties of rat, goat and human platelet-rich plasma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38 (8): 861-869.

75. Rengachary S.S., Benzel E.C. (editors): Calvarial and dural reconstruction. The American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge (USA), 1998.
76. Riberti C., Rampino Cordaro E, Parodi P.C., Guarneri G.F., De Biasio F.: La collaborazione tra neurochirurgo e chirurgo plastico: utilità di un approccio multidisciplinare. *Rivista Medica* 2005; 11 (3-4): 161-163.
77. Saha S., Pal S.: Mechanical properties of bone cement: a review. *J Biomed Mater Res* 1984; 18 (4): 435-462.
78. Sanan A., Haines S.J.: Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. *Neurosurgery* 1997; 40 (3): 588-603.
79. Saringer W., Nobauer-Huhmann I., Knosp E.: Cranioplasty with individual carbon fibre reinforced polymere (CFRP) medical grade implants based on CAD/CAM technique. *Acta Neurochir* 2002; 144 (11): 1193-1203.
80. Sharma S.D., Lim B., Bentley R.P.: Preservation of the temporalis muscle during cranioplasty. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50 (3): e36-37.
81. Sprio S., Ruffini A., Valentini F., D'Alessandro T., Sandri M., Panseri S., Tampieri A.: Biomimesis and biomorphic transformations: new concepts applied to bone regeneration. *J Biotechnol* 2011; 156 (4): 347-355.
82. Staffa G., Nataloni A., Compagnone C., Servadei F.: Custom made cranioplasty prostheses in porous hydroxy-apatite using 3D design techniques: 7 years experience in 25 patients. *Acta Neurochir* 2007; 149 (2): 161-170.
83. Staffa G., Servadei F.: Frattura e riparazione della cranioplastica. *Rivista Medica* 2005; 11 (3-4): 181.
84. Stefini R., Esposito G., Zanotti B., Iaccarino C., Fontanella M.M., Servadei F.: Use of "custom made" porous hydroxyapatite implants for cranioplasty: postoperative analysis of complications in 1549 patients. *Surg Neurol Int* 2013; 4: 12. doi: 10.4103/2152-7806.106290 [Epub 2013 Jan 28].
85. Stefini R., Zanetti U.: Demolizione e ricostruzione in un unico tempo in un Paziente portatore di osteoma fronto-temporo-orbitario. *Rivista Medica* 2005; 11 (3-4): 182-184.
86. Stefini R., Zanetti U.: L'osteointegrazione nella cranioplastica. In: B. Zanotti, A. Verlicchi, P.C. Parodi (a cura di): *Cranioplastica terapeutica*. new Magazine edizioni, Trento, 2013: 65-68.
87. Studart A.R., Gonzenbach U.T., Tervoort E., Gauckler L.J.: Processing routes to macroporous ceramics: a review. *J Am Ceram Soc* 2006; 89 (6): 1771-1789.
88. Stula D.: *Cranioplasty: indications, techniques, and results*. Springer Verlag, Wein (Austria), 1984.
89. Szpalski C., Barr J., Wetterau M., Saadeh P.B., Warren S.M.: Cranial bone defects: current and future strategies. *Neurosurg Focus* 2010; 29 (6): E8.
90. Tampieri A., Celotti G., Sprio S., Delcogliano A., Franzese S.: Porosity-graded hydroxyapatite ceramics to replace natural bone. *Biomaterials* 2001; 22 (11): 1365-1370.
91. Tampieri A., D'Alessandro T., Sandri M., Sprio S., Landi E., Bertinetti L., Panseri S., Pepponi G., Goerttlicher J., Bañobre-López M., Rivas J.: Intrinsic magnetism and hyperthermia in bioactive Fe-doped hydroxyapatite. *Acta Biomater* 2012; 8 (2): 843-851.

92. Tampieri A., Landi E., Valentini F., Sandri M., D'Alessandro T., Dediu V., Marcacci M.: A conceptually new type of bio-hybrid scaffold for bone regeneration. *Nanotechnology* 2011; 22 (1): 015104. doi: 10.1088/0957-4484/22/1/015104.
93. Tampieri A., Landi E., Valentini F., Sandri M., D'Alessandro T.: Magnetic bio-composite for bone regeneration. In: *Atti del Congresso Nazionale Biomateriali della Società Italiana Biomateriali*, Salice Terme, Pavia. Andersen, Borgomanero (Novara), 2009: 60.
94. Tampieri A., Sprio S., Sandri M., Valentini F.: Mimicking natural bio-mineralization processes: a new tool for osteochondral scaffold development. *Trends Biotechnol* 2011; 29 (10): 526-535.
95. Tay B.K., Patel V.V., Bradford D.S.: Calcium sulfate- and calcium phosphate-based bone substitutes. Mimicry of the mineral phase of bone. *Orthop Clin North Am* 1999; 30 (4): 615-623.
96. Tokoro K., Chiba Y., Tsubone K.: Late infection after cranioplasty - review of 14 cases. *Neurol Med Chir* 1989; 29 (3): 196-201.
97. Trirè A.: Osteointegrazione di impianti dentari con superfici ad elevata funzione osteogenetica. Tesi Dottorato di ricerca 2007, Università degli Studi di Bologna.
98. Van Havenbergh T., Berghmans D., De Smedt K., Arcangeli E., Nataloni A.: "One Step" neuronavigated cranial vault tumor resection and porous hydroxyapatite custom made prosthesis reconstruction: a case report. *Ceramic, cell and tissues. Annual conferences*, Faenza, October 2-5, 2007 (editors: A. Ravaioli, A. Krajewski). Consiglio Nazionale delle Ricerche.
99. Vander Molen M.A., Donahue H.J., Rubin C.T., McLeod K.J.: Osteoblastic networks with deficient coupling: differential effects of magnetic and electric field exposure. *Bone* 2000; 27 (2): 227-231.
100. Verlicchi A., Zanotti B.: Dalla noce di cocco all'idrossiapatite: storia della cranioplastica. *Rivista Medica* 2005; 11 (3-4): 123-132.
101. Vougioukas V.I., Hubbe U., van Velthoven V., Freiman T.M., Schramm A., Spetzger U.: Neuro-navigation-assisted cranial reconstruction. *Neurosurgery* 2004; 55 (1): 162-167.
102. Wecht D.A., Sawaya R.: Lesions of the calvaria: surgical experience with 42 patients. *Ann Surg Oncol* 1997; 4 (1): 28-36.
103. Weihe S., Wehmoller M., Schliephake H., Hassfeld S., Tschakaloff A., Raczowsky J., Eufinger H.: Synthesis of CAD/CAM, robotics and biomaterial implant fabrication: single-step reconstruction in computer-aided frontotemporal bone resection. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000; 29 (5): 384-388.
104. White J.C.: Late complications following cranioplasty with alloplastic plates. *Ann Surg* 1948; 128 (4): 743-755.
105. Widmann G.: Image-guided surgery and medical robotics in the cranial area. *Biomed Imaging Interv J* 2007; 3 (1): e11.
106. www.cranioplastica.it [sito rilevato il 20 ottobre 2013].
107. Yalçın Ö., Yildirim T., Kizilkiliç O., Hürcan C.E., Koç Z., Aydın V., Sen O., Kayaselçuk F.: CT and MRI findings in calvarial non-infectious lesions. *Diagn Interv Radiol* 2007; 13: 68-74.
108. Yamaura A., Makino H.: Neurological deficits in the presence of the sinking skin flap following decompressive craniectomy. *Neurol Med Chir* 1977; 17 (1 Pt 1): 43-53.

109. Yan Q.C., Tomita N., Ikada Y.: Effects of static magnetic field on bone formation of rat femurs. *Med Eng Phys* 1998; 20 (6): 397-402.
110. Zanotti B., Cramaro A.: Appunti di procedura chirurgica. *Rivista Medica* 2005; 11 (3-4): 153-160.
111. Zanotti B., Ius T.: Chirurgia: utile da sapersi. *Rivista Medica* 2005; 11 (3-4): 185-187.
112. Zanotti B., Verlicchi A.: Craniectomie decompressive. In: B. Zanotti, A. Verlicchi, P.C. Parodi (a cura di): *Cranioplastica terapeutica*. new Magazine edizioni, Trento, 2013: 37-46.
113. Zanotti B., Verlicchi A., Almesberger D., De Franceschi D., Guarneri G.F., Rampino Cordaro E., De Blasio F., Lazzaro L., Calabrese S., Rivilli M., Zanin C., Zingaretti N., Parodi P.C.: Cranioplastiche custom made: appunti di lavoro. In: B. Zanotti, A. Verlicchi, P.C. Parodi (a cura di): *Cranioplastica terapeutica*. new Magazine edizioni, Trento, 2013: 47-56.
114. Zanotti B., Verlicchi A., Parodi P.C. (editors): Cranial demolition and reconstruction. One-step surgical procedure. *Topics in Medicine* 2010; 16 (Special Issue 1-4).
115. Zanotti B., Verlicchi A., Parodi P.C.: Cranioplastica custom made in caso di infezione pregressa od attuale: che fare? In: *Abstracts del 62° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurochirurgia (SINCh)*, Palermo, 2013: 414-415.
116. Zanotti B., Verlicchi A., Parodi P.C.: Cranioplastica terapeutica. *Neuroscienze Anemos* 2011; 4: 36-39.
117. Zanotti B., Verlicchi A., Parodi P.C.: Cranioplastica terapeutica. *Notiziario ANMIC* 2010, 2: 9-12.
118. Zanotti B., Verlicchi A., Parodi P.C.: Prevenire e limitare il danno estetico: dall'incisione cutanea alla ricostruzione cranica. In: *Abstracts del 62° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurochirurgia (SINCh)*, Palermo, 2013: 412.
119. Zanotti B., Verlicchi A., Parodi P.C., Robiony M.: Restyling cranio-facciale. In: *Abstracts del 58° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurochirurgia (SINCh)*, Lecce, 2009: 393-394.
120. Zanotti B., Verlicchi A., Robiony M., Parodi P.C.: Craniectomie decompressive: una nuova tecnica o la ripresa di un vecchio metodo? *Rivista Italiana di Neurobiologia* 2010; (Suppl.): 320-323.
121. Zanotti B., Verlicchi A., Robiony M., Parodi P.C.: Demolizioni-ricostruzioni craniche: non solo questione di tempi. In: *Proceedings SNO LI Congresso Nazionale SNO*, Cagliari. new Magazine edizioni, Trento, 2011: 554-557.
122. Zanotti B., Verlicchi A., Robiony M., Parodi P.C.: Difetti cranici post-traumatici: cranioplastica o demolizione-ricostruzione in un unico tempo o craniofilling? In: *Abstract del 61° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurochirurgia (SINCh)*, Rimini, 2012: 469.
123. Zanotti B., Verlicchi A., Robiony M., Parodi P.C.: La cranioplastica post-craniectomia decompressiva. *Rivista Italiana di Neurobiologia* 2010; (Suppl.): 325-326.
124. Zanotti B., Verlicchi A., Robiony M., Parodi P.C.: Metastasi craniche: chirurgia one step. In: *Abstracts del 59° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurochirurgia (SINCh)*, Milano, 2010: 25.
125. Zanotti B., Verlicchi A., Robiony M., Parodi P.C.: Oltre la cranioplastica custom made. In: *Abstracts del 60° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurochirurgia (SINCh)*, Firenze, 2011: 225.

126. Zanotti B., Verlicchi A., Stefini R., Robiony M., Parodi P.C.: Surgical pitfalls with custom-made porous hydroxyapatite cranial implants. In: Proceedings of the 52th Congress of the Italian Society of Hospital Neurologists, Neurosurgeons and Neuroradiologists (SNO), Roma. Edizioni Minerva Medica, Torino, 2012: 100-103.

□ **Riassunto**

“*Cranioplastica*” identifica sia la protesi, sia l’atto chirurgico per allocarla.

Chi studia l’argomento non può quindi esimersi dalla contaminazione e continua osmosi fra i risultati della ricerca di base (materiali, prototipazioni *custom made*, osteomimesi) e la ricaduta clinica (soluzioni tecniche e chirurgiche innovative).

La visione d’insieme dell’argomento, con un inquadramento sui materiali, sulla tecnologia “su misura”, sulle tipologie di protesi e sulle varie applicazioni possibili è essenziale per meglio focalizzare di “cosa si sta parlando” (*Capitolo 1: La cranio-plastica*).

Ma qualsiasi approfondimento presuppone un attento studio epidemiologico (*Capitolo 2: Panoramica delle criticità*). L’analisi della casistica mondiale di quasi 3.000 protesi “su misura” in idrossiapatite porosa (HA) ha permesso di confermare non solo che gli eventi critici sono le fratture (1,66%) e le infezioni (1,77%), ma di comprendere come questi possono essere influenzati dall’area cranica coinvolta e dallo stato clinico del Paziente.

Sebbene la protesi in HA presenti una fragilità primaria, questo suo principale limite può essere amplificato da una errata progettazione del manufatto e da una non ottimale collocazione durante l’atto chirurgico. Infatti, le prove di carico su un modello sperimentale (*Capitolo 3: Il peso dell’errore “umano” sulla fragilità della protesi*) hanno evidenziato che i punti di criticità della protesi, se progettata in modo

non ottimale, sono sottoposti ad un carico maggiore che può andare dal 50% all'80% in più rispetto alla cranioplastica realizzata e posizionata correttamente.

Anche da questo, la ricaduta clinica con una disamina critica e propositiva (Protocollo Simpson) di come affrontare e cercare di risolvere le problematiche inerenti le cranioplastiche, basandosi soprattutto sull'esperienza personale (*Capitolo 4: L'affinamento della tecnica chirurgica per prevenire le complicanze. Capitolo 5: La validazione della tecnica di demolizione-ricostruzione cranica in un unico tempo e l'innovazione del craniofilling. Capitolo 6: La complicanza più temibile per il mantenimento della protesi*).

Il raggiungimento di una stabilità secondaria della protesi può essere accelerato favorendo l'osteomimesi grazie all'utilizzo dei fattori di crescita (*Capitolo 7: La rigenerazione ossea e dermica nelle cranioplastiche in idrossiapatite porosa*).

Affrontare la galassia "cranioplastica" è, comunque, sempre un *work in progress* (*Capitolo 8: Le prospettive future*). Già adesso sappiamo, ad esempio, che l'HA può essere lavorata, nello stesso pezzo, in due modalità: superficialmente in modo compatto (come la corticale ossea) ed in profondità in modalità porosa, come è realizzata per ora, al fine di mantenere la caratteristica essenziale per l'osteomimesi. Quest'ultima probabilmente potrà trovare nuovo impulso non solo nell'utilizzo di fattori di crescita, ma grazie alla magnetizzazione della protesi stessa.

□ *Pubblicazioni 2010-2013*

1. Cordaro E.R., Calabrese S., Faini G.P., **Zanotti B.**, Verlicchi A., Parodi P.C.: Method to thicken the scalp in calvarian reconstruction. *J Craniofac Surg* 2011; 22 (2): 598-601. ISSN 1049-2275.
2. Iaiza F., **Zanotti B.**: Il ruolo del Neuroradiologo prima e dopo la cranioplastica. In: B. Zanotti, A. Verlicchi, P.C. Parodi (a cura di): *Cranioplastica terapeutica. new Magazine edizioni*, Trento, 2013: 31-35. ISBN 978-88-8041-102-4.
3. Staffa G., Barbanera A., Faiola A., Fricia M., Limoni P., Mottaran R., **Zanotti B.**, Stefini R.: Custom made bioceramic implants in complex and large cranial reconstruction: a two-year follow-up. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40 (3): e65-70. doi: 10.1016/j.jcms.2011.04.014 [Epub 2011 Jun 2]. ISSN 1010-5182.
4. Stefini R., Esposito G., **Zanotti B.**, Iaccarino C., Fontanella M.M., Servadei F.: Use of “custom made” porous hydroxyapatite implants for cranioplasty: postoperative analysis of complications in 1549 patients. *Surg Neurol Int* 2013; 4: 12. doi: 10.4103/2152-7806.106290 [Epub 2013 Jan 28]. ISSN 2152-7806.
5. **Zanotti B.**, Verlicchi A.: Craniectomie decompressive. In: B. Zanotti, A. Verlicchi, P.C. Parodi (a cura di): *Cranioplastica terapeutica. new Magazine edizioni*, Trento, 2013: 37-46. ISBN 978-88-8041-102-4.
6. **Zanotti B.**, Verlicchi A., Almesberger D., De Franceschi D., Guarneri G.F., Rampino Cordaro E., De Blasio F., Lazzaro L., Calabrese S., Rivilli M., Zanin C., Zingaretti N., Parodi P.C.: Cranioplastiche custom made: appunti di lavoro. In: B. Zanotti, A. Verlicchi, P.C. Parodi (a cura di): *Cranioplastica terapeutica. new Magazine edizioni*, Trento, 2013: 47-56. ISBN 978-88-8041-102-4.
7. **Zanotti B.**, Verlicchi A., Parodi P.C. (editors): Cranial demolition and reconstruction. One-step surgical procedure. *Topics in Medicine* 2010; 16 (Special Issue 1-4). ISSN 2037-0091.

8. **Zanotti B.**, Verlicchi A., Parodi P.C.: Cranioplastica custom made in caso di infezione pregressa od attuale: che fare? In: Abstracts del 62° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurochirurgia (SINCh), Palermo, 2013: 414-415.
9. **Zanotti B.**, Verlicchi A., Parodi P.C.: Cranioplastica terapeutica. *Neuroscienze Anemos* 2011; 4: 36-39.
10. **Zanotti B.**, Verlicchi A., Parodi P.C.: Prevenire e limitare il danno estetico: dall'incisione cutanea alla ricostruzione cranica. In: Abstracts del 62° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurochirurgia (SINCh), Palermo, 2013: 412.
11. **Zanotti B.**, Verlicchi A., Robiony M., Parodi P.C.: Craniectomie decompressive: una nuova tecnica o la ripresa di un vecchio metodo? *Rivista Italiana di Neurobiologia* 2010; (Suppl.): 320-323. ISSN: 0035-6336.
12. **Zanotti B.**, Verlicchi A., Robiony M., Parodi P.C.: Demolizioni-ricostruzioni craniche: non solo questione di tempi. In: Proceedings SNO LI Congresso Nazionale SNO, Cagliari. new Magazine edizioni, Trento, 2011: 554-557. ISBN 978-88-8041-026-3.
13. **Zanotti B.**, Verlicchi A., Robiony M., Parodi P.C.: Difetti cranici post-traumatici: cranioplastica o demolizione-ricostruzione in un unico tempo o craniofilling? In: Abstract del 61° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurochirurgia (SINCh), Rimini, 2012: 469.
14. **Zanotti B.**, Verlicchi A., Robiony M., Parodi P.C.: La cranioplastica post-craniectomia decompressiva. *Rivista Italiana di Neurobiologia* 2010; (Suppl.): 325-326. ISSN: 0035-6336.
15. **Zanotti B.**, Verlicchi A., Robiony M., Parodi P.C.: Metastasi craniche: chirurgia one step. In: Abstracts del 59° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurochirurgia (SINCh), Milano, 2010: 25.
16. **Zanotti B.**, Verlicchi A., Robiony M., Parodi P.C.: Oltre la cranioplastica custom made. In: Abstracts del 60° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurochirurgia (SINCh), Firenze, 2011: 225.
17. **Zanotti B.**, Verlicchi A., Stefini R., Robiony M., Parodi P.C.: Surgical pitfalls with custom-made porous hydroxyapatite cranial implants. In: Proceedings of the 52th Congress of the Italian Society of Hospital Neurologists, Neurosurgeons and Neuroradiologists (SNO), Roma. Edizioni Minerva Medica, Torino, 2012: 100-103. ISBN 978-88-7711-616-1.