

**KALLON KALOTIN KORJAUKSEEN KÄYTETYN IMPLANTTI TYYPIN
(ONLAY VS. INLAY) VAIKUTUS KOMPLIKAATIOMÄÄRIIN**

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus

Urvas, Netta
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Toukokuu 2021
Korhonen Tommi, Tetri Sami

TIIVISTELMÄ

Dekompressiivinen kraniektomia on toimenpide, jossa poistetaan laaja osa kallon luusta. Toimenpide antaa aivoille tilaa laajentua laskien kallonsisäistä aivopainetta. Kraniektomian jälkeen kranioplastisessa toimenpiteessä voidaan luun tilalle asentaa synteettinen implantti, joka on tyypiltään onlay tai inlay. Onlay-implantti asettuu luupuutoksen yli kalloluun päälle, kun taas inlay-implantti asetetaan kalloluun ympäröimänä puutoksen kohdalle. Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on tutkia implanttityypin, inlay vs. onlay, vaikutusta komplikaatioihin ja poistomääriin. Katsaus suoritettiin keräämällä inkluusiokriteereihin sopivat artikkelit PubMed-tietokannasta. Kaikista artikkeleista kerättiin tiedot potilas-, leikkaus- ja poistomääristä, sekä implanttimateriaali ja tyyppi. Muut kliiniset- ja perustiedot kerättiin kaikista artikkeleista, joissa ne olivat implanttimateriaalikohtaisesti saatavilla. Inkluusiokriteereihin sopivia tutkimuksia kerääntyi 48 kappaletta. Inlay implanteista tietoa sisälsi 29 tutkimusta ja onlay implanteista 22. Leikkauksia oli inlay ryhmällä yhteensä 9153 ja onlay ryhmällä 1034. ANOVA:n mukaan implanteja poistettiin inlaylla 537 (keskiarvo 7%, p-arvo=0,601) ja onlaylla 103 (keskiarvo 8%, p-arvo=0,601). Tilastanalyysin mukaan komplikaatioprosentti oli inlaylla 12,7% (p-arvo=0,251) ja onlaylla 16,9% (p-arvo=0,251). Tulokset eivät siis olleet tilastollisesti merkittäviä. Biostatististen testien mukaan implanttityyppi ei vaikuttanut leikkausten jälkeisiin implanttia vaativien poistojen tai komplikaatioiden määriin. Tämän katsauksen tulosten mukaan inlay- tai onlay-ryhmän implanttityypit ovat yhdenvertaisia päätetapahtumia, eli poisto- ja komplikaatiomääriä, verrattaessa.

SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO	3
2	TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA	4
2.1	IMPLANTTIMATERIAALIT	4
2.1.1	<i>Polymetyylimetakrylaatti (PMMA)</i>	5
2.1.2	<i>Titaani</i>	6
2.1.3	<i>Polyeetterieetteriketoni (PEEK)</i>	6
2.1.4	<i>Polyetyleni (PE)</i>	6
2.1.5	<i>Hydroksiapatiitti (HA)</i>	6
2.1.6	<i>Bioaktiivinen lasi</i>	7
2.2	IMPLANTIN TUOTTAMISMENETELMÄT	7
2.2.1	<i>CAD/CAM</i>	7
2.2.2	<i>Sementti</i>	7
3	TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	8
3.1	TUTKIMUSKYSYMYKSET	8
3.2	TUTKIMUKSEN VAHVUUDET, HEIKKOUDET JA EETTISET NÄKÖKULMAT	8

4	TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄT	9
4.1	TUTKIMUSAINEISTON KOONTI	9
4.1.1	<i>Kirjallisuushaun strategia</i>	<i>9</i>
4.1.2	<i>Inklusiokriteerit</i>	<i>10</i>
4.1.3	<i>Kerättävät tiedot ja analyysit.....</i>	<i>10</i>
4.2	TUTKIMUSAINEISTO	11
4.3	TUTKIMUSMENETELMÄT	15
5	TULOKSET	15
6	POHDINTA.....	19
7	JOHTOPÄÄTÖKSET	20
	LÄHDELUETTELO.....	20

1 Johdanto

Kranioplastia on neurokirurginen toimenpide, jossa potilaan kallo korjataan. Potilaan kallo voidaan korjata potilaan alkuperäisellä eli autologisella luulla tai alloplastisella eli synteettisellä implantilla. Implantti voi tyypiltään olla onlay tai inlay muotoinen. Onlay-implantti asettuu luupuutoksen yli kalloluun päälle, kun taas inlay-implantti asetetaan kalloluun ympäröimänä puutoksen kohdalle (Piitulainen ym. 2015, Nguyen ym. 2018). Dekompressiivinen kraniektomia on yleinen syy kranioplastiseen kallonkorjaus toimenpiteeseen, missä potilaan kallosta poistetaan laaja osa, jotta vammautuneet aivot pääsevät laajenemaan ja aivopaine laskee (Timofeev ym. 2012). (Fernandez de Grado ym. 2018, Khader & Towler 2016)

Tutkimuksen tarkoituksena on tutkia kallon korjaukseen käytetyn kahden eri implanttirakenteen, inlay ja onlay, vaikutusta komplikaatio- ja poistomääriin systemaattisen kirjallisuuskatsauksen muodossa. Implantit, joita otetaan tutkimukseen mukaan ovat yksilöllisiä tietokoneavusteisin menetelmin tuotettuja ja materiaaliltaan polyeetterieetteriketonia, polyetyleenia, polymetyylimetakrylaattia, bioaktiivista lasia, titaania tai hydroksiapatiittia. Kerätyistä artikkeleista otetaan ylös tiedot potilas-, leikkaus- ja poistomääristä, sekä implanttimateriaalista ja -tyypistä. Tämän lisäksi kerätään muut perus- ja kliiniset tiedot tutkimusaineistoista, mikäli ne ovat implanttimateriaalikohtaisesti tiedossa. Tiedot analysoidaan yleisesti hyväksytyillä biostatistisilla menetelmillä verraten inlay- ja onlay-materiaaliryhmiä toisiinsa.

Aiheesta on niukasti aiempaa tutkimustietoa. Tavoitteena on tutkia, liittyykö inlay- tai onlay-rakenteeseen kranioplastiaan toista enemmän implantin poistoon johtavia komplikaatioita. Tutkimustieto vaikuttaa implanttimateriaalin potilaskohtaiseen valintaan. Tutkimuksen päätetapahtuma ovat implantin poistomäärät. Toissijainen päätetapahtuma on komplikaatiomäärä (infektio jne.).

2 Tutkimuksen teoreettinen tausta

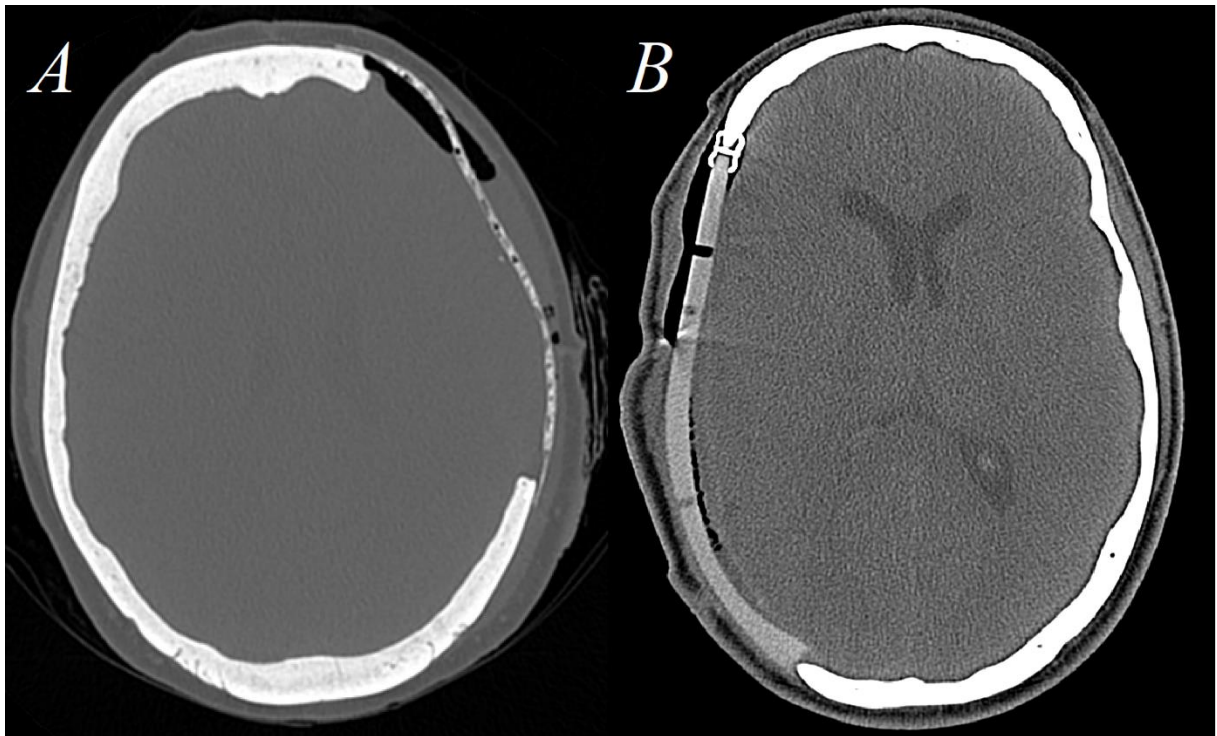
Kranioplastia on neurokirurginen toimenpide, jossa potilaan kallo korjataan. Yleisimmät syyt kranioplastialle ovat traumaperäisten vaurioiden, kasvainten poiston ja dekompressiivisten kraniektomioiden jälkeen. Syyt kranioplastialle voivat johtua traumaista, edellisten toimenpiteiden jälkeisistä infektiosta tai neurokirurgisista toimenpiteistä. Kranioplastian päämääränä on palauttaa potilaan aivoille luinen suoja. (Fernandez de Grado ym. 2018, Khader & Towler 2016)

Dekompressiivinen kraniektomia on neurokirurginen toimenpide, joka suoritetaan potilaille viimeisenä vaihtoehtona, mikäli kohonnutta aivopainetta ei saada muilla toimenpiteillä hallintaan, esimerkiksi traumaperäisen aivovamman tai infarktin myötä. Dekompressiivisessä kraniektomiassa poistetaan laaja osa kallon luusta, jolloin turvonnut aivo pääsee laajenemaan ja aivopaine laskee (Timofeev ym. 2012). Kranioplastia, jossa palautetaan kallo alkuperäiseen muotoonsa implantilla, voidaan tehdä useiden kuukausien tai vuosien päästä. Kranioplastialla on todettu olevan kuntoutumista edistävä vaikutus, joka mahdollisesti johtuu aivojen aivoselkäydinneste- ja verenkierron normalisoitumisesta toimenpiteen jälkeen. (Malcolm ym. 2016)

Kranioplastiassa dekompressiivisen kraniektomian jälkeen ovat tutkimusaiheina olleet sekä optimaalinen aika tehdä kranioplastia että implanttimateriaalit. Tulokset siitä, onko myöhäinen vai aikainen kranioplastia parempi, ovat kiisteltäviä. Ideaalista implanttimateriaalia ei ole tämänhetkisen tutkimustiedon mukaan vielä kehitetty. (Khader & Towler 2016, Xu ym. 2015)

2.1 Implanttimateriaalit

Tässä tutkimuksessa on tarkoitus tutkia leikkaustuloksia vertailemalla poistomääriä onlay- ja inlay-implanttityyppien välillä. Onlay-implantit ovat kallon korjattavalle kohdalle laitettavia implantteja, jotka ylittävät kalloluupuutoksen reunat ja asettuvat sen päälle (Piitulainen ym. 2015) (Kuva 1). Inlay-implantit sijoitetaan korjattavalle kohdalle niin, että luukudos ympäröi sitä kehämäisesti (Nguyen ym. 2018) (Kuva 1).



Kuva 1. Kranioplastialla korjattu kallonluupuutokset:

A. Kuitulujitteinen biolasi (FRC-BG) **onlay**-implantti, joka ylittää kalloluun **B.** polymetyylimetakrylaatti (PMMA) **inlay**-implantti, joka on luupuutoksen kohdalla kalloluun ympäröimänä. Onlay implantit ovat enimmäkseen materiaaliltaan titaania, bioaktiivista lasia tai polyeetterieetteriketonia ja inlay implantit ovat yleensä hydroksiapatiittia, polyetyleenä, polymetyylimetakrylaattia tai polyeetterieetteriketonia.

Kirjallisuuskatsaukseen valituissa artikkeleissa implantin materiaalina on PMMA, titaani, PEEK, PE, hydroksiapatiitti tai bioaktiivinen lasi

2.1.1 Polymetyylimetakrylaatti (PMMA)

Polymetyylimetakrylaatti (PMMA) on yleinen materiaali kranioplastiassa. Implanttina se voi olla joko nestemäinen luusementti tai tilaustyönä tehty tietokoneavusteisesti suunniteltu ja valmistettu (computer aided design/manufacturing, CAD/CAM) implantti. Luusementtinä PMMA on halpa ja, mutta sen käyttöön liittyy eksoterminen reaktio ja täten kudonvaurion mahdollisuus. Tilaustyönä tehdyt PMMA-implantit ovat luusementtejä kalliimpia, mutta ne

eivät aiheuta eksotermisiä reaktioita, niitä on helppo muotoilla ja ne saapuvat steriileinä. (Lee ym. 2009)

2.1.2 Titaani

Titaani-implantit voidaan valmistaa levynä, verkkona tai huokoisena materiaalina, minkä lisäksi niiden jäykkyyttä voidaan vaihdella. Titaani on voimakasrakenteinen ja se stabiloi kallon holvia. Titaani-implanteissa ei tapahdu korroosiota ja niillä on matala tulehdusriski. Joitain titaani-implantteja voi muokata toimenpiteessä potilaan kallon muodon mukaiseksi. (Kuttenberger & Hardt 2001, Zhang, J. ym. 2019)

2.1.3 Polyeetterieetteriketoni (PEEK)

PEEK eli polyeetterieetteriketoni on polymeeri, joka on kemiallisesti inertti ja sen elastisuus on lähellä kallon elastisuutta. PEEK implantit ovat kestäviä sekä niillä on hyvä yhteensopivuus kalloluun kanssa. (Zhang ym. 2019)

2.1.4 Polyetyleni (PE)

PE eli polyetyleni on myös polymeeri, jota käytetään kranioplastiassa. Polyetyleni on inertti ja kestävä materiaali. (Liu ym. 2004)

2.1.5 Hydroksiapatiitti (HA)

HA eli hydroksiapatiitti on keraaminen implantti, jolla on mahdollisesti hyvä yhteensopivuus kallon luukudoksen kanssa - esimerkiksi se aiheuttaa niukasti immunologisia reaktioita. Hydroksiapatiitti on kuitenkin suhteellisen helposti murtuva materiaali, jota suositellaan mieluummin käytettäväksi pienempiin kallonkorjauksiin. Huokoisella HA-implantilla voi mahdollisesti olla osteoinduktiivisia ominaisuuksia, joiden kliininen merkitys on epäselvä: kranioplastioissa osteoinduktiivisuus vaikuttaa olevan vähäistä. (Staffa ym. 2007)

2.1.6 Bioaktiivinen lasi

Kuitulujitteisessa komposiitti-biolasi-implantissa (fiber-reinforced composite–bioactive glass, FRC-BG) bioaktiivinen lasi on implantin keskellä ja tukevuutta tuova komposiittimateriaali sen ympärillä. Biolasi aktivoi osteogeneesiä ja osteokonduktiota, sekä sillä on bakteriostaattisia ja bakteriosidisiä ominaisuuksia. (Vallittu, Pekka K. 2017, Vallittu, P. K. ym. 2020)

2.2 Implantin tuottamismenetelmät

2.2.1 CAD/CAM

Potilaille yksilöllisesti valmistetut implantit voidaan tuottaa CAD/CAM menetelmällä. Menetelmällä tuotetaan kolmiulotteisia implantteja sopimaan spesifisesti potilaan kalloon. Kallo kuvataan tietokonetomografiaa käyttäen. Kuvien ja CAD-järjestelmien avulla muodostetaan digitaalinen kolmiulotteinen kuva kallosta ja CAM-järjestelmien avulla tehdään potilaalle yksilöllinen implantti. (Chen, S. ym. 2015)

2.2.2 Sementti

Toinen tapa tuottaa implantteja on luusementtinä. Luusementti muodostetaan neste- ja jauhekomponenteista, mitkä yhdistäessä syntyy muotoiltavaa ainetta. Tämä aine voidaan intraoperatiivisesti eli leikkauksen aikana asettaa ja muotoilla korjattavaan kohtaan kallossa tai se voidaan muotoilla ennen leikkausta kipsimuotin avulla. (Russo ym. 2019)

Tähän katsaukseen otettiin kuitenkin mukaan vain artikkelit, joissa implantit on tuotettu potilaalle yksilöllisesti CAD/CAM menetelmän avulla.

3 Tutkimuksen tarkoitus ja tutkimusongelmat

Tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa vertaillaan onlay- ja inlay-implanttityyppien poistomääriä ja komplikaatioherkkyyttä. Tutkimuksen päätavoite on selvittää, vaikuttaako kranioplastiassa käytetty implanttityyppi leikkausten jälkeisten komplikaatioiden määrään. Katsauksessa selvitettiin poistettujen implanttien sekä komplikaatioiden määrä.

Tutkimus suoritettiin systemaattisena kirjallisuuskatsauksena. Kirjallisuuskatsaus tehtiin kaikista PubMed:in alkuperäisartikkeleista, jotka kuuluvat rajattuun alueeseen.

3.1 Tutkimuskysymykset

Tutkimushypoteesi on, että onlay-implantteihin liittyy inlay-implantteja vähemmän komplikaatioita. Päättökysymykset ovat:

- 1) Vaikuttaako kallonkorjauksessa käytetty implanttityyppi implantin poistoa vaativien komplikaatioiden tai leikkauksen jälkeisten komplikaatioiden määrään?
- 2) Onko tulosten perusteella toinen implanttityyppi suositeltavampi?

3.2 Tutkimuksen vahvuudet, heikkoudet ja eettiset näkökulmat

Tutkimuksen vahvuutena on sen meta-analyysillä verrattavan muuttujan eli implanttien poistomäärän, objektiivisuus sekä tutkimuksen toistettavuus.

Tutkimuksen merkittävänä heikkoutena on se, että potilasmääriä ei ole huomioitu aineistojen vertailuissa. Tämä aiheuttaa harhaa, sillä t-testi antaa yhtä ison painoarvon jokaiselle tutkimukselle, huolimatta sen otoskoosta, joka on tutkimuksessa huomattavan vaihtelevaa. Tutkimuksen heikkoutena voi olla törmäysharha, jossa implantin poisto johtuu enemmän

jostain toisesta syystä kuin implantin tyypistä, esimerkiksi alkuperäisestä traumasta, leikkauksen komplikaatioista tai muista vastaavista syistä. Myös julkaisuharha voi vaikuttaa tulokseen, sillä epäonnistuneita tapauksia, joissa komplikaatiota ilmenee ja implantti joudutaan poistamaan, ei välttämättä julkaista yhtä usein kuin komplisoitumattomia tapauksia.

Tutkimus voidaan suorittaa eettisesti. Tarkoituksena on käyttää luotettavaa ja eettistä tieteellistä materiaalia avoimesti ja toistettavasti. Tutkimuksen tiedonhankinta tapahtuu julkaistujen artikkelien pohjalta, jossa potilaiden tiedot on jo suojattu ja tutkimuseettisesti kestäväällä tavalla hankittu. Näin ollen tutkimus suoritetaan aineistosta, joka on eettisesti tuotettu. Tutkimus on sekä potilaiden että yhteiskunnan edun mukaista, koska se tuottaa toistaiseksi puuttuvaa tietoa kranioplastiaan käytettävän implanttityypin vaikutuksesta komplikaatiomääriin.

4 Tutkimusaineisto ja -menetelmät

4.1 Tutkimusaineiston koonti

4.1.1 Kirjallisuushaun strategia

Tutkimuksen aineisto on kerätty PubMed-tietokannasta. Katsaukseen otettiin ne artikkelit, jotka vastaavat seuraavia kriteereitä.

Artikkeleita etsittiin hakusanoilla: ”cranioplasty” AND ”materiaali” (Taulukko 1). Materiaaleina ovat PMMA, bioaktiivinen lasi, HA, PE, PEEK ja titaani.

Taulukko 1. Materiaalien kaikki hakusanat

Materiaali	Käytettävät hakusanat
Polymetyylimetakrylaatti	”PMMA”, ”polymethylmethacrylate”, ”poly-methyl-methacrylate”
Bioaktiivinen lasi	”bioactive glass”, “FRC”, “bioglass”

Hydroksiapatiitti	“HA”, “hydroxyapatite”
Polyetyleni	“PE”, “polyethylene”
Polyeetterieetteriketoni	“PEEK”, “polyetheretherketone”
Titaani	“Ti”, “Titanium”

4.1.2 Inklusiokriteerit

Katsauksessa käytettävät artikkelit ovat englanninkielisiä kliinisiä alkuperäistutkimuksia, jotka ovat julkaistu vuosien 2010 ja 2021 välillä. Katsaukseen ei oteta mukaan muita katsaus- tai technical note -artikkeleita. Artikkeleista tulee käydä ilmi, onko kranioplastiassa käytetty inlay/onlay implanttia vai onko molempia tyyppjä käytetty ja käytettyjen implanttityyppien lukumäärät. Potilaiden määrä tulee tutkimuksissa olla yli kymmenen. Katsaukseen otetaan vain kliiniset tutkimukset ihmisillä.

Tutkimukseen otettavissa artikkeleissa tulee kranioplastian liittyä vain kallon kalotin korjaamiseen eli pelkkiä kasvojen, hampaiden tai orbitan luiden korjauksia ei oteta mukaan tähän katsaukseen. Katsauksesta suljetaan pois tutkimukset, joissa kaikilla potilailla toimenpiteenä on kranioplastian lisäksi ollut esimerkiksi ihosiirteitä tai muita neuroplastiikkakirurgisia toimenpiteitä.

4.1.3 Kerättävät tiedot ja analyysit

Taulukon 1 mukaisilla hakutermeillä Pubmed-palvelusta löydetyt tutkimukset taulukoidaan ja niistä kirjataan keskeiset viitetiedot (Taulukko 2). Syy artikkelin mahdolliselle rajaamiselle tämän tutkimuksen ulkopuolelle kirjataan. Tutkimukseen mukaan otettavat artikkelit valikoidaan kappaleessa 4.1.2 mainituin inklusiokriteerein. Kriteerit täyttävistä tutkimuksista kerätään potilasaineistojen perustiedot sekä kliiniset tiedot. Perustietoja ovat mm. aineiston ikärakenne, sukupuolijakauma, kranioplastiaan johtaneet primääridiagnoosit sekä seuranta-aika. Kliinisiä tietoja ovat mm. käytetyt implanttimateriaalit ja implanttityypit (onlay vs. inlay), komplikaatioiden määrät, implanttien poistojen määrät, kranioplastiatoimenpiteen kesto. Jatkuvien muuttujien osalta kirjataan ylös keskiluvut.

Taulukko 2. Artikkeleista kerätyt tiedot

Kerätyt tiedot	Mitä sisältyy
Tutkimuksen otsikko	
DOI	
Syy ulosrajaamiselle, mikäli tutkimusta ei otettu mukaan	
Perustiedot	Ikärakenne, sukupuolijakauma, indikaatiot, seuranta-aika
Kliiniset tiedot	Implanttimateriaali, implanttityyppi (inlay vs. onlay), komplikaatioiden määrät, implanttien poisto määrät, kranioplastiatoimenpiteen kesto

4.2 Tutkimusaineisto

Hakujen perusteella löytyi 48 eri artikkelia, jotka täyttivät inkluusiokriteerit (Taulukko 3.). Mikäli tutkimuksessa käytettiin sekä inlay- että onlay-tyyppistä implanttia, tutkimus huomioitiin molempien implanttimateriaalien osalta. Näin ollen inlay-implantteja käsitteleviä artikkeleita oli 29 ja onlay-implantteja käsitteleviä 22.

Taulukko 3. Katsauksessa käytetyt artikkelit, sekä niiden potilasmäärä, tutkimusasetelma ja kallon luupuutoksen syntyyn johtanut primaaridiagnoosi.

Tutkimus	Potilasmäärä	Tutkimusasetelma	Primääridiagnoosi
Zhang (2018)	185	Takautuva	TBI, stroke, muu
Thien (2014)	24	Takautuva	TBI, stroke
Jonkerqouw (2016)	38	Takautuva	TBI, Stroke, infektio, muu
Paredes (2015)	7	Etenevä	TBI, Stroke, infektio, muu
O'Reilly (2015)	19	Takautuva	TBI, stroke, muu
Koper (2019)	20	Takautuva	TBI, stroke, infektio, tumor, muu
Mrad (2017)	9	Takautuva	Ei tietoa artikkelissa
Rosenthal (2014)	65	Takautuva	TBI, stroke, muu
Brandicourt (2017)	36	Takautuva	TBI, stroke, infektio, muu
Ng (2014)	12	Takautuva	TBI, stroke, muu
Iaccarino (2015)	65	Etenevä	TBI
Di Rienzo (2020)	21	Takautuva	Tumour, hypertensio, muu
Giese (2020)	67	Takautuva	TBI, stroke, infektio, muu
Shay (2020)	55	Takautuva	TBI, stroke, tumour, muu
Huang (2015)	20	Takautuva	TBI, tumour, muu
Gordon (2014)	22	Takautuva	TBI, Stroke, infektio, tumor, malformation, muu

Piitulainen (2015)	20	Takautuva	Ei tietoa artikkelissa
Linder (2019)	50	Takautuva	TBI, Stroke, tumour, muu
Williams (2016)	22	Takautuva	TBI, Infektio, kraniektomia, epämuodostumat, muut
Sheng (2019)	18	Takautuva	TBI
Williams (2015)	149	Takautuva	TBI, infektio, tumor, epämuodostuma, muu
Champeaux (2019)	19	Takautuva	TBI, stroke, infektio, tumor, muu
Höhne (2018)	61	Takautuva	TBI, stroke, tumor, muu
Kwicien (2018)	130	Takautuva	TBI, infektio, tumor, epämuodostuma, muu
Lindner (2017)	50	Etenevä	TBI, stroke, tumor, muu
Honeybul (2017)	32	Etenevä	TBI, stroke, tumor
Wiggins (2013)	113	Takautuva	TBI, infektio, tumor, epämuodostuma, epilepsia, muu
Roh (2019)	20	Takautuva	Ei tietoa artikkelissa
Binhammer (2020)	48	Takautuva	Ei tietoa artikkelissa
Höhne (2013)	50	Takautuva	TBI, stroke, infektio, tumor, muu
Kim (2018)	31	Takautuva	TBI, stroke
Park (2016)	21	Etenevä	TBI, stroke, infektio, muu

Nguyen (2018)	22	Takautuva	TBI, infektio, tumor, muu
Nguyen (2021)	35	Takautuva	TBI, muu
Francaviglia (2017)	10	Takautuva	TBI, muu
Chen (2018)	57	Tietoa ei saatavilla	TBI, muu
Moles (2018)	48	Etenevä	TBI, stroke, infektio, tumor, hypertensio, muu
Stefini (2013)	1485	Takautuva	TBI, stroke, infektio, epämuodostuma, muu
Staffa (2012)	51	Takautuva	TBI, infektio, tumor, muu
Zaed (2020)	6279	Takautuva	TBI, stroke, muu
Ono (2017)	41	Takautuva	Stroke, muu
Maenhoudt (2018)	17	Takautuva	TBI, infektio, tumor, muu
Rossini (2020)	77	Takautuva	TBI, tumor
Fricia (2019)	249	Etenevä	TBI, stroke, tumor, muu
Beuriat (2019)	30	Takautuva	Infektio, tumor, muu
Still (2018)	109	Takautuva	TBI, stroke, infektio, tumor
Ganau (2020)	92	Takautuva	TBI, stroke, tumor, muu
Frassanito (2018)	67	Takautuva	TBI, tumor, epämuodostuma, muu

TBI = traumatic brain injury (traumaattinen aivovamma)

Stroke (aivohalvaus) sisältää: aivoinfarktit, sinustromboosin, spontaanin lukinkalvon alaisen verenvuodon (SAV) ja spontaanin aivojen sisäisen verenvuodon (ICH)

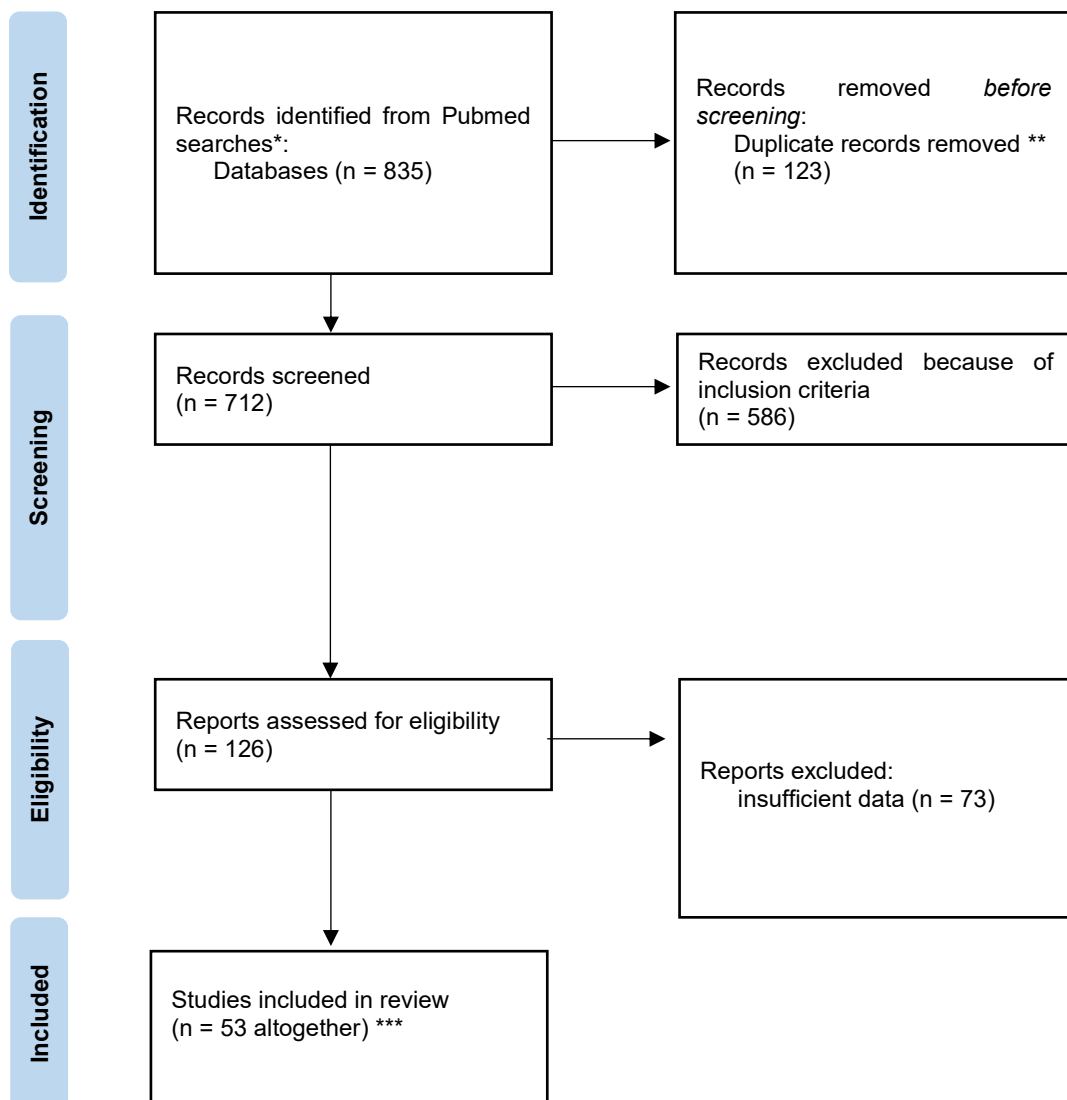
Potilasmäärä taulukossa 3. kuvaa katsaukseen mukaan otettua potilasmäärää alkuperäisestä tutkimuksesta, mikäli se erosi tutkimuksen kokonaispotilasmäärästä. Katsaukseen otettiin mukaan kaikki inkluusiokriteereihin sopivat tutkimukset, joissa kokonaispotilasmäärä oli vähintään 10, vaikka mukaan otetun implanttityypin osalta potilaiden määrä olisi alle 10.

4.3 Tutkimusmenetelmät

Aineistosta laadittiin deskriptiivinen kuvaus implanttityyppien tuloksista. Datan laajuus sekä ensisijaisen päätetapahtuman objektiivisuus sallivat aineiston analysoinnin meta-analyttisin menetelmin. Perustietojen sekä kliinisten muuttujien vaikutukset päätetapahtumaan (implantin poistomäärät, komplikaatiomäärät) analysoitiin. Ryhmien jatkuvat ja keskiarvolliset muuttujat analysoitiin T-testin avulla. Aineiston materiaalin kahden eri ryhmän, inlay ja onlay, päätetapahtumia verrattiin 1-suuntaisella varianssianalyysillä (analysis of variance, ANOVA).

5 Tulokset

Hakujen perusteella löytyi 48 artikkelia, jotka kuuluivat inkluusiokriteereihin. Näistä 29 sisälsi inlay-implanteista tietoa ja 22 onlay-implanteista. Systemaattisen katsauksen kirjallisuushaun menetelmä ja tulos on kuvattuna PRISMA flow chart:ssa alla (Kuvio 1).



Kuvio 1. PRISMA flow chart datan läpikäynnistä

* Kaikista hauista yhteensä tulleet artikkelit

** Kaksoiskappaleet saman implanttimateriaalin hauista

*** 48 yksilöllistä artikkelia: sama artikkeli voi olla käsiteltyä usean implanttimateriaalin kohdalla, eikä sitä tällöin lasketa kaksoiskappaleeksi

Tutkimusten kokonaispotilasmäärä oli 10168 ja potilaille oli tehty yhteensä 10187 kallonkorjausleikkausta. Meta-analyysissä inlay leikkauksia oli 9153 ja onlay 1034. Inlay-aineiston leikkausmäärät ovat merkittävästi suurempia, koostuen suurimmaksi osaksi PEEK-, PMMA- ja HA-implanteista. Onlay-aineisto koostuu pääasiallisesti titaani-implanteista. PE-materiaalisista implanteista kertovat tutkimukset poissulkeutuivat kokonaan katsauksesta inkluusiokriteereiden vuoksi.

Painottomat keskiluvut näkyvät taulukossa 4. Absoluuttisilta lukumääriltään naisia oli 2656 (n=7306) inlay tutkimuksissa ja onlay tutkimuksissa 191 (n=540). Primaaridiagnooseista (inlay n=9153, onlay n=1034) TBI:tä oli inlaylla 4051 ja onlaylla 288, strokea oli inlaylla 1454 ja onlaylla 58, infektioita oli inlaylla 75 ja onlaylla 69, kun taas muita diagnooseja tai ilmottamatta jätettyjä oli inlaylla 3573 ja onlaylla 618. Leikkauksista (inlay n=6847, onlay n=67) primaarileikkauksia oli inlaylla 5435 ja onlaylla 25, kun taas sekundaarileikkauksia oli inlaylla 1412 ja onlaylla 42. Leikkausten jälkeen kuolleita oli inlay-ryhmässä 4 ja onlay-ryhmässä 5. Absoluuttisten lukujen jälkeen suluissa on ilmoitettu potilaiden kokonaismäärä kaikista tutkimuksista, joissa kyseinen muuttuja on implanttityyppi spesifisesti kerrottu.

Taulukko 4. Aineiston keskimääräiset muuttujat t-testillä inlay- ja onlay-ryhmä kohtaisesti

Muuttuja (keskiarvo)	Inlay (n=9153)	Onlay (n=1034)	P-arvo	Monessako artikkelissa ilmoitettu*
Ikä (v)	35,8	44,6	0,11	14/48
Naisten %-osuus	36,8%	39,0%	0,377	40/48
Kraniektomian suuruus (cm ²)	116,2	90,3	0,424	11/48
Primääridiagnoosien %-osuus				48/48
TBI	51,4%	40%	0,204	
Stroke	25,7%	21,3%	0,509	
Infektio	16,8%	19,5%	0,749	
Muu/ei ilmoitettu	52,3%	62,4%	0,310	

Leikkaukset %-osuus				19/48
Primaari	58,6%	39,4%	0,338	
Sekundaari	51,3%	70,5%	0,375	
Seuranta-aika (kk)	27,3	16,6	0,318	14/48
Kuolleisuus %	0,28%	0,44%	0,607	48/48

TBI = traumatic brain injury, Stroke sisältää: aivoinfarktit, sinustromboosin, aivokalvon alaisen verenvuodon (SAV) ja aivojen sisäisen verenvuodon (ICH)

*Kuinka monessa tutkimuksessa yhteensä ilmoitettu, luku voi olla eri inlay- ja onlay-ryhmille.

Leikkausten jälkeen inlay-implantteja poistettiin 537 kappaletta (6,9%) ja onlay-implantteja 103 kappaletta (10,0%). Komplikaatioita ilmeni inlay-implanteilla 641 (7,0%) ja onlay-implanteilla 228 (22,1%). Komplikaatioista infektioita oli inlaylla 72 (0,8%) ja onlaylla 65 (6,3%). ANOVA:n ja kuvailevan tilastoanalyysin avulla lasketut arvot näkyvät taulukossa 5. Niiden mukaan keskimääräisesti inlayta poistettiin 6,9% ja onlayta 8,1% (p-arvo=0,601). Komplikaatioita oli inlaylla 12,7% ja onlaylla 16,9% (p-arvo=0,251). Infektioita oli inlaylla 4,1% ja onlaylla 4,3% (p-arvo=0,859). Muuttujilla ei siis ole tilastollisesti merkitsevää eroa inlay- ja onlayryhmien välillä.

Taulukko 5. Inlay- ja onlay-ryhmän poisto- ja komplikaatiomäärien keskiarvojen vertailu ANOVA:lla

Muuttuja	Inlay (n = 9153)	Onlay (n = 1034)	P-arvo	Monessako artikkelissa ilmoitettiin
Poisto	6,9%	8,1%	0,601	48/48
Kaikki komplikaatiot	12,7%	16,9%	0,251	48/48

6 Pohdinta

Tutkimukset valittiin sen mukaan, että niissä oli ilmoitettu selkeästi implanttien poistomäärät tai mikäli niitä ei ole tarvittu poistaa. Näin ollen kaikissa 48:ssä artikkelissa oli tieto poistomääristä. Implantteja poistettiin yhteensä 640. Implantti tyyppi, inlay ja onlay, ei biostatististen menetelmien mukaan vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi päätetapahtuman esiintymiseen. Inlay implantteja poistettiin keskimäärin 6,9% ja onlay implantteja 8,1% ($p=0,601$). P-arvo näille luvuille nousi reilusti yli 0,05 viitaten siihen, että tulos ei ole tilastollisesti merkitsevä.

Kaikissa tutkimuksissa oli ilmoitettu komplikaatioiden kokonaismäärät. Komplikaatioita oli keskimääräisesti inlay ryhmällä 12,7% ja onlay ryhmällä 16,9% ($p\text{-arvo}=0,251$). Implantin tyyppi ei tilastollisten menetelmien mukaan vaikuttanut toissijaiseen päätetapahtumaan eli komplikaatioiden esiintymiseen, sillä p-arvon mukaan tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Infektiokomplikaatioita oli ilmoitettu 41:ssä tutkimuksessa. Näitä vertaillessa infektioita oli keskimäärin inlaylla 4,1% ja onlaylla 4,3% ($p\text{-arvo}=0,859$). Erot eivät siis ole tilastollisesti merkitseviä, viitaten siihen, että implantin tyyppi ei vaikuttanut infektiokomplikaatioiden ilmenemiseen.

Muuttujien eli iän, sukupuolen, kraniektomian suuruuden, primaaridiagnoosien, leikkauksien järjestysluvun (primääri- vai sekundaarileikkaus), seuranta-ajan ja kuolleisuuden keskiarvoja vertaillessa t-testillä inlay ja onlay ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Kaikkia kohtia vertaillessa $p\text{-arvo}>0,05$, viitaten siihen, että t-testin mukaan ryhmät olivat hyvin vertailukelpoisia.

Katsauksessa inlay ryhmässä oli kaksi isoa tutkimusta, joissa potilasmäärät olivat 6279 ja 1485. Näiden lisäksi mukana oli suurimmaksi osaksi pienempiä tutkimuksia ($n<100$). Katsauksen tulokset antavat yhtä ison painoarvon jokaiselle tutkimukselle huolimatta sen otoskoosta, sillä

lukuja ei ole painotettu esimerkiksi potilasmäärän tai vetosuhteen (odds ratio, OR) avulla. Näin ollen meta-analyysissä kahden ison tutkimuksen (n>1000) painoarvo on yhtä suuri kuin muidenkin tutkimuksien.

7 Johtopäätökset

Implanttityyppi, inlay ja onlay, ei vaikuttanut leikkausten jälkeisiin implanttia vaativien poistojen tai komplikaatioiden määriin. Tämän katsauksen tulosten mukaan inlay- tai onlay-ryhmän implanttityypit ovat yhdenvertaisia päätetapahtumia poisto ja komplikaatiota verrattaessa. Tulokset tulee jatkossa validoida laajemmassa standardoidussa kirjallisuuskatsauksessa.

Lähdeluettelo

- Beuriat PA, Lohkamp LN, Szathmari A, Rousselle C, Sabatier I, Di Rocco F ym. (2019). Repair of Cranial Bone Defects in Children Using Synthetic Hydroxyapatite Cranioplasty (CustomBone). *World Neurosurgery* 129: e104-e113.
- Binhammer A, Jakubowski J, Antonyshyn O & Binhammer P (2020). Comparative Cost-Effectiveness of Cranioplasty Implants. *Plastic Surgery (Oakville, Ont.)* 28(1): 29-39.
- Brandicourt P, Delanoé F, Roux FE, Jalbert F, Brauge D & Lauwers F (2017). Reconstruction of Cranial Vault Defect with Polyetheretherketone Implants. *World Neurosurgery* 105: 783-789.
- Champeaux C, Froelich S & Caudron Y (2019). Titanium Three-Dimensional Printed Cranioplasty for Fronto-Nasal Bone Defect. *The Journal of Craniofacial Surgery* 30(6): 1802-1805.
- Chen H, Sun J & Wang JC (2018). Clinical Outcomes of Digital Three-Dimensional Hydroxyapatite in Repairing Calvarial Defects. *The Journal of Craniofacial Surgery* 29(3): 618-621.
- Chen S, Chang C, Su W, Chang L, Chu I & Lin M (2015). 3-D titanium mesh reconstruction of defective skull after frontal craniectomy in traumatic brain injury. *Injury* 46(1): 80-85.
- Di Rienzo A, Colasanti R, Gladi M, Dobran M, Della Costanza M, Capece M ym. (2021). Timing of cranial reconstruction after cranioplasty infections: are we ready for a re-

- thinking? A comparative analysis of delayed versus immediate cranioplasty after debridement in a series of 48 patients. *Neurosurgical Review* 44(3): 1523-1532.
- Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, Wagner Q, Musset A, Benkirane-Jessel N ym. (2018). Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J Tissue Eng* 9: 2041731418776819.
- Francaviglia N, Maugeri R, Odierna Contino A, Meli F, Fiorenza V, Costantino G ym. (2017). Skull Bone Defects Reconstruction with Custom-Made Titanium Graft shaped with Electron Beam Melting Technology: Preliminary Experience in a Series of Ten Patients. *Acta Neurochirurgica.Supplement* 124: 137-141.
- Frassanito P, Massimi L, Tamburrini G, Bianchi F, Nataloni A, Canella V ym. (2018). Custom-made hydroxyapatite for cranial repair in a specific pediatric age group (7-13 years old): a multicenter post-marketing surveillance study. *Child's Nervous System : ChNS : Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 34(11): 2283-2289.
- Fricia M, Nicolosi F, Ganau M, Cebula H, Todeschi J, Santin MDN ym. (2019). Cranioplasty with Porous Hydroxyapatite Custom-Made Bone Flap: Results from a Multicenter Study Enrolling 149 Patients Over 15 Years. *World Neurosurgery* 121: 160-165.
- Ganau M, Cebula H, Fricia M, Zaed I, Todeschi J, Scibilia A ym. (2020). Surgical preference regarding different materials for custom-made allograft cranioplasty in patients with calvarial defects: Results from an internal audit covering the last 20 years. *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 74: 98-103.
- Giese H, Meyer J, Engel M, Unterberg A & Beynon C (2020). Polymethylmethacrylate patient-matched implants (PMMA-PMI) for complex and revision cranioplasty: analysis of long-term complication rates and patient outcomes. *Brain Injury* 34(2): 269-275.
- Gordon CR, Fisher M, Liauw J, Lina I, Puvanesarajah V, Susarla S ym. (2014). Multidisciplinary approach for improved outcomes in secondary cranial reconstruction: introducing the pericranial-onlay cranioplasty technique. *Neurosurgery* 10 Suppl 2(0 2): 179-90.
- Höhne J, Brawanski A, Gassner HG & Schebesch KM (2013). Feasibility of the custom-made titanium cranioplasty CRANIOTOP(®). *Surgical Neurology International* 4: 88-7806.114811. eCollection 2013.
- Höhne J, Werzmirzowsky K, Ott C, Hohenberger C, Hassanin BG, Brawanski A ym. (2018). Outcomes of Cranioplasty with Preformed Titanium versus Freehand Molded Polymethylmethacrylate Implants. *Journal of Neurological Surgery.Part A, Central European Neurosurgery* 79(3): 200-205.

- Honeybul S, Morrison DA, Ho KM, Lind CR & Geelhoed E (2017). A randomized controlled trial comparing autologous cranioplasty with custom-made titanium cranioplasty. *Journal of Neurosurgery* 126(1): 81-90.
- Huang GJ, Zhong S, Susarla SM, Swanson EW, Huang J & Gordon CR (2015). Craniofacial reconstruction with poly(methyl methacrylate) customized cranial implants. *The Journal of Craniofacial Surgery* 26(1): 64-70.
- Iaccarino C, Viaroli E, Fricia M, Serchi E, Poli T & Servadei F (2015). Preliminary Results of a Prospective Study on Methods of Cranial Reconstruction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 73(12): 2375-2378.
- Jonkergouw J, van de Vijfeijken, S. E., Nout E, Theys T, Van de Castele E, Folkersma H ym. (2016). Outcome in patient-specific PEEK cranioplasty: A two-center cohort study of 40 implants. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery : Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 44(9): 1266-1272.
- Khader BA & Towler MR (2016). Materials and techniques used in cranioplasty fixation: A review. *Materials Science and Engineering: C* 66: 315-322.
- Kihlström Burenstam Linder L, Birgersson U, Lundgren K, Illies C & Engstrand T (2019). Patient-Specific Titanium-Reinforced Calcium Phosphate Implant for the Repair and Healing of Complex Cranial Defects. *World Neurosurgery* 122: e399-e407.
- Kim JK, Lee SB & Yang SY (2018). Cranioplasty Using Autologous Bone versus Porous Polyethylene versus Custom-Made Titanium Mesh : A Retrospective Review of 108 Patients. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 61(6): 737-746.
- Koper D, Ter Laak-Poort M, Lethaus B, Yamauchi K, Moroni L, Habibovic P ym. (2019). Cranioplasty with patient-specific implants in repeatedly reconstructed cases. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery : Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 47(5): 709-714.
- Kuttenberger JJ & Hardt N (2001). Long-term results following reconstruction of craniofacial defects with titanium micro-mesh systems. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery : Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 29(2): 75-81.
- Kwecien GJ, Rueda S, Couto RA, Hashem A, Nagel S, Schwarz GS ym. (2018). Long-term Outcomes of Cranioplasty: Titanium Mesh Is Not a Long-term Solution in High-risk Patients. *Annals of Plastic Surgery* 81(4): 416-422.
- Lee S, Wu C, Lee S & Chen P (2009). Cranioplasty using polymethyl methacrylate prostheses. *Journal of Clinical Neuroscience* 16(1): 56-63.

- Lindner D, Schlothofer-Schumann K, Kern BC, Marx O, Müns A & Meixensberger J (2017). Cranioplasty using custom-made hydroxyapatite versus titanium: a randomized clinical trial. *Journal of Neurosurgery* 126(1): 175-183.
- Liu JK, Gottfried ON, Cole CD, Dougherty WR & Couldwell WT (2004). Porous polyethylene implant for cranioplasty and skull base reconstruction. *Neurosurgical Focus* 16(3).
- Maenhoudt W, Hallaert G, Kalala JP, Baert E, Dewaele F, Bauters W ym. (2018). Hydroxyapatite cranioplasty: a retrospective evaluation of osteointegration in 17 cases. *Acta Neurochirurgica* 160(11): 2117-2124.
- Malcolm JG, Rindler RS, Chu JK, Grossberg JA, Pradilla G & Ahmad FU (2016). Complications following cranioplasty and relationship to timing: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience* 33: 39-51.
- Moles A, Heudes PM, Amelot A, Cristini J, Salaud C, Roualdes V ym. (2018). Long-Term Follow-Up Comparative Study of Hydroxyapatite and Autologous Cranioplasties: Complications, Cosmetic Results, Osseointegration. *World Neurosurgery* 111: e395-e402.
- Mrad MA, Murrad K & Antonyshyn O (2017). Analyzing the Cost of Autogenous Cranioplasty Versus Custom-Made Patient-Specific Alloplastic Cranioplasty. *The Journal of Craniofacial Surgery* 28(5): 1260-1263.
- Ng ZY, Ang WJ & Nawaz I (2014). Computer-designed polyetheretherketone implants versus titanium mesh (\pm acrylic cement) in alloplastic cranioplasty: a retrospective single-surgeon, single-center study. *The Journal of Craniofacial Surgery* 25(2): 185.
- Nguyen B, Ashraf O, Richards R, Tra H & Huynh T (2021). Cranioplasty Using Customized 3-Dimensional-Printed Titanium Implants: An International Collaboration Effort to Improve Neurosurgical Care. *World Neurosurgery* 149: 174-180.
- Nguyen PD, Khechoyan DY, Phillips JH & Forrest CR (2018). Custom CAD/CAM implants for complex craniofacial reconstruction in children: Our experience based on 136 cases(☆). *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery : JPRAS* 71(11): 1609-1617.
- Nguyen PD, Khechoyan DY, Phillips JH & Forrest CR (2018). Custom CAD/CAM implants for complex craniofacial reconstruction in children: Our experience based on 136 cases☆. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 71(11): 1609-1617.
- Ono H, Sase T, Tanaka Y & Takasuna H (2017). Histological assessment of porous custom-made hydroxyapatite implants 6 months and 2.5 years after cranioplasty. *Surgical Neurology International* 8: 8-7806.198735. eCollection 2017.

- O'Reilly EB, Barnett S, Madden C, Welch B, Mickey B & Rozen S (2015). Computed-tomography modeled polyether ether ketone (PEEK) implants in revision cranioplasty. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery : JPRAS* 68(3): 329-338.
- Paredes I, Castaño-León AM, Munarriz PM, Martínez-Perez R, Cepeda S, Sanz R ym. (2015). Cranioplasty after decompressive craniectomy. A prospective series analyzing complications and clinical improvement. *Neurocirugia (Asturias, Spain)* 26(3): 115-125.
- Park EK, Lim JY, Yun IS, Kim JS, Woo SH, Kim DS ym. (2016). Cranioplasty Enhanced by Three-Dimensional Printing: Custom-Made Three-Dimensional-Printed Titanium Implants for Skull Defects. *The Journal of Craniofacial Surgery* 27(4): 943-949.
- Piitulainen JM, Kauko T, Aitasalo KM, Vuorinen V, Vallittu PK & Posti JP (2015). Outcomes of cranioplasty with synthetic materials and autologous bone grafts. *World Neurosurgery* 83(5): 708-714.
- Piitulainen JM, Posti JP, Aitasalo KMJ, Vuorinen V, Vallittu PK & Serlo W (2015). Paediatric cranial defect reconstruction using bioactive fibre-reinforced composite implant: early outcomes. *Acta Neurochirurgica* 157(4): 681-687.
- Roh H, Kim J, Kim JH, Chong K, Yoon WK, Kwon TH ym. (2019). Analysis of Complications After Cranioplasty with a Customized Three-Dimensional Titanium Mesh Plate. *World Neurosurgery* 123: e39-e44.
- Rosenthal G, Ng I, Moscovici S, Lee KK, Lay T, Martin C ym. (2014). Polyetheretherketone implants for the repair of large cranial defects: a 3-center experience. *Neurosurgery* 75(5): 523-9.
- Rossini Z, Franzini A, Zaed I, Zingaretti N, Nicolosi F & Zanotti B (2020). Custom-Made Porous Hydroxyapatite Cranioplasty in Patients with Tumor Versus Traumatic Brain Injury: A Single-Center Case Series. *World Neurosurgery* 138: e922-e929.
- Russo T, De Santis R, Gloria A, Barbaro K, Altigeri A, Fadeeva I ym. (2019). Modification of PMMA Cements for Cranioplasty with Bioactive Glass and Copper Doped Tricalcium Phosphate Particles. *Polymers* 12: 37.
- Shay T, Mitchell KA, Belzberg M, Zelko I, Mahapatra S, Qian J ym. (2020). Translucent Customized Cranial Implants Made of Clear Polymethylmethacrylate: An Early Outcome Analysis of 55 Consecutive Cranioplasty Cases. *Annals of Plastic Surgery* 85(6): e27-e36.
- Sheng HS, Shen F, Zhang N, Lin FC, Li DD, Cai M ym. (2019). Titanium mesh cranioplasty in pediatric patients after decompressive craniectomy: Appropriate timing for pre-schoolers and early school age children. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery : Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 47(7): 1096-1103.

- Staffa G, Nataloni A, Compagnone C & Servadei F (2007). Custom made cranioplasty prostheses in porous hydroxy-apatite using 3D design techniques: 7 years experience in 25 patients. *Acta Neurochirurgica* 149(2): 161-170.
- Staffa G, Barbanera A, Faiola A, Fricia M, Limoni P, Mottaran R ym. (2012). Custom made bioceramic implants in complex and large cranial reconstruction: a two-year follow-up. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery : Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 40(3): 65.
- Stefini R, Esposito G, Zanotti B, Iaccarino C, Fontanella MM & Servadei F (2013). Use of "custom made" porous hydroxyapatite implants for cranioplasty: postoperative analysis of complications in 1549 patients. *Surgical Neurology International* 4: 12-7806.106290. Epub 2013 Jan 28.
- Still M, Kane A, Roux A, Zanello M, Dezamis E, Parraga E ym. (2018). Independent Factors Affecting Postoperative Complication Rates After Custom-Made Porous Hydroxyapatite Cranioplasty: A Single-Center Review of 109 Cases. *World Neurosurgery* 114: e1232-e1244.
- Thien A, King NK, Ang BT, Wang E & Ng I (2015). Comparison of polyetheretherketone and titanium cranioplasty after decompressive craniectomy. *World Neurosurgery* 83(2): 176-180.
- Timofeev I, Santarius T, Koliass AG & Hutchinson PJ (2012). Decompressive craniectomy - operative technique and perioperative care. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery* 38: 115-136.
- Vallittu PK, Posti JP, Piitulainen JM, Serlo W, Määttä JA, Heino TJ ym. (2020). Biomaterial and implant induced ossification: in vitro and in vivo findings. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 14(8): 1157-1168.
- Vallittu PK (2017). Bioactive glass-containing cranial implants: an overview. *Journal of Materials Science* 52(15): 8772-8784.
- Wiggins A, Austerberry R, Morrison D, Ho KM & Honeybul S (2013). Cranioplasty with custom-made titanium plates--14 years experience. *Neurosurgery* 72(2): 248-56; discussion 256.
- Williams L, Fan K & Bentley R (2016). Titanium cranioplasty in children and adolescents. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery : Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 44(7): 789-794.
- Williams LR, Fan KF & Bentley RP (2015). Custom-made titanium cranioplasty: early and late complications of 151 cranioplasties and review of the literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 44(5): 599-608.

- Xu H, Niu C, Fu X, Ding W, Ling S, Jiang X ym. (2015). Early cranioplasty vs. late cranioplasty for the treatment of cranial defect: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 136: 33-40.
- Zaed I, Rossini Z, Faedo F, Fontanella MM, Cardia A & Servadei F (2020). Long-term follow-up of custom-made porous hydroxyapatite cranioplasty in adult patients: a multicenter European study. Can we trust self-reported complications? *Journal of Neurosurgical Sciences*.
- Zhang J, Tian W, Chen J, Yu J, Zhang J & Chen J (2019). The application of polyetheretherketone (PEEK) implants in cranioplasty. *Brain Research Bulletin* 153: 143-149.
- Zhang Q, Yuan Y, Li X, Sun T, Zhou Y, Yu H ym. (2018). A Large Multicenter Retrospective Research on Embedded Cranioplasty and Covered Cranioplasty. *World Neurosurgery* 112: e645-e651.