

# Tehnica imprimării 3D în imagistică și aplicațiile medicale

Daniel Cernica, Emese Márton, András Mester, Monica Chițu, Imre Benedek

Centrul de Cercetare Avansată în Imagistică Cardiacă Multimodală, Centrul Medical Cardio Med, Târgu Mureș, România

## CORRESPONDENȚĂ

### Daniel Cernica

Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76  
540124 Târgu Mureș, Romania  
Tel: +40 265 217 333  
E-mail: daniel.cernica@gmail.com

## ISTORICUL ARTICOLULUI

Primit: 19 Octombrie 2020  
Acceptat: 7 Ianuarie 2021  
Publicat online 18 Februarie 2021

**Emese Márton** • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76,  
540124 Târgu Mureș, Romania. Tel: +40 265 217 333,  
E-mail: emese.marton92@gmail.com

**András Mester** • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76,  
540124 Târgu Mureș, Romania. Tel: +40 265 217 333,  
E-mail: andras.mester@yahoo.com

**Monica Chițu** • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76, 540124  
Târgu Mureș, Romania. Tel: +40 265 217 333, E-mail:  
iulia.chitu@yahoo.com

**Imre Benedek** • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76,  
540124 Târgu Mureș, Romania. Tel: +40 265 217 333,  
E-mail: imrebenedek@yahoo.com

## ABSTRACT

Imprimarea 3D a fost utilizată în variate domenii de peste trei decenii în spitale și centrele medicale și este în continuă dezvoltare. Modelele tridimensionale generate s-au dovedit utile pentru a studia patologii complexe, pentru a studia practic diverse proceduri și în scop educațional atât pentru cadrele medicale și cât și pentru pacienți. Construirea unor modele imprimate 3D specifice implică mai multe etape: procesarea imaginilor din secvențele de date volumetrice de achiziție cu ajutorul metodelor imagistice moderne, post-procesarea datelor pentru a genera structura tridimensională dorită, optimizarea și transferul modelului către unitatea centrală a imprimantei 3D pentru a iniția procesul de construcție a modelului fizic. Dintre tehnologiile imprimării 3D, cele mai importante se pot clasifica în: imprimarea prin metoda polimerizării, imprimarea pe bază de pulbere, imprimare prin metoda depunerii picăturilor, imprimare prin metoda extrudării. Aplicațiile imprimării tridimensionale în medicină variază de la cele mai comune patologii până la cele complexe, precum anumite boli congenitale de cord la pacienții pediatrici și adulți. Unele dintre aplicațiilor acestei tehnologii sunt: fabricarea unor dispozitive medicale și implanturi personalizate, fabricarea modelelor utilizate în educația medicală, în formare și simulare medicală, în cercetare medicală și în planificarea pre-intervențională. Prin utilizarea și dezvoltarea continuă, tehnica de imprimare 3D a permis dealungul anilor utilizarea acestora în diagnosticul și tratamentul bolilor structurale, a patologiei valvulare și a defectelor congenitale. Actualmente studiile experimentale sunt direcționate către domeniul bioprintării medicale și a imprimării moleculare.

**Cuvinte cheie:** imprimare 3D, prototipare rapidă, fabricarea aditivă, aplicații 3D

## INTRODUCERE

Imprimarea tridimensională cunoscută și sub numele de fabricare aditivă sau prototipare rapidă, a fost utilizată în variate domenii de peste trei decenii, însă imprimarea 3D a devenit mai frecvent utilizată în medicină în ultima decadă.<sup>1,2</sup> Această tehnică permite realizarea modelelor tridimensionale ca obiecte fizice cu ajutorul unei imprimante complexe. Odată cu dezvoltarea imprimării 3D și cercetarea în domeniul medical, tehnologia de prototipare a generat interes în diferite aplicații medicale precum cele din ortopedie, chirurgie spinală, chirurgie maxilofacială, neurochirurgie, chirurgie cardiacă și diverse alte discipline. Apariția recentă a unor randări tridimensionale ale imaginilor provenite de la achizițiile

efectuate prin tomografie computerizată, rezonanță magnetică, radiografie simplă și ultrasonografie a îmbunătățit vizualizarea patologiilor complexe, însă nu pot reproduce în totalitate calitățile fizice a structurilor anatomice studiate. Modelele tridimensionale generate s-au dovedit utile pentru a studia patologii complexe, pentru a studia practic diverse proceduri și în scop educațional atât pentru studenți și cât și pentru pacienți.<sup>3,4</sup> Creșterea exponențială a popularității și importanței tehnologiei de imprimare 3D este determinată de utilizarea intensivă a modelelor fizice 3D specifice patologiei pacientului pentru planificarea operatorie pre-intervențională. Tehnicile imagistice avansate, cum sunt rezonanța magnetică nucleară sau tomografia computerizată, oferă detalii anatomice de înaltă rezoluție temporo-spațială pentru planificarea unor proceduri complexe la pacienții cu afectări medicale complexe. Vizualizarea spațială a diferitelor structuri anatomice utilizând imaginile de achiziție a diferitelor explorări imagistice este limitată întrucât randările 3D sunt afișate pe un ecran 2D. Astfel noutatea tehnologiei de imprimare tridimensională este că acestea poate evidenția anumite informații anatomice suplimentare utile în planificarea pre-intervențională și în plus poate facilita înțelegerea completă a relațiilor anatomice spațiale.<sup>5,6</sup> Progresul acestei tehnici a deschis noi orizonturi de la prototiparea convențională la noi strategii de inginerie cu rezultate practice și promițătoare chiar și în domeniul medical complex precum medicina regenerativă. În aceste sens bioimprimarea tridimensională are avantajul de a îmbunătăți tehnologiile de inginerie a țesuturilor oferind astfel o randare complexă a structurii modelului și o omogenitate structurală prin depunerea biomaterialelor strat cu strat pentru a reproduce structura naturală a țesutului studiat.<sup>7-9</sup> Generarea modelelor fizice utilizând imprimarea 3D implică trei etape principale. Prima etapă constă în proiectarea modelelor virtuale ale modelului țintă. Aceste modele pot fi construite virtual cu ajutorul unor programe specializate, așa numită proiectare asistată de calculator (CAD) sau prin procesarea imaginilor din secvențele de date volumetrice de achiziție prin efectuarea de CT sau RMN. A doua etapă constă în post-procesarea datelor pentru a genera structura tridimensională dorită, utilizând de asemenea programe digitale complexe. În etapa finală, secvențele de date rezultate din procesare complexă a modelului sunt transmise către unitatea centrală a imprimantei 3D pentru a iniția procesul de construcție modelului fizic. Pentru a produce modele 3D de înaltă calitate este necesară o selecție atentă a materialelor și optimizarea parametrilor de imprimare.<sup>10</sup> Tehnologia de imprimare 3D progresează rapid demonstrând în același timp că aplicațiile modelelor tridimensionale sunt utilizate curent la scară lar-

gă. Acești factori au determinat dezvoltarea continuă a tehnologiei oferind linii tehnologice inovative.<sup>11,12</sup> Progresul și inovația imprimării tridimensionale este de o importanță deosebită în special în cadrul domeniului medical. Unele dintre aplicațiile acestei tehnologii sunt:

- fabricarea unor dispozitive medicale și implanturi personalizate;
- fabricarea modelelor utilizate în educația medicală;
- fabricarea modelelor utilizate în formare și simulare medicală;
- fabricarea modelelor utilizate în cercetare medicală;
- fabricarea modelelor utilizate în planificare pre-intervențională.<sup>13</sup>

### ETAPELE TEHNOLOGICE ALE IMPRIMĂRII 3D

Construirea unor modele imprimate 3D specifice implică mai multe etape. Întregul proces debutează cu achiziția de date imagistice volumetrice servind astfel că sursă pentru procesarea informațiilor anatomice și transformarea acestora într-un model computerizat și apoi imprimat fizic.<sup>14</sup> Majoritatea modelelor sunt construite pornind de la imaginile obținute prin efectuare de CT sau RMN, dar au fost obținute și modelele 3D imprimate de înalta calitate și cu ajutorul imaginilor provenite de la ecocardiografia transtoracică sau transesofagiană 3D sau de la explorările angiografice cu substrație digitală sau angiografia rotațională.<sup>15-23</sup> Pentru modelarea arhitecturii țesutului, datele provenite de la CT sau RMN pot fi utilizate pentru reconstrucția anatomică a ventriculilor și a atriilor, în timp ce imaginile ecocardiografice sunt adecvate pentru reconstrucția de mare precizie a anatomiei valvulopatiilor.<sup>24,25</sup> De asemenea, pentru construcția modelelor vasculare, în scopul planificării intervenționale și simulării intervențiilor intravasculare, se pot utiliza date de la oricare dintre tehnicile imagistice moderne precum angiografia convențională, angiografia prin CT, angiografia prin rezonanță magnetică.<sup>26-28</sup> Rezultatul este dependent de calitatea datelor sursei de imagine, care variază atât în funcție de mișcările respiratorii cât și în funcție de mișcările cordului. Prin urmare, tehnica achiziției imaginilor ține cont de: sincronizarea electrocardiografică, menținerea apneei în scurte intervale de timp. Imaginile obținute prin diverse tehnici imagistice cu interval de achiziție între 0.50–1.25 mm, permit reconstrucția de mare definiție a anatomiei structurii țintă, necesitând însă procedee de postprocesare laborioase. Imprimarea 3D din imaginile CT trebuie reconstruită în mod ideal la o grosime de maxim 1 mm. Dat fiind faptul că imaginile achiziționate în intervale spațiale restrânse au un semnal de joasă intensitate, acestea sunt optime datorită

rezoluției spațiale superioare, secțiunilor subțiri, câmpului vizual larg, capacităților de reconstrucție multidimensională și diferențierii țesutului moale de structurile osoase sau calcificate. Aceste imagini sunt deosebit de potrivite pentru replicarea cavităților cardiace, vaselor mari, valvelor cardiace și morfologia aparatului subvalvular.<sup>29-31</sup> Secvențele imagistice de la RMN-ul convențional se caracterizează prin artefacte de mișcare minime, însă intervalul spațial de achiziție este relativ crescut (aproximativ 1 cm), determinând astfel o calitate scăzută a detaliilor anatomiei intracardiace. Imaginile prin ecocardiografia convențională, deși este o procedură diagnostică neinvazivă, sunt limitate din punct de vedere calitativ deoarece se obțin secțiuni individuale cu câmp de vizualizare limitat și fără orientare în spațiu.

Deși este o metodă invazivă, angiografia rotațională poate fi utilă pentru imprimarea 3D a structurilor vasculare de interes. Seturile de date obținute prin tehnicile imagistice menționate anterior sunt stocate sub formă de fișiere specifice în format DICOM (Imagistică digitală și comunicare în medicină). Următoarea etapă a întregului proces de construcție a modelelor 3D constă în așa numită segmentare a imaginilor, mai exact în delimitarea structurilor anatomice dorite prin plasarea unor markeri spațiali. Acest procedeu tehnologic este necesar pentru a face diferențierea între structurile de interes și structurile adiacente, fiind necesare experiență și un interval de timp relativ mare pentru finalizare modelului. Sunt disponibili mai mulți algoritmi pentru a efectua segmentarea imaginilor, care pot fi adaptați la anumite protocoale de imagistică sau în funcție de anatomia studiată. Procesul de segmentare a regiunilor de interes poate fi realizat automat, manual sau mai frecvent semiautomatizat, incluzând o etapă inițială de segmentare automată urmată de optimizarea datelor prin procedee de evidențiere manuale. Suprafața modelului obținută după procesul de segmentare este un model computerizat 3D ce constă dintr-o structură compusă din fațete triunghiulare la suprafață.<sup>32</sup> Este disponibilă o mare varietate de programe specializate comerciale și open-source utile pentru efectuarea segmentării, precum: Mimica (Materialise, Leuven, Belgia), Seg3D (Universitatea din Utah, Salt Lake City, Utah), Slicer, Vitrea (Vital Images, Minnetonka, Minnesota) și Terarecon (Foster City, California).<sup>33</sup> Formatele digitale în care în mod obișnuit sunt stocate aceste seturi de date procesate pot fi: STL (Standard Tessellation Language), 3MF (3D Manufacturing Format), VRML (Virtual Reality Modeling Language), PLY (Polygon File Format) și AMF (Additive manufacturing file).<sup>34</sup> Deși există mai multe formate de fișiere, aceste date sunt deseori stocate în format STL. Formatul de fișier STL este specific pentru imprimantele 3D și reprezintă echivalentul

formatului DICOM de stocare în unitățile de radiologie și imagistică. Deși modelul procesat în format STL ar putea fi imprimat în această fază, modelele anatomice necesită în general o a treia etapă în care se realizează o optimizare suplimentară a modelului prin procesarea asistată de calculator (CAD). Optimizarea convențională de tip CAD include procedeele de extrudare și de finisare, de augmentare anumitor structuri pentru a evidenția anumite regiuni anatomice sau patologice a modelului tridimensional și suplimentarea cu anumiți conectori sub formă de cilindrii între structuri anatomice separate. Ultima etapă al acestui flux tehnologic de post-procesare imagistică constă în imprimarea propriu-zisă a modelului anatomic țintă. Odată ce modelul 3D virtual este finisat se poate transferă sub formă de fișier specific imprimantei și se poate iniția procesul propriu zis de imprimare. Acest proces are loc prin formarea modelului strat cu strat. Durata procesului de imprimare depinde în mare măsură de mărimea și complexitatea modelului și de performanțele imprimantei utilizate. Spre exemplu, un model cardiac a unui pacient adult, de dimensiuni normale, poate dura până la 24 ore pentru a fi construit.<sup>35</sup>

Expansiunea rapidă a industriei de imprimare 3D a alimentat inovația tehnologică a imprimantelor, a crescut calitatea modelelor produse, a scăzut costurile și timpii de producție. Personalul medical specializat poate beneficia de o selecție largă de imprimante de diferite mărimi și performanțe. Cele mai importante elemente care trebuie luate în considerare la selectarea unei imprimante sunt (1) rezoluția de imprimare și definiția suprafețelor, (2) capacitatea de a utiliza diverse materiale simultan în cadrul imprimării acelui model, (3) timpii de realizarea a modelelor și (4) costul de producție.<sup>36</sup>

## TEHNOLOGIILE DE IMPRIMARE 3D

Tehnologiile de imprimare pot fi clasificate în patru categorii principale:

1. imprimare prin metoda polimerizării;
2. imprimare pe bază de pulbere;
3. imprimare prin metoda depunerii picăturilor;
4. imprimare prin metoda extrudării.

1. La baza procesului de imprimare prin metodă polimerizării este utilizarea unui fascicol luminos cu o lungime de undă specifică. Acest fascicol este direcționat către recipientul ce conține rășina cu proprietăți fotosensibile. Tehnologia polimerizării include: stereolitografia (SLA), procesarea prin lumina directă (DLP) și proc-

esarea prin lumină directă continuă (CDLP). Metodă stereolitografică a fost introdusă de Hull C. în anul 1986. A fost tehnologia aplicată pentru prima dată în experimentele medicale în 1994 în producerea unui model utilizat în chirurgie. Această tehnică constă în direcționarea unui fascicol laser pentru a modela rășină fotosesibilă strat cu strat cu interval de modelare restrâns. Tehnică numită „procesarea prin lumină directă” este similară cu tehnica SLA, dar folosește un recipient de rășină de dimensiuni mai mari și un fascicol direct de lumină, care are caracteristica de a modela un strat întreg într-un interval de timp scurt. Tehnică DLP are avantajul de a accelera timpii de producție și în același timp să scadă cantitatea de material utilizată. Tehnica „procesarea prin lumina directă continuă” este similară cu tehnica DLP, dar suprafața de modelare se deplasează continuu pe axa Z, ceea ce reduce suplimentar timpii de producție. Modelele produse prin tehnică polimerizării necesită în mod obișnuit anumite procedee de post-producție pentru a îmbunătăți calitatea și proprietățile mecanice.<sup>37-39</sup>

2. Tehnologiile de imprimare pe bază de pulbere includ:

- sintetizarea selectivă cu laser (SLS);
- sintetizarea laser directă a aliajelor metalice (LMD);
- topirea selectivă cu laser (SLM);
- topirea selectivă prin fascicol de electroni (EBM).

Principiul tehnologiei de imprimare pe bază de pulbere constă în creșterea temperaturii localizate pentru a fuziona materialele sub formă de pudră. Majoritatea tehnicilor de imprimare pe bază de pulbere utilizează fasciculele laser direcționate prin intermediul unor oglinzi, cu excepția tehnologiei EBM care utilizează un fascicul de electroni în condiții de vid. LMD este, în esență, același proces ca SLS, dar utilizează exclusiv aliaje metalice. Există diferențe distincte între procedeele de producție prin sinterizare și topire. Dacă rezultatul procesului de sinterizare cu laser este o structură poroasă cu suprafață rugoasă, procesul de topire consolidează pulberile și produce astfel modele cu o densitate crescută și cu proprietăți mecanice îmbunătățite. Prin urmare avantajul major al procesului de topire este capacitatea de a produce modele cu densități crescute, eliminând astfel etapele de post-procesare necesare în tehnicile de sintetizare.<sup>40-42</sup>

3. Imprimarea pe bază de picături sau pe bază de jet de cerneală constă în depunerea strat cu strat sub formă de picături lichide a materialelor specifice. Tehnologiile pe bază de picături includ:

- modelarea de tip multijet (MJM);
- modelarea prin depunerea de ceară (WDM);
- transferul indus de laser (LIFT);
- injectarea cu liant specific (BJ).

În modelarea de tip multijet, capătul de imprimare este utilizat pentru a răspândi rășini fotosensibile, finisate într-o a doua etapă prin expunerea la fascicule UV. În modelarea prin depunerea de ceară, rășina este consolidată suplimentar eliminând astfel etapa post-procesării. Prin tehnică LIFT un material sub formă de cerneală este depus pe un strat absorbant (cum ar fi aurul sau titanul). O lumină laser este focalizată pe stratul de absorbție, crescând temperatura metalului până la a fi indusă starea de gaz-plasmă pentru a forma un vapor, care generează picături din materialul utilizat și este transferat într-un substrat receptor. Tehnică LIFT a fost utilizată inițial cu metale, dar recent a fost introdusă în industria de hidrogeluri. Tehnică BJ are aceleași principii de procesare pornind de la pulberi, însă utilizează un agent adeziv care este injectat de capătul brațului de injecție pentru a lega particulele de pulberi de natură diversă, inclusiv ceramică și metale.<sup>43-47</sup>

4. Imprimarea pe bază de extrudare constă în producerea modelelor prin topirea și depunerea unor materiale pe o suprafață solidă. Principalele tehnici pe baza de extrudare sunt:

- modelarea materialelor fuzionate (FDM);
- modelarea directă a „cernelei” sau „bioplotter” (DIW).

În timp ce FDM utilizează materiale pe baza de plastic sau derivate sub formă de filamente extrudate printr-un capăt pre-încălzit la temperaturi înalte, tehnica DIW utilizează un sistem de extrudare de tip pneumatic sau mecanic pentru extrudarea soluțiilor speciale, a soluțiilor sub formă de suspensii, de gel sau a materialelor topite printr-o duză sau o seringă. Această ultima tehnică este cea mai frecventă utilizată tehnică pentru bioprintarea suspensiilor celulare, a hidrogelurilor și a soluțiilor cu matrix extracelular.<sup>48</sup>

## TIPURILE DE IMPRIMANTE 3D

Tipurile de imprimante 3D variază în funcție de caracteristicile și de performanțele lor: de capacitatea de a utiliza materiale multicolor, de capacitatea de a utiliza materiale de natură și structura diferită, de capacitatea de a genera un rezultat de înalta rezoluție, de capacitatea de a produce modele de dimensiuni variate și de capacitatea de a produce modele într-un interval de timp eficient. Costurile lega-

te de achiziționarea imprimantei și de materiale utilizate sunt de asemenea factori importanți în alegerea tehnologiei de imprimare. Imprimantele de mici dimensiuni, cum ar fi modelul Mojo (Stratasys) și modelul Macurbot Repliator (Macurbot) care imprimă folosind tehnica depunerii filamentelor topite, pot fi achiziționate pentru un preț relativ mic; în timp ce imprimantele de mari dimensiuni și cu performanțe înalte, cum ar fi modelul J750 (Stratasys) și modelul Prox SLS 500 (3DSystems) au un cost ridicat până la câteva sute de mii de euro.<sup>49</sup>

Deși s-au înregistrat multe progrese în ceea ce privește tehnica de imprimare, există încă numeroase limitări. Cele mai multe tehnologii de imprimare 3D sunt limitate la o gamă relativ mică de materiale disponibile, iar fabricarea țesuturilor funcționale sau a modelelor de țesuturi este încă foarte puțin exploatată din pricina costurilor, rezoluției și a timpilor de producție. Aceste limitări sunt evidente atunci când se ia în discuție rezoluția la timpul de fabricație (RTM) pentru fiecare dintre tehnicile de imprimare. RTM reprezintă raportul dintre rezoluția spațială a unei tehnologii de imprimare și timpul necesar pentru realizarea modelului, și măsoară eficiența unui proces de fabricare tridimensională.<sup>50</sup>

## APLICAȚIILE IMPRIMĂRII 3D ÎN CARDIOLOGIE

Aplicațiile imprimării tridimensionale în medicină variază de la cele mai comune patologii până la cele complexe, precum anumite boli congenitale de cord la pacienții pediatrici și adulți. Precum inovativitatea ilustrării și aprecierea spațială a structurilor anatomice oferită de randarea 3D pe monitoarele unităților de imagistică și radiologie, imprimarea 3D oferă o percepție tactilă fără precedent și o evaluare volumetrică impresionantă a patologiei cardiovasculare complexe. De asemenea modelele imprimate 3D permit planificarea pre-intervențională avansată, optimizarea deciziilor cu privire la alegerea dispozitivelor de diagnostic și tratament. Dintre principalele aplicații ale imprimării 3D în cardiologie, fac parte:

- diagnosticul și tratamentul bolilor structurale;
- diagnosticul și tratamentul patologiei valvulare;
- diagnosticul și tratamentul defectelor congenitale.

## DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL BOLILOR STRUCTURALE

Bolile structurale ale cordului se referă la "patologia cardiovasculară non-coronariană și intervențiile conexe". Varietatea mare de boli structurale precum și necesitatea de op-

timizare a intervențiilor terapeutice, justifică potențialul acestei tehnologii.<sup>51</sup> Închiderea urechiușei atriale stângi la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară este considerată o alternativă recomandată de societățile de cardiologie internaționale în detrimentul utilizării tratamentului anticoagulant pentru prevenirea accidentelor trombotice. Există numeroase dispozitive pentru închiderea urechiușei atriale stângi, iar unele dintre acestea au fost aprobate de FDA pentru a fi utilizate.<sup>52</sup> Planificarea pre-intervențională a închiderii urechiușei atriale stângi combină de obicei imagistică prin ETE. Anatomia variabilă a urechiușei reprezintă o provocare pentru calcularea precisă a dimensiunilor dispozitivului de închidere, iar închiderea incompletă poate duce la complicații și reintervenții.<sup>53</sup> Modelele tridimensionale personalizate pacientului pot ajuta la selectarea dimensiunilor optime ale dispozitivului și la simularea pre-intervențională a implantării acestuia. Conceptual, modelele imprimate cu materiale care au proprietăți similare țesutului fiziologic pot facilita optimizarea procedurii. Modelele imprimate cu materiale flexibile sunt supuse unei analize 3D pentru a cuantifica interacțiunea dintre dispozitiv și apendice, evitându-se astfel apozitia incorectă, ceea ce ar putea provoca prezența unei colecții pericardice.<sup>54</sup>

Anevrismele atriale (asociate cu alte anomalii cardiace) și aneurismele ventriculare (pseudo-anevrisme familiale sau post-infarct miocardic) pot avea complicații importante. Diagnosticul de aneurism cardiac include efectuarea unei ecocardiografii și angio-CT de cord. La pacienții cu un defect septal atrial însoțit de aneurism septal atrial de dimensiuni crescute, un model tridimensional derivat din datele imagistice de la CT poate determina stabilirea cu exactitate a dimensiunilor defectului septal și aneurismului permițând astfel efectuarea unor simulări complexe și alegerea dispozitivului adecvat pentru intervenția terapeutică.<sup>55-58</sup> În mod similar, a fost studiată imprimarea tridimensională în patologia aneurismală ventriculară cu caracteristici suplimentare tactile permițând astfel aprecierea cu o mai mare acuratețe a volumului ventricular și identificarea liniilor ideale de rezecție a aneurismului.<sup>59</sup>

## DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PATOLOGIEI VALVULARE

Imprimarea tridimensională a modelelor valvulare, în special a valvei aortice și valvei mitrale, beneficiază de mare interes. Datele experimentale sunt promițătoare, astfel există expectative că modelele fizice derivate din datele imagistice de la CT și ecocardiografie să adauge detalii anatomice pentru planificarea și simularea înlocuirilor percutanate a valvelor aortice și mitrale.<sup>60</sup>

Înlocuirea trans-cateter a valvei aortice (TAVI) este considerată o alternativă sigură și deseori preferată tratamentului chirurgical la pacienții care prezintă un risc operator crescut.<sup>61,62</sup> Potențialele îmbunătățiri în TAVI includ: o selecție mai bună a pacientului, alegerea protezei cu dimensiunile adecvate, inovația continuă în proiectarea valvei.<sup>63</sup> Modelele valvulare imprimare cu structura simplă pot ajuta la identificarea pre-intervențională a complicațiilor potențiale în cazurile complexe.<sup>64</sup> Studiile experimentale au arătat că în cazurile în care s-au efectuat simulări ex vivo ale valvuloplastiei cu balon care a inclus și blocuri călcare, au fost utilizate modele fizice pentru identificarea factorilor de risc pentru necesitatea cardiostimulării permanente post-procedurală.<sup>65</sup> Modelele cardiace integrale oferă oportunitatea de a efectua simulări pentru abordările transapicale.<sup>66</sup> Modelele 3D imprimate sunt de asemenea utile în planificarea și simularea procedurilor de tip „valvă în valvă” și permit identificarea riscurilor și selectarea parametrilor optimi ale protezelor.<sup>67</sup> De asemenea de mare importanță este flexibilitatea materialelor utilizate pentru a reproduce proprietățile funcționale ale stenozelor valvulare degenerative.<sup>68</sup>

Valva mitrală a fost printre primele structuri cardiace imprimate 3D.<sup>69</sup> Modelele 3D imprimate derivate din imaginile de la ETE 3D și date imagistice CT oferă informații detaliate ale relațiilor anatomice pre și post-procedural, fiind superioare tehnicilor imagistice standard. Modele 3D imprimate ale valvei mitrale normale și patologice, inclusiv cele de cauză ischemică sau mixomatoasă, pot ajuta la selectarea obiectivă a dimensiunii inelului de anuloplastie și pot ajuta în luarea deciziilor în timpul intervenției de reparare a valvei mitrale.<sup>70,71</sup> În mod similar, modificările în dimensiunea și forma inelului după procedura de reparare pot fi mai bine apreciate cu ajutorul modelelor tridimensionale. Tehnici percutanate minim invazive, cum ar fi sistemul intervențional MitraClip (Abbott Vascular, SUA) și anuloplastia mitrală percutanată Carillon Mitral Contour System (Cardiac Dimensions, USA), reprezintă o alternativă validată pentru tratamentul insuficienței mitrale funcționale la pacienții cu risc chirurgical crescut.<sup>72</sup> Modelele tridimensionale vin în sprijinul pregătirii acestor intervenții prin posibilitatea efectuării unor simulări pre-procedurale și astfel permițând calcularea dimensiunii a inelului mitral și estimarea riscului complicațiilor de tipul obstrucției tractului de ejecție ventricular stâng.<sup>73</sup>

## DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL DEFECTELOR CONGENITALE

Defectele septale atriale și ventriculare se numără printre cele mai frecvente defecte congenitale ale cordului și pot fi

prezente fie izolate, fie în combinație cu alte anomalii complexe.<sup>74</sup> Tratamentul acestor afecțiuni este indicat defectelor de dimensiuni crescute și semnificative hemodinamice. În general, sancțiunea terapeutică constă în repararea chirurgicală, deși abordările intervenționale cu dispozitive de închidere sunt considerate o alternativă sigură și eficientă.<sup>75</sup> Imprimarea 3D oferă posibilitatea orientării mai bune în navigarea spațială cu dispozitivele de tip occluder în timpul intervenției sau în optimizarea dimensiunilor patch-urilor.<sup>76</sup>

## REGLEMENTĂRILE FDA

În ciuda potențialului mare al imprimării 3D în specialitățile medicale, există multe limitări în ceea ce privește aspectele de reglementare și de siguranță. Până în prezent, aproape toate dispozitivele au fost autorizate de FDA în situații de urgență sau prin calea convențională.<sup>77</sup> Dispozitivele din clasa III de risc (ridicat) cum ar fi implanturile tisulare bioprintate care conțin materiale biologice, sunt supuse unui standard mai ridicat de reglementare și unor teste clinice suplimentare pentru a fi aprobate. Până în prezent, nu există niciun dispozitiv medical imprimat 3D cu aprobare FDA pentru utilizarea la scară largă.<sup>78</sup> În octombrie 2014, FDA a organizat o întâlnire publică pentru a dezbate provocările tehnice și dezvoltarea unor noi standarde de evaluare pentru dispozitivele imprimate 3D.<sup>79</sup> În mai 2016, FDA a publicat un proiect de îndrumare pentru industria imprimării tridimensionale și pentru personalul FDA cu privire la datele tehnice pentru dispozitivele 3D. Proiectul a vizat două domenii importante de dezvoltare: proiectarea și fabricarea modelelor imprimate și testarea dispozitivelor. Acesta oferă de asemenea recomandări detaliate cu privire la datele necesare ce trebuie să fie incluse într-o solicitare pentru aprobarea unui dispozitiv imprimat 3D.<sup>80-82</sup>

## DISCUȚII

Imprimarea 3D în spitale și centrele medicale este în continuă dezvoltare având ca obiective principale: inovația în acest domeniu, depășirea barierelor economice și a celor de siguranță și de reglementare. În timp ce în mod convențional vizualizarea 3D se referă la redarea imaginilor DICOM cu software specializat pentru a reprezenta un volum anatomic pe un ecran 2D, modelele tridimensionale imprimate reprezintă un nou capitol pentru ilustrarea 3D a structurilor anatomice. Imprimării 3D are la baza achiziția imaginilor DICOM care sunt ulterior supuse unor procedee de postprocesare pentru că apoi să fie transformate în

fișiere specifice de tip STL. În cele din urmă modelele în format STL sunt optimizate prin software-ul imprimantei utilizate urmând că în final modelul să fie imprimat. Insti-tuirea unui laborator de imprimare 3D reprezintă pasul următor către inovație în cadrul unităților spitalicești pen-tru modelarea medicală și pentru a aplică principiile me-dicinii personalizate. Deși există numeroase varietăți de imprimante, tehnici și materiale disponibile, principalele neajunsuri cu care se confruntă răspândirea laboratoarelor de acest tip sunt: costurile legate de software și hardware, lipsa expertizei vaste în postprocesarea imaginilor, timpii de producție crescuți.

De asemenea, dezvoltarea laboratoarelor 3D depinde și de modalitățile de imagistică, protocoalele de achiziție și de postprocesarea datelor; În imprimarea cardiovascu-lară 3D fiind necesare imagini de reconstrucție cu intervale spațiale mici, cu semnal și contrast înalt, care de multe ori nu sunt disponibile în anumite centre spitalicești sau în condiții de urgență.<sup>83</sup> Metodele existente de segmentare a imaginii pentru vizualizarea 3D s-au îmbunătățit con-siderabil în ultimul deceniu și sunt acum recunoscute că un instrument esențial pentru fluxul de lucru simplificat în imprimarea medicală 3D.<sup>84,85</sup> În prezent, precizia im-primantelor 3D în ceea ce privește caracteristicile anato-mice relevante din punct de vedere clinic este de obicei sub 1 mm și adesea este mai mică decât dimensiunea unui voxel din diferitele modalități imagistică medicală.<sup>86</sup> Dez-voltarea unor tehnici automatizate pentru fiecare dintre etapele de postprocesare a datelor este necesară pentru progresul preciziei de analiză și totodată pentru a crește precizia modelelor tridimensionale.<sup>87</sup> Caracteristicile fi-zice ale materialelor pentru imprimarea tridimensionale au o mare importanță pentru aplicațiile medicale. Actua-lmente materialele disponibile pot fi utilizate pentru a genera modele care prezintă o precizie ridicată suficientă pentru o studiere anatomică avansată și pentru consilie-rea pacienților.

Cu toate acestea, tehnologia materialelor de impri-mare 3D necesită continuarea cercetării și dezvoltării pentru îmbunătățirea parametrilor fizici, cum ar fi fer-mitatea, rezistența la tracțiune, elasticitatea și memoria mecanică, care sunt interdependente și strâns corelate cu patologia studiată. Adoptarea la scară largă a tehnologi-ei imprimării 3D este relativ limitată din cauza lipsei de dovezi solide care să demonstreze temeinic eficiența și rentabilitatea acestei tehnici imagistice. Din cauza limi-tărilor de natură financiară, implementarea și dezvoltarea laboratoarelor de imprimare 3D a fost posibilă doar la ni-velul spitalelor mari universitare și în cadrul instituțiilor de cercetare.<sup>88-91</sup>

## CONCLUZII

Imprimarea tridimensională în domeniul medical are potențialul de a deveni piatră de hotar în paradigma medi-cinii personalizate pentru generațiile actuale și viitoare. Expectativa este aceea de a introduce utilizarea modelele imprimate în standardul de diagnostic și tratament pentru multe aplicații medicale, precum rolul actual pe care mode-lele 3D îl au în planificarea peri-operatorie pentru bolile cardiace congenitale complexe. Procesul complex de im-primare 3D trebuie simplificat prin optimizarea fluxului de lucru, creșterea reproductibilității, îmbunătățirea cost-eficienței, a calității și a ușurinței de utilizare. Progresul continuu generat de colaborarea între mediul academic medical și industria imprimării 3D au ca obiectiv atingerea acestor ținte într-un interval de timp cât mai scurt. Pe termen lung, este necesar un volum mai mare de studii experimentale pentru a genera dovezi solide asupra ben-eficiilor aduse de această tehnologie, o îmbunătățire a ra-portului cost-eficiență, instituirea unor ghiduri pentru pu-nera în aplicare în practica clinică de zi cu zi. Organizațiile care susțin acest tip de tehnologie atât naționale cât și internaționale, vor avea un rol esențial în realizarea acestor legături între mediul industrial și cel academic, precum și în răspândirea imprimării 3D.

Se poate afirma că imprimarea tridimensională a revoluționat medicina personalizată și deține un rol foarte important pentru medicină viitorului: în practică medi-cală personalizată, cercetarea fiziologiei și dezvoltarea in-strumentelor clinice avansate și personalizate. Imprimarea 3D a contribuit, de asemenea, și la progresul educațional al medicilor și la îmbunătățirea comunicării medicilor cu pacienții. Studiile experimentale recente sunt direcționate către domeniul bio-imprimării medicale și a imprimării moleculare care va permite o mai bună înțelegere a dina-micii patologiilor și a etiologiilor specifice ale bolilor.

## CONFLICT DE INTERESE

Nimic de declarat.

## MENȚIUNE

Această cercetare a fost susținută prin intermediul grantului de cercetare nr. 103544/2016, contractul nr. 26/01.09.2016, intitulat „Creșterea capacității de cercetare în domeniul imagisticii vulnerabile a plăcilor, bazată pe nanoparticule avansate, imagistica prin fuziune și simulare computațională - PlaqueImage”, finanțat de Ministerul Fondurilor Europene din România Guvernul României și Uniunea Europeană.

## REFERINȚE

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/ AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2017;23:628-651.
2. Schmauss D, Gerber N, Sodian R. Three-dimensional printing of models for surgical planning in patients with primary cardiac tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:1407-1408.
3. Wurm G, Tomancok B, Pogady P, Holl K, Trenkler J. Cerebrovascular stereolithographic biomodeling for aneurysm surgery. *J Neurosurg.* 2004;100:139-145.
4. Farooqi KM, Gonzalez-Lengua C, Shenoy R, Sanz J, Nguyen K. Use of a three dimensional printed cardiac model to assess suitability for biventricular repair. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2016;7:414-416.
5. Farooqi KM, Nielsen JC, Uppu SC, et al. Use of 3-dimensional printing to demonstrate complex intracardiac relationships in double-outlet right ventricle for surgical planning. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8:e003043.
6. Melchels FP, Domingos MA, Klein TJ, Malda J, Bartolo PJ, Huttmacher DW. Additive manufacturing of tissues and organs. *Progress in Polymer Science.* 2012;37:1079-1104.
7. Bertassoni LE, Cardoso JC, Manoharan V, et al. Direct-write bioprinting of cell-laden methacrylated gelatin hydrogels. *Biofabrication* 2014;6:024105.
8. Ozbolat IT, Yu Y. Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 2013;60:691-699.
9. Cui X, Boland T, D'Lima DD, Lotz MK. Thermal inkjet printing in tissue engineering and regenerative medicine. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2012;6:149-155.
10. Abdullah KA, McEntee MF, Reed W, Kench PL. Development of an organ-specific insert phantom generated using a 3D printer for investigations of cardiac computed tomography protocols. *J Med Radiat Sci.* 2018;65:175-183.
11. Ngoa TD, Kashania A, Imbalzano G, Nguyen KTQ, Huib D. Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges. *Compos B Eng.* 2018;143:172-196.
12. Tack P, Victor J, Gemmel P, Annemans L. 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. *Biomed Eng Online.* 2016;15:115.
13. Parimi M, Buelter J, Thanugundla V, et al. Feasibility and validity of printing 3d heart models from rotational angiography. *Pediatr Cardiol.* 2018;39:653-658.
14. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. *Magn Reson Imaging.* 2012;30:1323-1341.
15. Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A, Giannopoulos AA, Cai T, Kumamaru KK, George E, Wake N, Caterson EJ, Pomahac B, Ho VB, Grant GT, Rybicki FJ. Medical 3D Printing for the Radiologist. *Radiographics.* 2015;35:1965-1988.
16. Schmauss D, Haerberle S, Hagl C, Sodian R. Three-dimensional printing in cardiac surgery and interventional cardiology: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47:1044-1052.
17. Greil GF, Wolf I, Kuettner A, et al. Stereolithographic reproduction of complex cardiac morphology based on high spatial resolution imaging. *Clin Res Cardiol.* 2007;96:176-185.
18. Yoo SJ, Thabit O, Kim EK, Ide H, Yim D, Dragulescu A, Seed M, Grosse-Wortmann L, van Arsdell G. 3D printing in medicine of congenital heart diseases. *3D Print Med.* 2015;2:3.
19. Olivieri LJ, Krieger A, Loke YH, Nath DS, Kim PC, Sable CA. Three-dimensional printing of intracardiac defects from three-dimensional echocardiographic images: feasibility and relative accuracy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:392-397.
20. Mahmood F, Owais K, Taylor C, et al. Three-dimensional printing of mitral valve using echocardiographic data. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8:227-229.
21. Ionita CN, Suri H, Nataranjan S, Siddiqui A, Levy E, Hopkins NL, Bednarek DR, Rudin S. Angiographic imaging evaluation of patient-specific bifurcation-aneurysm phantom treatment with pre-shaped, self-expanding, flow-diverting stents: feasibility study. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 2011;7965:79651H1-79651H9.
22. Poterucha JT, Foley TA, Taggart NW. Percutaneous pulmonary valve implantation in a native outflow tract: 3-dimensional DynaCT rotational angiographic reconstruction and 3-dimensional printed model. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:e151-e152.
23. Frölich AM, Spallek J, Brehmer L, Buhk JH, Krause D, Fiehler J, Kemmling A. 3D Printing of Intracranial Aneurysms Using Fused Deposition Modeling Offers Highly Accurate Replications. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37:120-124.
24. Kurup HK, Samuel BP, Vettukattil JJ. Hybrid 3D printing: a game-changer in personalized cardiac medicine? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13:1281-1284.
25. Byrne N, Velasco Forte M, Tandon A, Valverde I, Hussain T. A systematic review of image segmentation methodology, used in the additive manufacture of patient-specific 3D printed models of the cardiovascular system. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016;5:2048004016645467.
26. Giannopoulos AA, Steigner ML, George E, et al. Cardiothoracic Applications of 3-dimensional Printing. *J Thorac Imaging.* 2016;31:253-272.
27. Yoo SJ, Thabit O, Kim EK, et al. 3D printing in medicine of congenital heart diseases. *3D Print Med.* 2015;2:3.
28. Ebel S, Gottschling S, Buzan MTA, et al. 3D-assessment of RVOT dimensions prior percutaneous pulmonary valve implantation: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography versus 3D steady-state free precession sequence. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35:1453-1463.
29. Jacobs S, Grunert R, Mohr FW, Falk V. 3D-Imaging of cardiac structures using 3D heart models for planning in heart surgery: a preliminary study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:6-9.
30. Kumamaru KK, Hoppel BE, Mather RT, Rybicki FJ. CT angiography: current technology and clinical use. *Radiol Clin North Am.* 2010;48:213-235.
31. Matsumoto JS, Morris JM, Foley TA, et al. Three-dimensional Physical Modeling: Applications and Experience at Mayo Clinic. *Radiographics.* 2015;35:1989-2006.
32. Parimi M, Buelter J, Thanugundla V, et al. Feasibility and Validity of Printing 3D Heart Models from Rotational Angiography. *Pediatr Cardiol.* 2018;39:653-658.
33. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. *Magn Reson Imaging.* 2012;30:1323-1341.
34. U.S. Food and Drug Administration. 3D Printing of Medical Devices. Available at: <https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/3dprintingofmedicaldevices/default>
35. Itagaki MW. Using 3D printed models for planning and guidance during endovascular intervention: a technical advance. *Diagn Interv Radiol.* 2015;21:338-341.
36. Wang DD, Gheewala N, Shah R, et al. Three-Dimensional Printing for Planning of Structural Heart Interventions. *Interv Cardiol Clin.* 2018;7:415-423.
37. Wang K, Wu C, Qian Z, Zhang C, Wang B, Vannan MA. Dual-material 3D printed metamaterials with tunable mechanical properties for patient-specific tissue-mimicking phantoms. *Additive Manufacturing.* 2016;12,PartA:31-37.
38. Kim GB, Lee S, Kim H, Yang DH, Kim YH, Kyung YS, Kim CS, Choi SH, Kim BJ, Ha H, Kwon SU, Kim N. Three-Dimensional Printing: Basic Principles and Applications in Medicine and Radiology. *Korean J Radiol.* 2016;17:182-197.
39. Billiet T, Vandenhaute M, Schelfhout J, Van Vlierberghe S, Dubrue P. A review of trends and limitations in hydrogel-rapid prototyping for tissue engineering. *Biomaterials.* 2012;33:6020-6041.
40. Tumbleston JR, Shirvanyants D, Ermoshkin N, et al. Additive manufacturing. Continuous liquid interface production of 3D objects. *Science.* 2015;347:1349-1352.
41. Wong KV, Hernandez A. A review of additive manufacturing. *ISRN Mechanical Engineering.* 2012;208760.
42. Kruth J-P, Mercelis P, Van Vaerenbergh J, Froyen L, Rombouts M. Binding mechanisms in selective laser sintering and selective laser melting. *Rapid Prototyping Journal.* 2005;11:26-36.
43. Yap CY, Chua CK, Dong ZL, et al. Review of selective laser melting: materials and applications. *Applied Physics Reviews.* 2015;2:041101.
44. Upcraft S, Fletcher R. The rapid prototyping technologies. *ACM Digital Library.* 2003;23:318-330.
45. Do AV, Khorsand B, Geary SM, Salem AK. 3D printing of scaffolds for tissue regeneration applications. *Adv Healthcare Mater.* 20015;4:1742-1762.
46. Ozbolat IT. Scaffold-based or scaffold-free bioprinting: competing or complementing approaches? *J Nanotechnol Eng Med.* 2015;6:024701.
47. Malda J, Visser J, Melchels FP, Jüngst T, Hennink WE, Dhert WJ, Groll J, Huttmacher DW. 25th anniversary article: Engineering hydrogels for biofabrication. *Adv Mater.* 2013;25:5011-5028.
48. Bohandy J, Kim BF, Adrian FJ. Metal deposition from a supported metal film using an excimer laser. *J Appl Phys.* 1986;60:1538-1539.

49. Lewis JA. Direct ink writing of 3D functional materials. *Adv Funct Mater.* 2006;16:2193-2204.
50. Farooqi KM, Cooper C, Chelliah A, et al. 3D Printing and Heart Failure: The Present and the Future. *JACC Heart Fail.* 2019;7:132-142.
51. Malda J, Visser J, Melchels FP, et al. 25th anniversary article: Engineering hydrogels for biofabrication. *Adv Mater.* 2013;25:5011-5028.
52. Steinberg DH, Staubach S, Franke J, Siever, H. Defining structural heart disease in the adult patient: current scope, inherent challenges and future directions. *Eur Heart J.* 2019;12:E2-E9.
53. Holmes DR, Lakkireddy DR, Whitlock RP, Waksman R, Mack MJ. Left atrial appendage occlusion opportunities and challenges. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:291-298.
54. Pison L, Potpara TS, Chen J, et al. Left atrial appendage closure—indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace.* 2015;17:642-646.
55. Masoudi FA, Calkins H, Kavinsky CJ, et al. 2015 ACC/HRS/SCAI Left Atrial Appendage Occlusion Device Societal Overview: A professional societal overview from the American College of Cardiology, Heart Rhythm Society, and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86:791-807.
56. Otton JM, Spina R, Sulas R, Subbiah RN, Jacobs N, Muller DW, Gunalingam B. Left Atrial Appendage Closure Guided by Personalized 3D-Printed Cardiac Reconstruction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1004-1006.
57. Mügge A, Daniel WG, Angermann C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation.* 1995;91:2785-2792.
58. Burger AJ, Sherman HB, Charlamb MJ. Low incidence of embolic strokes with atrial septal aneurysms: a prospective, long-term study. *Am Heart J.* 2000;139:149-152.
59. Wahl A, Krumdordf U, Meier B, et al. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:377-380.
60. Treasure T. False aneurysm of the left ventricle. *Heart.* 1998;80:7-8.
61. Jacobs S, Grunert R, Mohr FW, Falk V. 3D-imaging of cardiac structures using 3D heart models for planning in heart surgery: a preliminary study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:6-9.
62. Schmauss D, Schmitz C, Bigdeli AK, et al. Three-dimensional printing of models for preoperative planning and simulation of transcatheter valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:e31-e33.
63. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135:e1159-e1195.
64. Moat NE. Will TAVR become the predominant method for treating severe aortic stenosis? *N Engl J Med.* 2016;374:1682-1683.
65. Webb JG, Lauck S. Transcatheter aortic valve replacement in transition. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:1159-1160.
66. Figulla HR, Webb JG, Lauten A, Feldman T. The transcatheter valve technology pipeline for treatment of adult valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2016;37:2226-2239.
67. Abdel-Sayed P, Kalejs M, von Segesser LK. A new training set-up for trans-apical aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;8:599-601.
68. Fujita B, Kütting M, Scholtz S, et al. Development of an algorithm to plan and simulate a new interventional procedure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21:87-95.
69. Maragiannis D, Jackson MS, Igo SR, Chang SM, Zoghbi WA, Little SH. Functional 3D printed patient-specific modeling of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1066-1068.
70. Maragiannis D, Jackson MS, Igo SR, et al. Replicating Patient-Specific Severe Aortic Valve Stenosis With Functional 3D Modeling. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8:e003626.
71. Binder TM, Moertl D, Mundigler G, et al. Stereolithographic biomodeling to create tangible hard copies of cardiac structures from echocardiographic data: in vitro and in vivo validation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:230-237.
72. Dankowski R, Baszko A, Sutherland M, et al. 3D heart model printing for preparation of percutaneous structural interventions: description of the technology and case report. *Kardiol Pol.* 2014;72:546-551.
73. Kapur KK, Garg N. Echocardiography derived three-dimensional printing of normal and abnormal mitral annuli. *Ann Card Anaesth.* 2014;17:283-284.
74. Mahmood F, Owais K, Montealegre-Gallegos M, et al. Echocardiography derived three-dimensional printing of normal and abnormal mitral annuli. *Ann Card Anaesth.* 2014;17:279-83.
75. Owais K, Pal A, Matyal R, et al. Three-dimensional printing of the mitral annulus using echocardiographic data: science fiction or in the operating room next door? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:1393-1396.
76. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation.* 2006;114:1645-1653.
77. Mongeon FP, Burkhart HM, Ammash NM, Dearani JA, Li Z, Warnes CA, Connolly HM. Indications and outcomes of surgical closure of ventricular septal defect in adults. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:290-297.
78. Bartel T, Rivard A, Jimenez A, Edris A. Three-dimensional printing for quality management in device closure of interatrial communications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:1069.
79. US Food and Drug Administration. Learn About Drug and Device Approvals. Available at: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals>
80. Beck JM, Jacobson MD. 3D printing: what could happen to products liability when users (and everyone else in between) become manufacturers. *The Minnesota Journal of Law, Science & Technology.* 2017;18:143-389.
81. Administration USFaD. Public Workshop—Additive Manufacturing of Medical Devices: An Interactive Discussion on the Technical Considerations of 3D Printing 2014. Available at: <http://fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/ucm397324.htm>
82. Di Prima M, Coburn J, Hwang D, Kelly J, Khairuzzaman A, Ricles L. Additively manufactured medical products – the FDA perspective. *3D Print Med.* 2016;2:1.
83. US Food and Drug Administration Technical Considerations for Additive Manufactured Devices—Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff 2016. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/technical-considerations-additive-manufactured-medical-devices>
84. Cai T, Rybicki FJ, Giannopoulos AA, et al. The residual STL volume as a metric to evaluate accuracy and reproducibility of anatomic models for 3D printing: application in the validation of 3D-printable models of maxillofacial bone from reduced radiation dose CT images. *3D Print Med.* 2015;1:2.
85. Cai, T, Cheezum MK, Giannopoulos AA et al. Accuracy of 3D printed models of the aortic valve complex for transcatheter aortic valve replacement (TAVR) planning: comparison to computed tomographic angiography (CTA). *Circulation.* 2015;132:A14658.
86. Tandon A, Byrne N, Nieves Velasco Forte Mde L, et al. Use of a semi-automated cardiac segmentation tool improves reproducibility and speed of segmentation of contaminated right heart magnetic resonance angiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32:1273-1279.
87. Anderson JR, Karmonik C, Georg Y, et al. A semi-automated image segmentation approach for computational fluid dynamics studies of aortic dissection. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:4727-4730.
88. Salmi M, Paloheimo KS, Tuomi J, Wolff J, Mäkitie A. Accuracy of medical models made by additive manufacturing (rapid manufacturing). *J Craniomaxillofac Surg.* 2013;41:603-609.
89. Ogden KM, Aslan C, Ordway N, Diallo D, Tillapaugh-Fay G, Soman P. Factors Affecting Dimensional Accuracy of 3-D Printed Anatomical Structures Derived from CT Data. *J Digit Imaging.* 2015;28:654-663.
90. Wang K, Yuanshuo Z, Yung-Hang C, et al. Controlling the mechanical behavior of dual-material 3D printed meta-materials for patient-specific tissue-mimicking phantoms. *Materials & Design.* 2016;90:704-712.
91. Why 2016 may be the year medical 3D printing crosses the chasm. Available at: <http://www.frost.com/sublib/display-market-insight.do?id=296427084> (2016).