

**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA - ROMAGNA**
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna
Istituto di Ricovero e cura a carattere scientifico



Presentazione del Laboratorio di Tecnologia Medica dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna

INFORMAZIONI GENERALI sul laboratorio

Il laboratorio di ricerca denominato *Laboratorio di Tecnologia Medica*, fa parte del centro di ricerca “Codivilla-Putti” dell’Istituto Ortopedico Rizzoli in Bologna.

Il Laboratorio di Tecnologia Medica esegue ricerche per lo sviluppo, la valutazione ed il trasferimento alla pratica clinica ortopedica di ogni tipo di tecnologia innovativa.

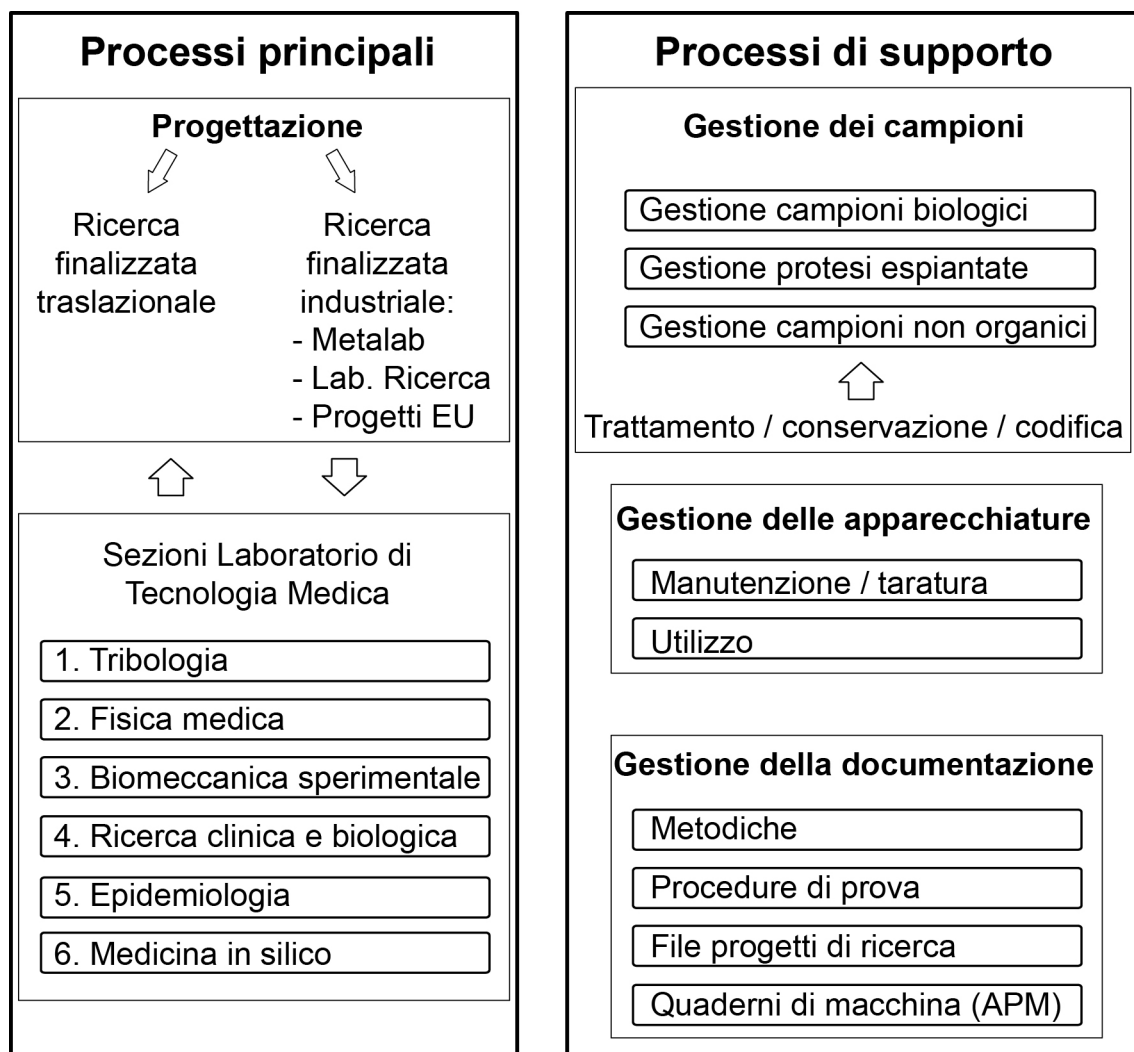
Il Laboratorio ha uno staff di circa 25 persone, includendo ricercatori junior e senior, laureandi e specializzandi dei vari livelli universitari.

Lo staff è organizzato in cinque unità interne di ricerca, ognuna delle quali è coordinata da un ricercatore senior.

ATTIVITA' DI RICERCA

Il Laboratorio di Tecnologia Medica svolge primariamente attività di ricerca, e secondariamente attività di formazione e supporto all’attività assistenziale dell’ente. Inoltre, i ricercatori del laboratorio svolgono anche attività riguardanti l’eccellenza scientifica, ovvero attività solitamente non finanziate ma che sono ritenute necessarie ad assicurare il prestigio e la visibilità scientifica proprie di un centro di eccellenza.

Il diagramma di flusso che segue chiarisce quanto espresso:



Come si evince dal precedente grafico, il Laboratorio è organizzato in sei unità interne di ricerca, ognuna delle quali è coordinata da un ricercatore senior:

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Tribologia | (Coordinatore: Dr. Saverio Affatato); |
| 2. Fisica medica | (Coordinatore: Dr. Fabio Baruffaldi); |
| 3. Biomeccanica sperimentale | (Coordinatore: Ing. Massimiliano Baleani); |
| 4. Ricerca clinica e biologica | (Coordinatrice: Dr.ssa Susanna Stea); |
| 5. Epidemiologia | (Coordinatrice: Dr.ssa Barbara Bordini) |
| 6. Medicina in silico | (Coordinatore: Prof. Marco Viceconti) |

Tribologia

La tribologia è la scienza che studia il comportamento di due superfici che interagiscono tra loro con un moto relativo. Questo termine deriva dal greco parola " tribos " e significa "scienza della sfregamento". In particolare, la Tribologia è sostanzialmente la scienza e la tecnologia delle interazioni superficiali tra organi in moto relativo. In essa confluiscono argomenti di studio compresi in discipline diverse, quali fenomeni di attrito, teoria e tecnica della lubrificazione, studio e impiego dei lubrificanti, teorie microscopiche e macroscopiche dell'usura, studi e impiego di materiali resistenti all'usura.

In particolare, l'attrito entra in gioco nei processi produttivi ed influenza forze, potenze, in gioco, consumi e qualità dei pezzi. L'usura modifica le superfici e geometrie degli stampi e utensili determinando la costanza e qualità delle geometrie prodotte. Infine la lubrificazione nei processi produttivi è fondamentale sia nelle operazioni di lavorazione che nel funzionamento delle macchine.

Nel campo ortopedico, l'usura delle protesi è un problema clinico significativo che coinvolge, oggi, un numero troppo elevato di pazienti.

Nella sostituzione totale d'anca e/o di ginocchio, il miglioramento della qualità e dei risultati nei pazienti richiede un'attenta valutazione dei dati clinici disponibili, al fine di poter valutare appieno i punti di forza e i punti deboli esistenti. Ogni anno viene eseguito oltre un milione di artroprotesi di ginocchio e d'anca, Questo implica che gli impianti e i materiali impiegati dovranno essere altamente qualitativi, in particolare per quanto riguarda la resistenza all'usura. L'artroprotesi totale delle articolazioni deve basarsi sulle prove cliniche per poter ottenere i migliori risultati possibili.

A tal proposito, il gruppo di ricerca di tribologia conduce ricerche di base ed industriali utilizzando dei simulatori di usura. In questo modo sono utilizzati dei protocolli che permettono di replicare/simulare condizioni particolarmente estreme, stabilendo così i limiti delle prestazioni per il materiale.

Esistono varie relazioni sui tassi di usura nelle combinazioni ceramica/polietilene vs. metallo/polietilene. I polietileni reticolati hanno ottenuto buoni risultati in entrambe le combinazioni. Indubbiamente la rugosità superficiale di un materiale è indice di un buon comportamento ad usura o meno. La rugosità è inferiore nella ceramica rispetto al metallo e con gli accoppiamenti ceramica/ceramica si ottiene il minimo tasso di usura.

La sezione di Tribologia esegue prove di usura su dispositivi medici sia per anca che per ginocchio su accoppiamenti di differenti materiali protesici quali:

ceramica su ceramica;
metallo su metallo;
metallo su polietilene;
ceramica su polietilene.

Si possono eseguire test anche su altri dispositivi medici (caviglia, spalla, etc.) previa contrattazione del protocollo.

Il gruppo di Tribologia ha partecipato, in qualità di partner, a numerosi progetti Nazionali ed Europei. Va enfatizzato in particolare la partecipazione a:

- BIOKER, GROWTH 2000, Contract n° G5RD-2000-00483.
- NANOKER, INTEGRATED PROJECT, Contract n° FP6-515784-2.
- COST ACTION 533 (2006-2010).
- COST ACTION NEWGEN MP1201 (2013-2017).
- TEMPUS project WIMB, Contract no. 543898-TEMPUS-1-2013-1-ES-TEMPUS-JPHES (2013-2016). <http://www.wimb.fnk.rs>
- POR-FESR EMILIA ROMAGNA 2014-2020

Pubblicazioni salienti del gruppo di Tribologia:

Preliminary results of the tribological performance of new modular temporary knee spacer antibiotic-impregnated	Affatato, S., Foroni, F., Merola, M., Baldacci, F.	2019	Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials 95, pp. 205-209
Tribological performances of total knee prostheses: Roughness measurements on medial and lateral compartments of retrieved femoral components	Affatato, S., Merola, M., Ruggiero, A.	2019	Measurement: Journal of the International Measurement Confederation 135, pp. 341-347
Materials for hip prostheses: A review of wear and loading considerations Open Access	Merola, M., Affatato, S.	2019	Materials 12(3),495
Does the Hirsch Index improve research quality in the field of biomaterials? A new perspective in the biomedical research field Open Access	Affatato, S., Merola, M.	2018	Materials 11(10),1967
Degradation phenomena occurring in the conical taper of a short-term retrieved ZTA femoral head: A case study	Rondinella, A., Marin, E., Boschetto, F., (...), Tateiwa, T., Pezzotti, G.	2018	Materials and Design 157, pp. 362-370
Development of a novel in silico model to investigate the influence of radial clearance on the acetabular cup contact pressure in hip implants Open Access	Affatato, S., Merola, M., Ruggiero, A.	2018	Materials 11(8),1282
Towards wear testing of high demanding daily activities on total hip replacement: preliminary results	Affatato, S.	2018	Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering 40(5),260
Finite element simulations of hard-on-soft hip joint prosthesis accounting for dynamic loads calculated from a Musculoskeletal model during walking Open Access	Ruggiero, A., Merola, M., Affatato, S.	2018	Materials 11(4),574
Uncertainty determination for X-ray computed tomography wear assessment of polyethylene hip joint prostheses	Zanini, F., Carmignato, S., Savio, E., Affatato, S.	2018	Precision Engineering 52, pp. 477-483
On the biotribology of total knee replacement: a new roughness measurements protocol on in vivo condyles considering the dynamic loading from musculoskeletal multibody model	Ruggiero, A., Merola, M., Affatato, S.	2017	Measurement: Journal of the International Measurement Confederation 112, pp. 22-28

Ulteriori approfondimenti sono disponibili al link: www.pubmed.org - www.scopus.com - [affatato s.](#)

Fisica medica

Il gruppo di Fisica Medica effettua ricerche per il miglioramento delle metodiche diagnostiche in ortopedia e per l'introduzione alla pratica clinica ortopedica delle tecnologie informatiche e delle comunicazioni (ICT). Il gruppo ha acquisito specifiche competenze nel settore delle tecniche microtomografiche per la caratterizzazione dei tessuti ossei e dei biomateriali. Partecipa inoltre a progetti di ricerca nazionali ed internazionali nel settore del trasferimento tecnologico in ortopedia quali:

- ⇒ Progetto europeo VIRTUS: per la diffusione su vasta scala di servizi di telemedicina (2001-2003);
- ⇒ Progetto regionale HandHealth: per la validazione di strumenti palmari in ambito ortopedico (2004-2006);
- ⇒ Progetto di ricerca finalizzata: sviluppo e validazione di soluzioni per la computer aided medicine in ortopedia (2005-2007);
- ⇒ Progetto europeo LHDL: Living Human Digital Library: per la creazione di una libreria digitale interattiva e di servizi per l'accesso a dati biomedici relativi all'apparato muscolo-scheletrico (2006-2009);
- ⇒ Progetto europeo VPHOP: The Osteoporotic Virtual Physiological Human, valutazione di nuove tecnologie diagnostiche nella predizione del rischio di frattura osteoporotica (2008-2012);
- ⇒ Progetto di ricerca finalizzata: Early diagnosis of pending failures of total hip arthroplasty with hard-to-hard bearings (2010-2014);
- ⇒ Progetto di ricerca finalizzata: Manufacturing information of orthopedic articular prosthesis. Analysis of specific safety issues for radiotherapy, magnetic resonance, orthopedic surgery and identification of a traceability model (2012-2015).
- ⇒ Progetto EURAMET-MIMAS: Procedures allowing medical-implant manufacturers to demonstrate compliance with MRI safety regulations (2018-2021).

Tecniche microtomografiche per la caratterizzazione dei tessuti ossei e dei biomateriali

La microtomografia a raggi X (microCT) è una tecnica emergente per la caratterizzazione non distruttiva di piccoli campioni in vari campi della ricerca, per es. in ortopedia, in odontoiatria e nei biomateriali. Essa è basata sugli stessi principi della comune tomografia assiale computerizzata. Il sistema installato al LTM_IOR (Skyscan 1072, Skyscan, Belgium, <http://www.skyscan.be>) offre un imaging ad alta risoluzione (5-20 microm/pixel) per campioni di dimensioni di 4-20 mm. Il sistema permette una visualizzazione 2D e 3D dei campioni esaminati.

Campi di impiego nel laboratorio:

- ⇒ Istomorfometria ossea (per es. densità delle trabecole, spessore delle trabecole)
- ⇒ Caratterizzazione dei biomateriali (per es. porosità)
- ⇒ Caratterizzazione dei parametri strutturali assieme alle proprietà meccaniche dell'osso trabecolare. Un vantaggio della microCT rispetto all'istologia è che la prima è un metodo di indagine non distruttivo, che mantiene la struttura del campione intatta, permettendo prove ed analisi ulteriori (per esempio prove meccaniche). In questo modo è possibile combinare le informazioni strutturali del campione osseo esaminato mediante microCT (per es. densità e spessore trabecolare) con le proprietà meccaniche determinate sperimentalmente (per es. modulo elastico, tensione di rottura).

Pubblicazioni salienti del gruppo di Fisica Medica:

- Zauli G, Rimondi E, Stea S, Baruffaldi F, Stebel M, Zerbinati C, Corallini F, Secchiero P. TRAIL inhibits osteoclastic differentiation by counteracting RANKL-dependent p27Kip1 accumulation in pre-osteoclast precursors. *J Cell Physiol.* 2008 Jan;214(1):117-25.
- Panaroni C, Gioia R, Lupi A, Besio R, Goldstein SA, Kreider J, Leikin S, Vera JC, Mertz EL, Perilli E, Baruffaldi F, Villa I, Farina A, Casasco M, Cetta G, Rossi A, Frattini A, Marini JC, Vezzoni P, Forlino A. In utero transplantation of adult bone marrow decreases perinatal lethality and rescues the bone phenotype in the knockin murine model for classical, dominant osteogenesis imperfecta. *Blood.* 2009 Jul 9;114(2):459-68.
- Tassani S, Ohman C, Baleani M, Baruffaldi F, Viceconti M. Anisotropy and inhomogeneity of the trabecular structure can describe the mechanical strength of osteoarthritic cancellous bone. *J Biomech.* 2010 Apr 19;43(6):1160-6.
- Tassani S, Ohman C, Baruffaldi F, Baleani M, Viceconti M. Volume to density relation in adult human bone tissue. *J Biomech.* 2011 Jan 4;44(1):103-8
- Giannini C, Siliqi D, Bunk O, Beraudi A, Ladisa M, Altamura D, Stea S, Baruffaldi F. Correlative light and scanning X-ray scattering microscopy of healthy and pathologic human bone sections. *Sci Rep.* 2012;2:435.
- Tassani S, Matsopoulos GK, Baruffaldi F. 3D identification of trabecular bone fracture zone using an automatic image registration scheme: A validation study. *J Biomech.* 2012 Jul 26;45(11):2035-40.
- Benasciutti E, Mariani E, Oliva L, Scolari M, Perilli E, Barras E, Milan E, Orfanelli U, Fazzalari NL, Campana L, Capobianco A, Otten L, Particelli F, Acha-Orbea H, Baruffaldi F, Faccio R, Sitia R, Reith W, Cenci S. MHC class II transactivator is an in vivo regulator of osteoclast differentiation and bone homeostasis co-opted from adaptive immunity. *J Bone Miner Res.* 2014 Feb;29(2):290-303.
- Maffezzoni F, Maddalo M, Frara S, Mezzone M, Zorza I, Baruffaldi F, Doglietto F, Mazziotti G, Maroldi R, Giustina A. High-resolution-cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures. *Endocrine.* 2016 Nov;54(2):532-542.
- Baruffaldi F, Stoico R, Tassani S, Mecozzi L, Falcioni S, Fersini C. Validation of a bone mineral density calibration protocol for micro-computed tomography. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology* Vol. 17, No. 1 (2017)
- Brizi L, Barbieri M, Baruffaldi F, Bortolotti V, Fersini C, Liu H, Nogueira d'Eurydice M, Obruchkov S, Zong F, Galvosas P, Fantazzini P. Bone volume-to-total volume ratio measured in trabecular bone by single-sided NMR devices. *Magn Reson Med.* 2018 Jan;79(1):501-510.

Biomeccanica sperimentale

Il gruppo di Biomeccanica Sperimentale studia il comportamento meccanico dei tessuti del sistema muscoloscheletrico e dei biomateriali usati in campo ortopedico. Collabora con chirurghi ortopedici per eseguire studi sperimentali finalizzati all'ottimizzazione di tecniche chirurgiche ricostruttive. In quest'ambito esegue studi comparativi di valutazione della resistenza meccanica di diverse tecniche di riparazione dei tessuti o segmenti ossei, simulando scenari di carico fisiologici.

Le prove sono eseguite secondo le norme internazionali pertinenti, qualora esistano, o secondo protocolli di prova appositamente sviluppati per eseguire le misure d'interesse.

Il medesimo approccio è seguito per la validazione preclinica dei dispositivi protesici impiantabili. Il gruppo possiede anche le competenze per condurre analisi su dispositivi protesici espantati finalizzate a studiare specifiche modalità di danneggiamento correlate con un particolare disegno protesico.

Il gruppo collabora con l'unità di Biomeccanica Computazionale nell'esecuzione di studi mirati alla validazione dei modelli numerici.

Pubblicazioni salienti del gruppo di Biomeccanica Sperimentale:

Tessuti del sistema muscoloscheletrico e biomateriali

- Ajaxon, I., Acciaioli, A., Lionello, G., Ginebra, M.-P., Öhman-Mägi, C., Baleani, M., Persson, C. Elastic properties and strain-to-crack-initiation of calcium phosphate bone cements: Revelations of a high-resolution measurement technique. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2017;74,428-437
- Öhman, C., Baleani, M., Pani, C., Taddei, F., Alberghini, M., Viceconti, M., Manfrini, M. Compressive behaviour of child and adult cortical bone. *Bone*. 2011;49(4),769-776
- Baleani, M., Persson, C., Zolezzi, C., Andollina, A., Borrelli, A.M., Tigani, D. Biological and Biomechanical Effects of Vancomycin and Meropenem in Acrylic Bone Cement. *Journal of Arthroplasty*. 2008;23(8),1232-1238

Tecniche ricostruttive

- Dozza, B., Salamanna, F., Baleani, M., Giavaresi, G., Parrilli, A., Zani, L., Lucarelli, E., Martini, L., Fini, M., Donati, D.M. Nonunion fracture healing: Evaluation of effectiveness of demineralized bone matrix and mesenchymal stem cells in a novel sheep bone nonunion model. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2018;12(9),1972-1985
- Baleani, M., Francesconi, D., Zani, L., Giannini, S., Snyder, S.J. Suprapectoral biceps tenodesis: A biomechanical comparison of a new "soft anchor" tenodesis technique versus interference screw biceps tendon fixation. *Clinical Biomechanics*. 2015;30(2),188-194
- Baleani, M., Öhman, C., Guandalini, L., Rotini, R., Giavaresi, G., Traina, F., Viceconti, M. Comparative study of different tendon grasping techniques for arthroscopic repair of the rotator cuff. *Clinical Biomechanics*. 2006;21(8),799-803

Metodi sperimentali

- Acciaioli, A., Lionello, G., Baleani, M. Experimentally achievable accuracy using a digital image correlation technique in measuring small-magnitude ($<0.1\%$) homogeneous strain fields. *Materials*. 2018;11(5),751
- Lionello, G., Sirieix, C., Baleani, M. An effective procedure to create a speckle pattern on biological soft tissue for digital image correlation measurements. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2014;39,1-8
- Öhman, C., Baleani, M., Perilli, E., Dall'Ara, E., Tassani, S., Baruffaldi, F., Viceconti, M. Mechanical testing of cancellous bone from the femoral head: Experimental errors due to off-axis measurements. *Journal of Biomechanics*. 2007;40(11),2426-2433

Dispositivi protesici

- Baleani, M., Erani, P., Acciaioli, A., Toni, A. In vitro comparative study of fretting-corrosion resistance of Ti6Al4V and Co28Cr6Mo in a taper joint subjected to high bending moment. *Corrosion*. 2017;72(12),1520-1529
- Baleani, M., Erani, P., Bordini, B., Zuccheri, F., Makosa, M.K., De Pasquale, D., Beraudi, A., Stea, S. In vivo damage of the head-neck junction in hard-on-hard total hip replacements: Effect of femoral head size, metal combination, and 12/14 taper design. *Materials*. 2017;10(7),733

- Baleani, M., Traina, F., Toni, A. The mechanical behaviour of a pre-formed hip spacer. Hip International. 2013;13(3),159-162

Ricerca clinica e biologica

Il gruppo biologia conduce le seguenti linee di ricerca, alcune delle quali in collaborazione con altre strutture dell'Istituto o ad esso esterne:

Analisi di indirizzo diagnostico

Isolamento delle particelle di usura nei liquidi sinoviali e nei tessuti di pazienti portatori di protesi, caratterizzazione mediante SEM-EDS, (in collaborazione con ITO-CNR, Unita' di Bologna c/o Istituti Ortopedici Rizzoli- Direttore dr.ssa Giovanna Lattanzi) e analisi morfologica.

Dosaggio di ioni metallici nei liquidi biologici (sangue, urine, liquido sinoviale) di pazienti portatori di protesi articolari mediante ICP - massa (in collaborazione con l'Università di Brescia).

Indagini di ricerca

Preparazione di sezioni semifini e fini mediante sia sistemi di taglio e abrasione sia mediante microtomi, colorazioni specifiche, analisi istomorfometrica su sezioni istologiche bidimensionali mediante microscopio ottico in luce trasmessa collegato a telecamera digitale per l'acquisizione delle immagini istologiche.

Valutazione dei parametri di struttura ossea e valutazione dei parametri di riassorbimento osseo e correlazione ai dati di micro-Ct e di micromeccanica.

Istologia dei tessuti molli periprotetici-valutazione quantitativa dell'usura e di reazioni di sensibilizzazione.

Impostazione e conduzione di trials clinici sull'efficacia di dispositivi medici.

Valutazione microdurimetrica sul tessuto osseo in varie situazioni patologiche e su diversi biomateriali in rapporto all'impianto.

Pubblicazioni salienti del gruppo di Ricerca Clinica e Biologica:

- Cadossi M, Terrando S, Sambri A, Tedesco G, Mazzotti A, Bordini B, De Pasquale D, Faldini C. What should I expect from my recalled Adept Hip Resurfacing? Musculoskelet Surg. 2017 Dec;101(3):249-254. doi: 10.1007/s12306-017-0476-x. Epub 2017 Apr 27. PubMed PMID: 28452042.
- Toni A, Giardina F, Guerra G, Sudanese A, Montalti M, Stea S, Bordini B. 3rd generation alumina-on-alumina in modular hip prosthesis: 13 to 18 years follow-up results. Hip Int. 2017 Feb 21;27(1):8-13. doi: 10.5301/hipint.5000429. Epub 2016 Oct 24. PubMed PMID: 27791244.
- Beraudi A, Catalani S, Montesi M, Stea S, Sudanese A, Apostoli P, Toni A. Detection of cobalt in synovial fluid from metal-on-metal hip prosthesis: correlation with the ion haematic level. Biomarkers. 2013 Dec;18(8):699-705.
- De Pasquale D, Stea S, Squarzone S, Bordini B, Amabile M, Catalani S, Apostoli P, Toni A. Metal-on-metal hip prostheses: correlation between debris in the synovial fluid and levels of cobalt and chromium ions in the bloodstream. Int Orthop. 2014 Mar;38(3):469-75.
- Catalani S, Stea S, Beraudi A, Gilberti ME, Bordini B, Toni A, Apostoli P. Vanadium release in whole blood, serum and urine of patients implanted with a titanium alloy hip prosthesis. Clin Toxicol (Phila). 2013 Aug;51(7):550-6.
- Report annuale del Registro RIPO, scaricabile ciascun anno nel sito <https://ripo.cineca.it> Bordini B, Stea S, Toni A. A different point of view on sex and risk of hip implant failure and failure rate in women. JAMA Intern Med. 2013 Sep 9;173(16):1557-8.
- Stea S, Bordini B, Traina F, Toni A. Unexpected prevalence of arthritis in women's right hip. Artif Organs. 2011 Oct;35(10):972.
- Traina F, De Fine M, Bordini B, Toni A. Risk factors for ceramic liner fracture after total hip arthroplasty. Hip Int. 2012 Nov-Dec;22(6):607-14.

Epidemiologia

La valutazione epidemiologica e la sorveglianza post-marketing dei dispositivi medici ortopedici si realizza mediante il Registro dell'Implantologia Protesica Ortopedica (RIPO) ed il Registro degli espunti (REPO).

Il Registro Implantologia Protesica Ortopedica (R.I.P.O.) iniziato negli Istituti Ortopedici Rizzoli nel 1990, coinvolge tutte le 60 Unità di Chirurgia Ortopedica presenti sul territorio regionale dell'Emilia Romagna (4 milioni di abitanti ca.) che lo aggiornano costantemente dal Gennaio del 2000.

Al 31 Dicembre del 2018 il Registro ha raccolto dati per circa:

- 125.000 protesi totali d'anca (di cui 18.000 revisioni e 45.000 protesi parziali);
- circa 100.000 artroprotesi di ginocchio (di cui 8.000 revisioni);
- circa 6.000 protesi di spalla.

La copertura del Registro supera il 95% degli interventi effettuati in Regione, garantendo in tal modo l'affidabilità delle analisi condotte sul database.

Le variabili registrate sono il lato di intervento, la causa di impianto o di revisione, la via di accesso chirurgica, le complicazioni in corso di ricovero, il produttore, il codice prodotto il lotto di produzione di ogni singola componente della protesi impiantata. L'end-point è rappresentato dalla revisione anche di una singola componente.

In tal modo vengono monitorati più di 100 diverse tipologie di protesi d'anca e 80 di ginocchio in commercio per valutare la riuscita dell'intervento.

Il Registro collabora con i clinici ortopedici e con gli Enti di governo regionale nella impostazione di studi osservazionali, nella valutazione di protesi articolari o tecniche innovative. È inoltre in grado di identificare in tempo reale i pazienti cui fosse stata impiantata una protesi articolare che, in base a richiami effettuati dal Ministero della Salute o dalle ditte produttrici, dovesse essere considerata a rischio di fallimento precoce. In tale evenienza i chirurghi ortopedici possono essere messi in condizione di attivare prontamente tutte le misure necessarie per la tutela della salute del paziente.

Il Registro è finanziato dall'Assessorato Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna.

Il REPO raccoglie, classifica ed analizza i dispositivi medici espianati presso l'Istituto Rizzoli al fine di permettere studi per la sorveglianza post-marketing dei dispositivi stessi. Nel corso di 18 anni di attività sono stati raccolti oltre 4000 dispositivi, in larga maggioranza protesi d'anca e di ginocchio. I dispositivi coinvolti in segnalazioni di incidenti al Ministero della Salute, vengono conservati e resi disponibili alle autorità, al fabbricante e al paziente secondo procedure aziendali.

Pubblicazioni salienti del gruppo di Epidemiologia

- Bordini B, Stea S, Castagnini F, Busanelli L, Giardina F, Toni A. The influence of bearing surfaces on periprosthetic hip infections: analysis of thirty nine thousand, two hundred and six cementless total hip arthroplasties. *Int Orthop.* 2019 Jan;43(1):103-109. doi: 10.1007/s00264-018-4097-2. Epub 2018 Aug 11. PubMed PMID: 30099642.
- Giardina F, Castagnini F, Stea S, Bordini B, Montalti M, Toni A. Short Stems Versus Conventional Stems in Cementless Total Hip Arthroplasty: A Long-Term Registry Study. *J Arthroplasty.* 2018 Jan 11. pii: S0883-5403(18)30013-5. doi:10.1016/j.arth.2018.01.005. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29395723.
- Porcellini G, Combi A, Merolla G, Bordini B, Stea S, Zanoli G, Paladini P. The experience of the RIPO, a shoulder prosthesis registry with 6-year follow-up. *Musculoskelet Surg.* 2017 Dec 4. doi: 10.1007/s12306-017-0529-1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29204822.
- Boyer B, Bordini B, Caputo D, Neri T, Stea S, Toni A. Is Cross-Linked Polyethylene an Improvement Over Conventional Ultra-High Molecular Weight Polyethylene in Total Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2018 Mar;33(3):908-914. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.005. Epub 2017 Oct 10. PubMed PMID: 29089224.
- Castagnini F, Sudanese A, Bordini B, Tassinari E, Stea S, Toni A. Total Knee Replacement in Young Patients: Survival and Causes of Revision in a Registry Population. *J Arthroplasty.* 2017 Nov;32(11):3368-3372. doi: 10.1016/j.arth.2017.05.052. Epub 2017 Jun 8. PubMed PMID: 28655567.

Medicina in silico

L'unità di Medicina *in silico* sviluppa metodi ed applicazioni innovative delle tecnologie di modellazione e simulazione computerizzata alla risoluzione di problemi clinici relativi alle malattie neuromuscoloscheletriche. Il termine "in silico" deriva dai i metodi di ricerca biomedica: la ricerca su esseri viventi (sperimentazione animale o sperimentazione clinica) si indica con il termine *in vivo*; per quella su

organi o tessuti da cadavere si usa il termine *ex vivo*; per quella fatta su cellule o tessuti in provetta si usa il termine *in vitro*. Per analogia la ricerca fatta con simulazioni computerizzate si indica come *in silico* con riferimento al silicio che forma i microprocessori.

Esistono due tipi di medicina in silico: Paziente In Silico e Trials In Silico. I Paziente In Silico sono modelli computerizzati di singoli pazienti sono costruiti a partire da dati di quel paziente ottenuti mediante osservazione clinica, diagnostica per immagini, strumentazione biomedica, esami di laboratorio o metodi di sequencing molecolare. Il modello risultante è in grado di predire una quantità che è difficile o impossibile da misurare direttamente, ma che quando disponibile può supportare la decisione medica su quel paziente, che sia essa di diagnosi, prognosi, o trattamento.

I Trials in Silico sono collezioni di modelli, ciascuno che descrive un paziente (fisico o virtuale). Questi modelli predicono la progressione della malattia, e come questa progressione viene cambiata dal trattamento con un nuovo farmaco o nuovo dispositivo medico, al fine di predire la sicurezza e/o l'efficacia di questo nuovo trattamento, prima che sia commercializzato. Le tecnologie di Trials In Silico sono utilizzate principalmente nella fase di sviluppo e progettazione dei prodotti medici, e nel loro processo regolatorio.

Lavoriamo in stretta collaborazione con divisioni cliniche presso L'Istituto Ortopedico Rizzoli e presso altri ospedali di ricerca Europei per la validazione clinica dei nostri modelli, e con le altre unità del Laboratorio di Tecnologia Medica per lo sviluppo di esperimenti finalizzati alla validazione pre-clinica dei modelli.

Sono attualmente attive tre linee di ricerca:

1) Verifica, Validazione, e Quantificazione dell'Incertezza di Tecnologie In Silico

Questa è una linea di ricerca metodologica e traslazionale dove esploriamo gli approcci più efficaci per stabilire la credibilità dei modelli In Silico, e perseguiamo la qualifica regolatoria di questi metodi.

2) Predizione della resistenza biomeccanica delle ossa a partire da dati TAC

Questa tecnologia può essere impiegata per determinare il rischio di frattura ossea in pazienti affetti da osteoporosi, in presenza di ricostruzioni massive, o quando sono presenti lesioni tumorali osteolitiche. Inoltre, è possibile costruire corti virtuali su cui valutare l'efficacia di nuove terapie contro l'osteoporosi. La stessa tecnologia può essere adattata per analizzare in maniera non invasiva la resistenza delle ossa lunghe di un topo a partire da dati microTAC in vivo, sempre per valutare longitudinalmente l'effetto di nuovi trattamenti ma in fase preclinica.

3) Diagnosi differenziale della perdita di forza muscolare

Questo protocollo sperimentale e modellistico consente di raccogliere dati sul singolo paziente usando RMN, dinamometria e elettromiografia fondendo questi dati in un modello personalizzato della dinamica muscoloscheletrica che consenta di identificare se la perdita di forza registrata è causata da sarcopenia, insufficiente innervazione, o alternazione del controllo neuromotorio.

Pubblicazioni salienti del gruppo di Medicina in silico

- Montefiori E, Modenese L, Di Marco R, Magni-Manzoni S, Malattia C, Petrarca M, Ronchetti A, de Horatio LT, van Dijkhuizen P, Wang A, Wesarg S, Viceconti M, Mazzà C; MD-PAEDIGREE Consortium. Linking Joint Impairment and Gait Biomechanics in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Biomed Eng.* 2019 May 20. doi: 10.1007/s10439-019-02287-0. [Epub ahead of print]
- Viceconti M, Ascani D, Mazzà C. Pre-operative prediction of soft tissue balancing in knee arthroplasty part 1: Effect of surgical parameters during level walking. *J Orthop Res.* 2019 Mar 24. doi: 10.1002/jor.24289. [Epub ahead of print]
- Montefiori E, Modenese L, Di Marco R, Magni-Manzoni S, Malattia C, Petrarca M, Ronchetti A, de Horatio LT, van Dijkhuizen P, Wang A, Wesarg S, Viceconti M, Mazzà C; MD-PAEDIGREE Consortium. An image-based kinematic model of the tibiotalar and subtalar joints and its application to gait analysis in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Biomech.* 2019 Mar 6;85:27-36. doi: 10.1016/j.jbiomech.2018.12.041. Epub 2019 Jan 9.
- Bhattacharya P, Altai Z, Qasim M, Viceconti M. A multiscale model to predict current absolute risk of femoral fracture in a postmenopausal population. *Biomech Model Mechanobiol.* 2019 Apr;18(2):301-318. doi:

La Ricerca industriale del Laboratorio

Il Laboratorio di Tecnologia Medica può fornire servizi di ricerca e sviluppo alle industrie biomedicali nei settori della biomeccanica computazionale, della biomeccanica sperimentale e della sorveglianza post-marketing, con particolare attenzione ai biomateriali e ai dispositivi ortopedici.

L'unità di Biomeccanica Computazionale può effettuare simulazioni per l'ottimizzazione degli impianti protesici, anticipando e indirizzando la realizzazione dei prototipi. Simulazioni numeriche di maggiore complessità possono essere effettuate per studiare l'interfaccia osso-protesi, ove richiesto per le specifiche caratteristiche del prototipo protesico.

Le unità di ricerca sperimentale (Biomeccanica sperimentale, Fisica medica e Tribologia) possono effettuare test pre-clinici per la valutazione delle prestazioni meccaniche e di usura dei biomateriali e/o dei dispositivi protesici, seguendo standard internazionali (ISO, ASTM) quando disponibili, oppure applicando protocolli interni. I test sperimentali sono effettuati per:

1. investigare le caratteristiche fisiche dei materiali;
2. determinare le prestazioni meccaniche dei materiali;
3. verificare la rispondenza ai requisiti meccanici dei dispositivi impiantabili;
4. studiare il comportamento tribologico delle articolazioni;
5. valutare le specifiche performance delle diverse soluzioni prototipali.

In quel che segue viene presentato un elenco, non esaustivo, dei test eseguiti presso il laboratorio:

- Prove per la validazione preclinica di protesi d'anca.
- Usura delle protesi totale d'anca (Standard: ISO 14242).
- Prove per la validazione preclinica di protesi di ginocchio.
- Usura delle protesi totale di ginocchio (Standard: ISO 14243).
- Prove per la caratterizzazione meccanica di mezzi di osteosintesi.
- Microtomografia a raggi x (microCT) per la caratterizzazione del tessuto osseo e dei biomateriali (protocolli interni).
- L'unità di ricerca che coordina il Registro dell'Implantologia Protesica Ortopedica (RIPO) può fornire servizi di sorveglianza post-marketing sulle prestazioni cliniche di dispositivi impiantati nella regione Emilia-Romagna. Nel caso di fallimenti protesici che comportino il reimpianto presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli, l'unità di ricerca Biologica può raccogliere campioni biologici per studiare l'interfaccia tessuto-protesi ed il danneggiamento avvenuto nel corso dell'impianto. Queste indagini possono infatti fornire importanti informazioni sui processi in-vivo che concorrono al fallimento protesico.

Le Apparecchiature e strumentazioni del Laboratorio

1. Macchina di prova uniassiale Mod. 8502, Instron, con capacità di carico di 100 kN con scheda di acquisizione a 12 canali a 5kHz.
2. Macchina di prova uniassiale Mod. MiniBionix 858, MTS, con una capacità di carico di 15 kN con scheda di acquisizione a 16 canali a 5kHz.
3. Macchina di prova uniassiale Mod. FPF 20kN, Italsigma, capacità di carico di 20 kN con scheda di acquisizione a 4 canali.
4. Macchina di prova biassiale Mod. MiniBionix 858, MTS, con una capacità di carico di 15 kN e 100 Nm con scheda di acquisizione a 16 canali a 5kHz.
5. Macchina di prova uniassiale Mod. FPF 5kN, Italsigma, capacità di carico di 5 kN.

6. Macchina di prova elettrica uniassiale Mod. V1000, Vitrodyne, capacità di carico 100 N.
7. Macchina di prova elettrica quadriassiale Mod. Mach-1 v500csst, Biomomentum equipaggiata con cella di carico multiassiale con una capacità di carico di 50 N e 0.5 Nm.
8. Simulatore di usura per protesi d'anca IOR-Shynthe a 12 stazioni per prove di usura secondo gli standard internazionali vigenti.
9. Simulatore di usura per protesi di ginocchio Shore Western per prove di usura secondo gli standard internazionali vigenti. Grazie alla sua flessibilità può essere usato per provare altre articolazioni protesiche.
10. Micro CT Mod Skyscan 1072 - 100 kV(Belgium) per analisi microCT e ricostruzione 3D di tessuti ossei e biomateriali
11. Stazione per profilometria e misure di rugosità Hommel Tester T8000.
12. Sistema di correlazione di immagini digitali Aramis 5M GOM.
13. Bilance di precisione (fino a 200 g con precisione ± 0.01 mg).
14. Proiettore di profili.
15. Microscopi ottici.
16. N.3 data-logger idonei per acquisire i segnali di diversi trasduttori (termocoppie, estensimetri, trasduttori generici con uscita $\pm 10V$).

Completano la dotazione trasduttori di carico, spostamento, deformazione, temperatura che possono essere usati per allestire catene di misura specifiche per ogni esigenza.

Altre apparecchiature/strumentazioni accessibili

La collaborazione con gli altri Laboratori e Divisioni dell'Istituto Ortopedico Rizzoli o con altre Università/Istituti Italiani, ci permette di avere accesso ad altre risorse nel caso in cui venga richiesta un'ulteriore caratterizzazione dei campioni. Ad esempio:

- Radiologia convenzionale e ad alta risoluzione (mammografia).
- Computed Tomography (CT) e Dual-Energy CT (DECT)
- Magnetic Resonance Imaging (MRI) a 1.5T e 3T
- Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA).
- Analisi microscopica mediante microscopio a scansione elettronica completo di sistema di microanalisi (in condivisione con CNR c/o IOR).
- Microtomografia a raggi x (microCT) per piccoli animali
- Coordinate Measuring Machine.
- Spettroscopia Raman.