

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII AL REPUBLICII MOLDOVA

Universitatea Tehnică a Moldovei

Facultatea Calculatoare, Informatică și Microelectronică

Departamentul Microelectronică și Inginerie Biomedicală

Admis la susținere

Șef interimar departament MIB

conf.univ., dr. Serghei RAILEAN

“ _____ ” _____ 2022

Recuperarea defectelor oaselor bazinului prin modelarea 3D

Teză de master

Student: _____ Pîntea Constantin, grupa IBM-201M

Conducător: _____ Viorel Nacu, prof. univ., dr. hab. șt. med.

Chișinău – 2022

Rezumat

la teza de master a studentului Pîntea Constantin

Tema: Recuperarea defectelor oaselor bazinului prin modelarea 3D

Lucrarea cuprinde: capitole 3, figuri 29, tabele 1, surse bibliografice 43.

Cuvinte cheie: defect al oaselor bazinului, modelarea 3D, defect osos, biomaterial, biocompatibilitate, bioprinting;

Scopul lucrării:

- Obținerea imaginilor tridimensionale și convertirea acestora în fișiere destinate 3D printării;
- Modelarea 3D a țesutului osos cu defect al bazinului;
- Imprimarea tridimensională a defectului de os și pregătirea pentru substituirea a acestuia;

Obiectivele:

- Analiza biomaterialelor existente și selectarea celor compatibile pentru înlocuirea defectului de os al bazinului;
- Dezvoltarea pașilor necesari pentru transformarea imaginilor CT în format tridimensional;
- Modelarea suprafețelor defectului osos pentru a obține un contur neted și uniform în momentul 3D printării;
- Aplicarea printării 3D în obținerea implantului pentru substituirea defectului de os al bazinului.

Obiective generale: cercetarea și studierea literaturii în domeniul biomaterialelor, evaluarea metodologiei printării 3D în ramura medicală; analiza tehnicii de obținere a imaginilor bazinului cu ajutorul Tomografiei Computerizate; elaborarea modalității de evidențiere și printare a defectului; analiza complexă și evaluarea comprehensivă a proiectului.

Domeniul de cercetare: printarea 3D a implantelor pentru recuperarea defectelor oaselor bazinului.

Originalitatea științifică: se propune o metodă de imprimare a implantului pentru substituirea defectului la pacientul respectiv. Sunt descrise etapele parcurse pentru realizarea implantului prin tehnica printării tridimensionale.

Lucrarea constă din trei capitole care abordează următoarele subiecte:

Capitolul I: *include cercetarea literaturii în domeniul morfostructural al bazinului osos, biomateriale utilizate în substituția de țesut osos.*

Capitolul II: *include materialele și instrumentele utilizate în printarea 3D, printarea tridimensională și bioprintingul.*

Capitolul III: *include etapele efectuate în obținerea implantului pentru substituția defectului de os al bazinului.*

În concluzie: Diversitatea materialelor de printare, necesitatea reducerii timpului de obținere a implantului, individualizarea acestuia la subiectul dat, duce la o dezvoltare accelerată a imprimării tridimensionale în domeniul medical. Implanturile PLA obținute prin tehnica 3D-printării oferă mai multe avantaje decât dezavantaje atât pentru personalul medical cât și pentru pacienți, prin care: reducerea timpului operativ, actul chirurgical mai puțin invaziv, personal necesar mai puțin, recuperarea mai rapidă și complicații reduse postoperator. Scopul final al 3D printării este descoperirea bioprintingului, biomaterialele compatibile, inofensive, accesibile, cost-eficiente, care să aibă succes și viitor în domeniul medical al inginerie tisulare.

3D printingul reprezintă utilizarea tehnicilor de printare tridimensională cu combinarea celulelor, factorilor de creștere, și / sau a altor materiale biomedicale, cu scopul de a imita caracteristicile țesutului natural. Importanța temei analizate în acest studiu este considerabilă. Utilizarea așa numitor biomateriale în remodelarea defectului osos, adaptarea acestora necesităților anatomice și funcționale a înjuriei permit restabilirea și recuperarea atât locală cât și generală într-un mod rapid, cu mai puține complicații precare și tardive, cu reducerea termenului de recuperare. Toate acestea dezvoltă o colaborare eficientă în domeniul medicinei și ingineriei, obținându-se rezultate considerabile în domeniul transplantului. 3D printingul și bioprintingul își găsește aplicarea în mai multe domenii: în medicină educație, domeniul alimentar, etc.

Sarcina acestei teze este de a arăta unele aspecte de substituire a defectului osos al bazinului prin explicarea detaliată a tehnicii de modelare 3D, înțelegerea importanței dezvoltării acestei ramuri, avantajele și dezavantajele procedurii.

Motivul alegerii temei:

Recuperarea defectelor oaselor bazinului prin remodelarea 3D este incidența crescută și prevalentă printre persoanele de vârstă tânără a maladiilor care duc la invaliditate prin defect de țesut osos, postoperator mai frecvent în diverse tumori osoase, traume. Iar substituirea defectului osos cu un biomaterial obținut tehnica de modelare 3D este o alternativă pentru viitorul pacientului mai puțin costisitoare, accesibilă odată cu dezvoltarea și punerea în practică a tehnicii date. Totodată, știind că în Republica Moldova medicina de transplant este la un nivel scăzut, în proces lent de dezvoltare, iar 3D printingul și bioprintingul sunt cea mai reală alternativă pentru reducerea timpului de așteptare a bolnavului ce necesită transplant. Fiind o tehnică relativ nouă, în faza începătoare, 3D printingul și bioprintingul aduce mari speranțe în dezvoltarea ingineriei tisulare, fiind o temă actuală cercetată în multe țări.

Summary

to the master's thesis of the student Pîntea Constantin

Theme: Recovery of pelvic bone defects by 3D modeling

The paper includes: chapters 3, figures 29, tables 1, bibliographic sources 43.

Keywords: pelvic bone defect, 3D modeling, bone defect, biomaterial, biocompatibility, bioprinting;

Purpose of the paper:

- Obtaining three-dimensional images and converting them into 3D printing files;
- 3D modeling of defective pelvic bone tissue;
- Three-dimensional printing of the bone defect and preparation for its replacement;

Objectives:

- Analysis of existing biomaterials and selection of compatible ones to replace the pelvic bone defect;
- Development of the necessary steps for transforming CT images into three-dimensional format;
- Modeling the surfaces of the bone defect to obtain a smooth and uniform contour at the time of 3D printing;
- Apply 3D printing to get the implant to replace the pelvic bone defect.

General objectives: research and study of literature in the field of biomaterials, evaluation of 3D printing methodology in the medical field; analysis of the technique of obtaining images of the pelvis using computed tomography; elaboration of the way of highlighting and printing the defect; complex analysis and comprehensive evaluation of the project.

Research field: 3D printing of implants to recover pelvic bone defects.

Scientific originality: an implant printing method is proposed to replace the defect in the patient. The steps taken to make the implant using the three-dimensional printing technique are described.

The paper consists of three chapters that address the following topics:

Chapter I: includes literature research in the morph structural field of the pelvic bone, biomaterials used in bone tissue substitution.

Chapter II: includes materials and tools used in 3D printing, three-dimensional printing and bioprinting.

Chapter III: includes the steps taken to obtain the implant for the replacement of the pelvic bone defect.

In conclusion: The diversity of printing materials, the need to reduce the time to obtain the implant, its individualization to the given subject, leads to an accelerated development of three-dimensional printing in the medical field. PLA implants obtained by 3D-printing technique offer more advantages than disadvantages for both medical staff and patients, through which: reduced operating time, less invasive surgery, less necessary staff, faster recovery and reduced postoperative complications. The ultimate goal of 3D printing is the discovery of bioprinting, compatible, harmless, affordable, cost-effective biomaterials that are successful and future in the medical field of tissue engineering.

3D printing is the use of three-dimensional printing techniques to combine cells, growth factors, and / or other biomedical materials in order to mimic the characteristics of natural tissue. The importance of the topic analyzed in this study is considerable. The use of so-called biomaterials in bone remodeling, adapting them to the anatomical and functional needs of injury allows both local and general recovery and recovery quickly, with fewer precarious and late complications, with reduced recovery time. All this develops an efficient collaboration in the field of medicine and engineering, obtaining considerable results in the field of transplantation. 3D printing and bioprinting find their application in several fields: in medicine, education, food, etc.

The task of this thesis is to show some aspects of replacing the bone defect of the pelvis by explaining in detail the 3D modeling technique, understanding the importance of developing this branch, the advantages and disadvantages of the procedure.

Reason for choosing theme:

Recovery of pelvic bone defects by 3D remodeling is the increased and prevalent incidence among young people of diseases that lead to disability due to bone tissue defect, postoperatively more common in various bone tumors, trauma. And the replacement of the bone defect with a biomaterial obtained by the 3D modeling technique is a less expensive alternative for the patient's future, accessible with the development and implementation of the given technique. At the same time, knowing that in the Republic of Moldova transplant medicine is at a low level, in a slow process of development, and 3D printing and bioprinting are the most real alternative to reduce the waiting time of the patient who needs a transplant. Being a relatively new technique, in the beginning phase, 3D printing and bioprinting bring great hopes in the development of tissue engineering, being a current topic researched in many countries.

CUPRINS

1. MORFOSTRUCTURA ȚESUTULUI OSOS, BIOMATERIALE.....	pagina.10
1.1 Țesut osos, compozit natural.....	pagina 10
1.2 Oasele bazinului.....	pagina 11
1.3 Disfuncții / afecțiuni, defecte ale oaselor bazinului.....	pagina 12
1.4 Biomateriale.....	pagina 13
1.5 Rolul grefei biodegradabile proiectate în ingineria țesuturilor	pagina 14
1.6 Fabricare solidă în formă liberă.....	pagina 18
1.7 Bioprintingul.....	pagina 19
2. MATERIALELE ȘI INSTRUMENTE UTILIZATE ÎN PRINTAREA 3D.....	pagina 22
2.1 Obținerea imaginilor scheleto-anatomice prin scanare TC.....	pagina 22
2.2 Soft specializat medical pentru evaluarea și diagnosticul patologiilor la pacienți (eFilm 4.3).....	pagina 23
2.3 Soft pentru modelarea defectului osos și obținerea implantului (3D Slicer 4.11).....	pagina 24
2.4 Tehnologii și materiale utilizate în imprimarea 3D.....	pagina 36
3. ETAPELE EFECTUATE ÎN OBȚINEREA IMPLANTULUI PENTRUSUBSTITUȚIA DEFECTULUI DE OS AL BAZINULUI	pagina 48
3.1 Studiul de caz, tip afecțiune.....	pagina 48
3.2 Modelarea componentei necesare pentru substituție.....	pagina 49
3.3 Imprimarea tridimensională, metode de fixare a implantului.....	pagina 50
4. CONCLUZII.....	pagina 54
5. BIBLIOGRAFIE.....	pagina 55

BIBLIOGRAFIE

1. 2nd Consensus Conference on Biomaterials, Chester (UK), 7-8 September 1991, *J Tissue Eng Regen Med.* 2020 Apr, vol.14(nr. 4), pp. 561-562. doi: 10.1002/term.3016.
2. WILLIAMS, D.F. *The Williams Dictionnary of Biomaterials*, Liverpool University Press, Liverpool, 1999, 343 p.
3. TABESH H.; AMOABEDINY Gh.; SALEHI-NIK N.; HEYDARI M.; YOSEFIFARD M.; RANAEI SIADAT S.O. & MOTTAGHY K. The role of biodegradable engineered scaffolds seeded with Schwann cells for spinal cord regeneration. *Neurochemistry international*, (2009). Vol. 53, No. 2, pp. 73–83, ISSN: 0197-0186
4. LIU W, CAO Y. Application of scaffold materials in tissue reconstruction in immunocompetent mammals: our experience and future requirements. *Biomaterials.* 2007 Dec;28(34):5078-86. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.028. Epub 2007 Jul 31. PMID: 17669487.
5. SACHLOS E. & CZERNUSZKA J.T.. Making tissue engineering scaffolds work Review on the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *European Cells and Materials*, (2003) Vol. 5.
6. WILLERTH S. & SAKAYAMA-ELBERT SH.. Approaches to neural tissue engineering using scaffolds for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, (2007) Vol.59, No. 4-5.
7. ELMSTEDT N. Development of biosynthetic conduit for spinal cord and peripheral nerve injury repair, in vitro study. (2006) Thesis. Stockholm, Sweden.
8. CHUNLIN Y.; HILLAS P.J.; BUEZ J.A.; NOKELAINEN M.; BALAN J.; TANG, J.; SPIRO R. & POLAREK J.W. (2004). The application of recombinant human collagen in tissue engineering, *BioDrugs*, Vol. 18, No. 2.
9. MATIN S. Spinal cord regeneration via collagen entubulation. Thesis. Department of Aeronautics and Astronautics, John Hopkins University, Massachuset Institute of Technology. 2004 [citat 02.09.2021]. Disponibil: <http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/28889>
10. SACHLOS E. & CZERNUSZKA J.T.. Making tissue engineering scaffolds work Review on the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *European Cells and Materials*, (2003) Vol. 5, pp. 29-40, ISSN: 1473-2262.
11. ONOSE G.; CIUREAA A.V.; RIZEAA R.E.; CHENDREANU C.; ANGHELESCU A.; HARAS M. & BREHAR F.. Recent advancements in biomaterials for spinal cord injury complex therapeutics. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, (2008) Vol. 2, No. 4.

12. REED A.M. & GILDING D. K.: Biodegradable Polymers For Use in Surgery Poly (lactic acid)/Poly(glycolic)Homo and Copolymers:2.In vitro Degradation, *Polymer*, (1981) Vol.22.
13. FRIEDMAN J.A.; WINDEBANK A.J.; MOORE M.J.; SPINNER R.J.; CURRIER B.L.; YASZEMSKI M.I.; BARTOLOMEI J.; PIEPMEIER J.M.; GHU G.; FEHLINGS M.G.; HODGE Ch.J. & WAGNER F.C.. Biodegradable polymer grafts for surgical repair of the injured spinal cord. *Neurosurgery*, (2002) Vol. 51, No. 3.
14. ALOVSKAYA A.; ALEKSEEVA T.; PHILLIPS J.B.; KING V. & BROWN R.. Fibronectin, Collagen, Fibrin - Components of Extracellular Matrix for Nerve regeneration. In: *Topics in Tissue Engineerin*, (2007) Vol. 3, Ashammakhi Eds.N.; Reis R.L. & Ciellini E. [citat 02.09.2021].Disponibil:http://www.oulu.fi/spareparts/ebook_topics_in_t_e_vol3/list_of_contr.html
15. BOLAND E.D.; MATTHEWS J.A.; PAWLOWSKI K.J.; SIMPSON D.G.; WNEK G.E. & BOWLIN G.L.. Electrospinning collagen and elastin: preliminary vascular tissue engineering, *Frontiers in Bioscience*, (2004) Vol. 9, 1422-1432.
16. BOWLIN G.L.; MATTHEWS J.A.; SIMPSON D.G.; KENAWY E.R. & WNEK G.E.. Electrospinning biomaterials. *Journal of Textile Apparel*, (2001) Technol Manage, Vol. 1, Special issue: The Fiber Society, Spring 2001 Conference, Raleigh NC.
17. BUCHKO C.J.; CHEN L.C.; SHEN Y. & MARTIN D.C.. Processing and microstructural characterization of porous biocompatible protein thin films. *Polymer*, (1999) Vol. 40, No. 26, pp. 7397-7407.
18. CHUNLIN Y.; HILLAS P.J.; BUEZ J.A.; NOKELAINEN M.; BALAN J.; TANG, J.; SPIRO R. & POLAREK J.W.. The application of recombinant human collagen in tissue engineering, *BioDrugs*, (2004) Vol. 18, No. 2, pp. 103_119.
19. CHUNG S.; INGLE N. P.; MONTERO G.A.; KIM S.H. & KING M.W.. Bioresorbable elastomeric vascular tissue engineering scaffolds via melt spinning and electrospinning, *Acta Biomaterialia*, (2010) Vol. 6, No. 6, pp. 1958–1967, ISSN 1742-7061
20. COLE A. & SHI R.. Prolonged focal application of polyethylene glycol induces conduction block in guinea pig spinal cord white matter. *Toxicology in Vitro*, (2005) Vol. 19, No. 2, pp. 215-220.
21. CUY J.. Biomaterials Tutorial: Natural Polymers. University of Washington Engineered Biomaterials. (2004) [citat 02.09.2021]. Disponibil: < <https://www.washington.edu/>>
22. DUERSTOCK B. & BORGENS R.. Three-dimensional morphometry of spinal cord injury following polyethylene glycol treatment. *The Journal of Experimental Biology*. (2002) Vol. 205 (pt 1), pp. 13-24.

23. EBNER R.; LACKNER J.M.; WALDHAUSER W.; MAJOR R.; CZARNOWSKA E.; KUSTOSZ R.; LACKI P. & MAJOR B.. Biocompatible TiN-based novel nanocrystalline films, *Bulletin of the polish academy of science*, (2006) Vol. 54, No. 2, pp. 167-173.
24. ELLIS M.; JARMAN-Smith M. & CHAUDHURI JB.. Bioreactor Systems for Tissue Engineering: A Four-Dimensional Challenge, In: *Bioreactors for Tissue Engineering: Principles, Design and Operation*, (2005) Al-Rubeai M. & Chaudhuri JB., pp. 1–18, Springer, [citat 02.09.2021]. Disponibil: < <http://www.springer.com/biomed/book/978-1-4020-3740-5> >
25. ERSCHBAMER M.. Experimental spinal cord injury: Development of protection and repair strategies in rats. Thesis. Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. (2007) [citat 02.09.2021]. Disponibil: <<http://publications.ki.se/jspui/handle/10616/39259> >
26. E.SCHMIDT CH. & BAIER LEACH J.. Neural tissue engineering: strategies for repair and regeneration. *Annual review of Biomedical Engineering*. (2003) Vol. 5, pp. 293-347.
27. FANG D.; XONG X.; CHEN W.; CRUZ S.; HSIAO B. & CHU B.. Nanostructured electrospun poly-D,L-lactide-co-glycolide membranes for anti-adhesion applications. *Apparel Technol*, (2001) Vol. 1, Special issue: The Fiber Society, Spring 2001 Conference, Raleigh NC.
28. FLYNN L.; DALTON P.D. & SHOICHET M.S.. Fiber templating of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) for neural tissue engineering. *Biomaterials*, (2003) Vol. 24, No. 23, pp. 4265-4272.
29. FRIEDMAN J.A.; WINDEBANK A.J.; MOORE M.J.; SPINNER R.J.; CURRIER B.L.; YASZEMSKI M.I.; BARTOLOMEI J.; PIEPMEIER J.M.; GHU G.; FEHLINGS M.G.; HODGE Ch.J. & WAGNER F.C.. Biodegradable polymer grafts for surgical repair of the injured spinal cord. *Neurosurgery*, (2002) Vol. 51, No. 3, pp. 742-52.
30. GRIFFITH L. G. & NAUGHTON G.. Tissue engineering—current challenges and expanding opportunities. *Science*, (2002) Vol. 295, No. 5557, pp. 1009-1014.
31. HORNER P. & Gage F.. Regenerating the damaged central nervous system. *Nature*, (2000) Vol. 407, pp. 963-970.
32. HURTADO A.; MOON L.D.; MAQUET V.; BLITS B.; JEROME R. & OUDEGA M.. Poly (D,L-lactic acid) macroporous guidance scaffolds seeded with Schwann cells genetically modified to secrete a bi-functional neurotrophin implanted in the completely transected adult rat thoracic spinal cord. *Biomaterials*, (2006) Vol. 27, No. 3, pp. 430-442.
33. IKADA Y.. Challenges in tissue engineering, *Journal of Technology Society Interface*, (2006) Vol. 3, pp. 589–601

34. JU Y.M.; CHOI J.S.; ATALA A.; YOO J.J. & LEE S. J.. Bilayered scaffold for engineering cellularized blood vessels, *Biomaterials*, (2010) Vol. 31, No. 15, pp. 4313–4321, ISSN: 0142-9612 The Role of Biodegradable Engineered Scaffold in Tissue Engineering
35. LJUNGBERG C.; JOHANSSON-RUDEN G.; BOSTROM K.J.; NOVIKOV L. & WIBERG, M.. Neuronal Survival Using a Resorbable Synthetic conduit as an Alternative to Primary Nerve Repair, *Microsurgery*, (1999) Vol. 19, No. 6, pp. 259-264.
36. KANNAN RY.; SALACINSKI HJ.; SALES K.; BUTLER P. & SEIFALIAN A.M.. The roles of tissue engineering and vascularisation in the development of micro-vascular networks: a review. *Biomaterials*, (2005) Vol. 26, No. 14, pp. 1857-1875.
37. KING V.R.; HENSELER M.; HUNT-GRUBBE H.; BROWN R. & PRIESTLY J.V.. Cellular and extracellular infiltrates into fibronectin mats implanted into the damaged adult rat spinal cord. *Biomaterials*, (2006) Vol. 27, No. 3, pp. 485-496.
38. Figura 1.1. [citată 02.09.2021]. Disponibil: <<http://www.endocrinopedia.info/2016/04/tratamentul-cu-bifosfonati-in.html> >
39. Figura 1.2. [citată 02.09.2021]. Disponibil: < https://ro.wikipedia.org/wiki/Os_coxal >
40. Figura 1.3. PATRICK RIDER, ŽELJKA PERIĆ KAČAREVIĆ, SUJITH RETNASINGH, SAID ALKILDANI, OLE JUNG and MIKE BARBECK, *Bioprinting*, pp.19 , [citată 02.09.2021]. Disponibil: <<https://www.intechopen.com/chapters/64544>>
41. Figura 2.1. [citată 02.09.2021]. Disponibil: < https://en.wikipedia.org/wiki/CT_scan >
42. S. PIEPER, M. HALLE and R. KIKINIS, "3D Slicer," 2004 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro (IEEE Cat No. 04EX821), 2004, pp. 632-635 Vol. 1, doi: 10.1109/ISBI.2004.1398617.
43. DERAKHSHANFAR S, MBELECK R, XU K, ZHANG X, ZHONG W, XING M. 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances. *Bioact Mater.* 2018 Feb 20;3(2):144-156. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.11.008. PMID: 29744452; PMCID: PMC5935777.