

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

—

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

—

TESI DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

METODO INNOVATIVO DI MISURA DELL'OSTEOINTEGRAZIONE DI ARTROPROTESI

RELATORE: ANDREA BAGNO

CORRELATORE: MASSIMO AUDRITO

LAUREANDA: GLORIA PASQUALETTO

ANNO ACCADEMICO 2009-2010

Indice

Sommario	IX
Introduzione	XI
1 L'osteointegrazione	1
1.1 Definizioni	1
1.2 Il processo di rimodellamento osseo	2
1.2.1 Cos'è?	2
1.2.2 Cellule coinvolte	2
1.2.3 Funzionamento	3
1.3 Innesto e neogenesi ossea	6
1.4 Meccanismo osteointegrazione nel titanio	9
1.5 Fattori che influenzano l'osteointegrazione	11
1.5.1 Disegno dell'impianto	11
1.5.2 Caratteristiche della superficie dell'impianto	11
1.5.3 Tecnica chirurgica	12
1.5.4 Condizioni di carico	13
1.5.5 Qualità dell'osso del sito ricevente	13
1.5.6 Biocompatibilità	13
2 Metodi di misura dell'osteointegrazione	15
2.1 Metodi usati dopo la sintomatologia del paziente	15
2.1.1 TAC	15
2.1.2 Analisi radiografica	15
2.1.3 Scintigrafia	16
2.1.4 Artrografia	16
2.1.5 Metodi a confronto	18
2.2 Metodi antecedenti la sintomatologia del paziente	20
2.2.1 Determinazione della mobilizzazione della protesi d'anca attraverso vibrazioni indotte meccanicamente (in fase di studio)	20

2.2.2	Determinazione della mobilizzazione della protesi d'anca attraverso la misura della temperatura e dello sforzo dell'articolazione (in fase di studio)	23
2.2.3	Determinazione della mobilizzazione della protesi d'anca attraverso la misura dell'impedenza tra protesi e osso (in fase di studio)	24
2.3	Metodi ad ora applicati in campo dentale	29
2.3.1	Analisi della resistenza al taglio - Cutting Resistance Analysis (CRA)	29
2.3.2	Analisi della coppia inversa - Reverse Torque Test (RTT)	29
2.3.3	Analisi modale	30
2.3.4	Periotest	31
2.3.5	Analizzatore della mobilità dentale - Dental Mobility Checker (DMC)	31
2.3.6	Rfa	32
3	La telemetria	33
3.1	Cos'è la telemetria	33
3.2	Applicazioni in campo medico	33
3.2.1	Telemonitoraggio	33
3.2.2	Telecardiologia	34
3.2.3	Telegestione o Telemenagement	34
3.2.4	Telepatologia	35
3.2.5	Teleradiologia	35
3.2.6	Teledermatologia	36
3.2.7	Teleriabilitazione	36
3.2.8	Dispositivi impiantabili	36
3.3	Onde elettromagnetiche attraverso il corpo	37
3.4	RFID	41
4	Progetto STRAP	43
4.1	Misure tramite analisi vibrazionale	43
4.1.1	Prove in vitro	43

4.2	Misure tramite impedenza elettrica	50
4.2.1	Prove in vitro	50
4.2.2	Prove in vivo (studio pilota)	54
4.3	Conclusioni	61
4.4	Sviluppi futuri	62
A		63
B		69
Bibliografia		71

Sommario

A causa dell'allungamento dell'aspettativa di vita, aumenta di anno in anno, in Italia, come in tutto il mondo, il numero di interventi di artroprotesi. Sono già molte le tecniche e gli accorgimenti in uso al fine di conseguire il più alto numero possibile di interventi con esito positivo, ma rimane tuttora una piccola percentuale di rischio di fallimento. Proprio questa considerazione ha spinto l'azienda Lima Lto in collaborazione col Politecnico di Milano a studiare un metodo innovativo che valuti lo stato del processo di osteointegrazione e quindi fornisca una diagnosi tempestiva di un'eventuale mobilizzazione. Esso si basa sull'analisi dell'impedenza che si crea tra osso e protesi poiché la sua variazione è strettamente legata al processo osteointegrativo.

Introduzione

A causa dell'invecchiamento della popolazione e del conseguente allungarsi dell'aspettativa di vita, cresce molto velocemente il numero di interventi di artroprotesi. Ad esempio in Europa ogni anno si fanno 230000 nuovi impianti al ginocchio e 700000 all'anca. Solo in Italia, tra anca, ginocchio e spalla il numero di nuovi impianti è 180000 per un totale di oltre un milione di italiani con un'articolazione sostituita. Il 60% degli interventi è all'anca e questo numero è destinato ad aumentare del 5% ogni anno [1,2].

Le tecniche si stanno sempre più affinando ma rimane il rischio, più o meno elevato a seconda delle tipologie e delle articolazioni a cui sono applicate le protesi, che l'intervento non vada a buon fine e che la protesi si mobilizzi a seguito di una mancata, o scorretta, osteointegrazione.

Sono molteplici i motivi che possono portare a questo risultato. In primo luogo esistono cause meccaniche, come l'errata distribuzione degli stress dovuta allo scorretto posizionamento di alcune componenti della protesi [3]. Un altro problema sono le infezioni che si possono manifestare nei giorni successivi all'impianto o anche dopo diversi anni. Esse portano ad una mancata osteointegrazione con conseguente grave processo infiammatorio. Un'altra causa può semplicemente essere un'inappropriata selezione del paziente. In ogni caso il portatore di una protesi d'anca mobilizzata lamenta una forte sintomatologia dolorosa che ne limita i movimenti.

Le indagini che vengono attualmente condotte nella pratica clinica per la diagnosi e la valutazione della mobilizzazione vengono per lo più svolte dopo la manifestazione sintomatologica del paziente, cioè in una fase in cui la situazione è ormai compromessa: l'unica soluzione al problema, infatti, risulta attualmente la revisione della protesi. È proprio questo il motivo che ha spinto l'azienda Lima Lto, avvalendosi della collaborazione del politecnico di Milano, a studiare una metodologia in grado di fornire informazioni di carattere preventivo sullo stato dell'impianto, per una diagnosi tempestiva della mobilizzazione. Quest'ultima sarà valutata attraverso due strategie: l'analisi meccanica di tipo vibrazionale e l'analisi dell'impedenza elettrica all'interfaccia osso-protesi; entrambe si propongono di usare la telemetria per la trasmissione dei dati

dall'interno all'esterno del corpo.

Per il progetto, nel cui ambito si è svolto il tirocinio oggetto della presente tesi, si è scelto di considerare la protesi d'anca in quanto presenta una geometria idonea all'alloggiamento dei dispositivi telemetrici; le stesse metodologie, una volta verificata l'efficacia, potrebbero poi essere utilizzate anche nelle altre artroprotesi.

La tesi, prima di descrivere e analizzare i risultati del progetto, espone alcuni argomenti di carattere preliminare.

Nel primo capitolo viene descritto il processo di osteointegrazione, che è alla base del corretto ancoraggio di una protesi.

Nel secondo capitolo viene esposto lo stato dell'arte dei metodi, già in uso o in fase di studio, per valutare la mobilizzazione di una protesi. Si è deciso di esaminare sia quelli che si utilizzano a seguito della sintomatologia dolorosa del paziente, sia quelli che, invece, servono a rilevare una mancata osteointegrazione precedentemente al dolore.

Visto che obiettivo del progetto è anche quello di trasferire dati in telemetria, il terzo capitolo spiega di che cosa si tratti e quali siano le sue applicazioni nell'ambito medico.

Infine, il quarto capitolo affronta in maniera esaustiva il progetto, riportando obiettivi, metodologie e risultati.

Capitolo 1

L'osteointegrazione

Il termine *osteointegrazione* è stato coniato alla fine degli anni '60 da Per-Ingvar Brånemark [4], professore svedese di biotecnologia applicata. Egli infatti usò un piccolo contenitore di titanio da impiantare nell'osso di un coniglio per studiare il flusso del sangue che passa attraverso il tessuto osseo. Alla fine dell'esperimento egli notò che il contenitore non si poteva più rimuovere e quindi si era *integrato* all'osso.

1.1 Definizioni

Nel corso del tempo, dai diversi studiosi che hanno preso in considerazione questo processo, sono state elaborate diverse definizioni di *osteointegrazione*, quali:

- secondo Albrektsson e Zarb: "Processo grazie al quale si ottiene un diretto contatto a livello microscopico, tra l'impianto, di materiale alloplastico e biocompatibile, e il tessuto osseo che è in continuo mutamento. Tale fissazione rigida, che è clinicamente asintomatica, viene mantenuta anche sotto carico" [5-7].

- secondo Dorland: "Diretto ancoraggio di un impianto attraverso la formazione di tessuto osseo attorno all'impianto stesso senza la crescita di tessuto fibroso nella superficie di contatto tra osso e impianto" [8].

- secondo Brånemark: "Si definisce osteointegrazione una connessione diretta, strutturale e funzionale tra un osso vitale e la superficie di un impianto sottoposto a carico... Il requisito fondamentale per stabilire una integrazione tissutale reale e durevole da parte di un materiale non biologico si basa sulla comprensione dettagliata della risposta dei tessuti duri e molli del sito ricevente, della preparazione chirurgica e della installazione della protesi" [9].

1.2 Il processo di rimodellamento osseo

A seguito di ogni lesione e carico del tessuto osseo, avviene il rimodellamento.

Anche l'impianto di protesi articolari provoca un trauma al tessuto e quindi anch'esso ne induce il rimodellamento; quest'ultimo è parte integrante del processo di osteointegrazione ed è per questo importante capire cos'è e come avviene.

1.2.1 Cos'è?

È un processo che avviene durante tutto il corso della vita e diviene dominante quando il tessuto osseo raggiunge il picco di massimo sviluppo. Benché non venga cambiata la forma dell'osso, per molte altre ragioni il rimodellamento è vitale per la salute del tessuto. In primo luogo ripara i danni allo scheletro, come piccole crepe o deformità causate da ripetuti sforzi. Esso previene anche l'accumulo di troppo tessuto osseo vecchio che può perdere resistenza e divenire fragile. Il rimodellamento è anche importante perché sovrintende la funzione dello scheletro di fungere da deposito di calcio e fosforo; infatti, quando a causa di una dieta sbagliata o durante la gravidanza o l'allattamento l'organismo presenta un deficit di questi due elementi, attraverso il riassorbimento che distrugge il tessuto osseo, essi vengono rilasciati e immessi in circolo. Quando invece c'è un'ampia presenza di calcio e fosforo, la fase di formazione attira i minerali e rifornisce il deposito [10].

1.2.2 Cellule coinvolte

Osteoclasti (Figura 1.1): sono cellule molto grandi, polinucleate e ricche di lisosomi che originano da un precursore della serie granulo-monocitaria localizzato nel midollo emopoietico. Essi agiscono sulla superficie dell'osso trabecolare ed erodono la parte mineralizzata e la matrice [11].

Osteoblasti (Figura 1.2): sono cellule mononucleate che originano da cellule osteoprogenitrici, dette preosteoblasti. Sono localizzati sulla superficie dell'osso e la loro funzione è quella di produrre la matrice organica del tessuto osseo stesso; in questo

modo riparano la superficie e riempiono le cavità con nuovo tessuto osseo che poi calcificherà [12].

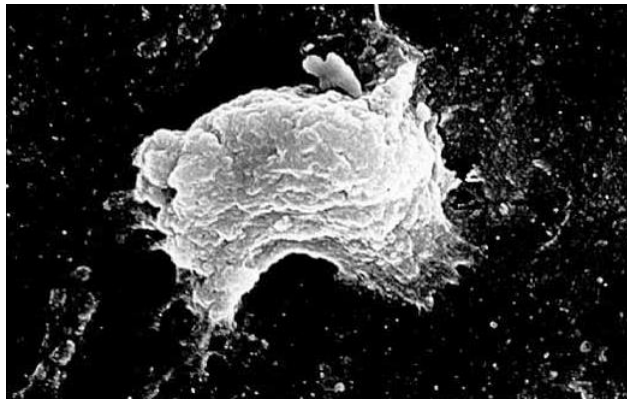


Figura 1.1: immagine al microscopio elettronico di un osteoclasto.

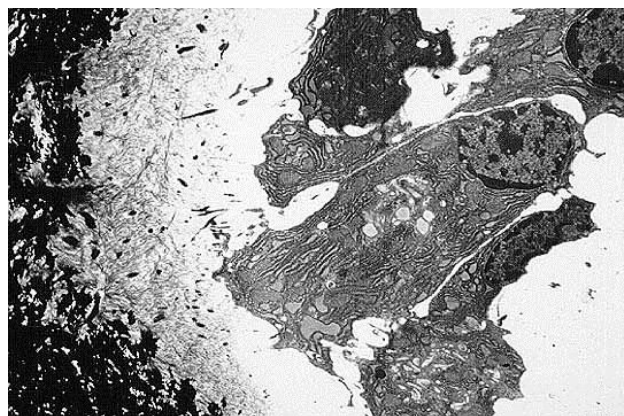


Figura 1.2: immagine al microscopio elettronico di un osteoblasto.

1.2.3 Funzionamento

Il processo di rimodellamento è basato sull'azione coordinata degli osteoclasti e degli osteoblasti; inizia sulla superficie inerte del tessuto osseo con la comparsa degli osteoclasti. Essi attaccano la matrice del tessuto e formano un bordo increspato che chiude ermeticamente l'interfaccia osteoclasto-osso (zona sigillata). L'osteoclasto identifica quindi un microambiente isolato che successivamente acidifica in modo tale da dissolvere la matrice, organica e inorganica, dell'osso.

Subito dopo sopraggiungono nella medesima superficie gli osteoblasti: alcuni depositano tessuto osteoide e lo mineralizzano, creando così nuovo tessuto osseo, mentre altri continuano a sintetizzare tessuto osseo e dopo essersi fermati si trasformano in osteociti, cellule inerti di guarnizione. Quest'ultimi creano un network capace di mecano-trasduzione che, a seguito di stress meccanici, ridarà l'avvio al processo di rimodellamento, promuovendo trasformazione degli osteociti in osteoblasti. Sembra che gli osteoclasti e gli osteoblasti collaborino strettamente nel processo di rimodellamento in quella che si chiama *unità multicellulare di base*: BMU (Figura 1.3). Questo indica che esiste un meccanismo di coppia tra formazione e riassorbimento; la natura di questo meccanismo, però, non è del tutto nota.

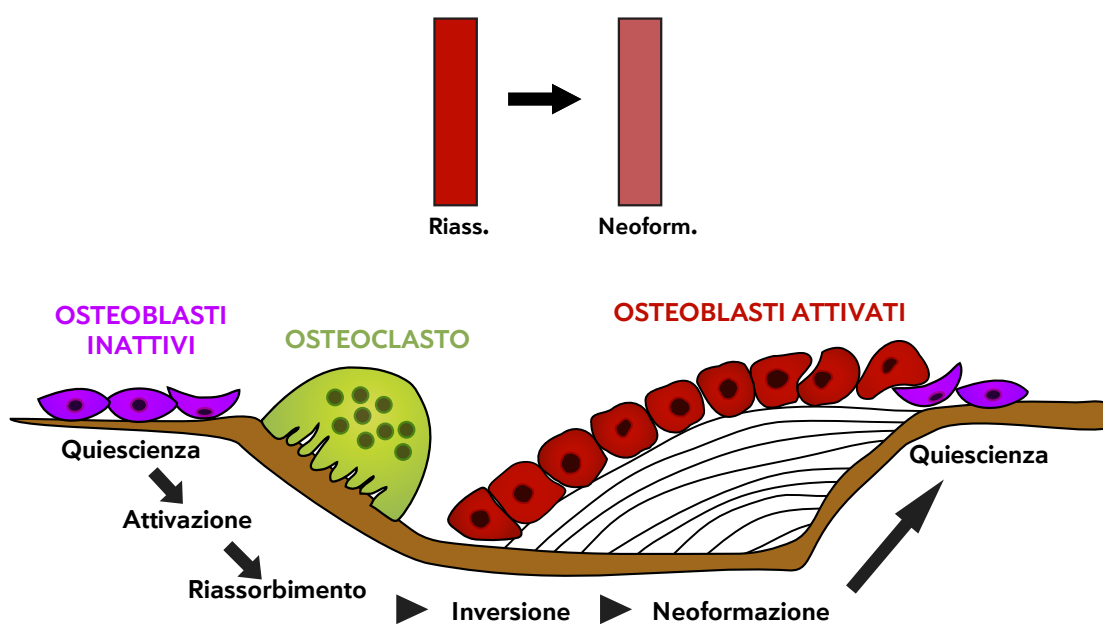


Figura 1.3: BMU, "Unità multicellulare di base", in cui osteoblasti e osteoclasti collaborano strettamente nel processo del rimodellamento.

L'organizzazione della BMU nell'osso corticale è differente da quella nell'osso trabecolare, ma questa differenza è più morfologica che biologica. Nell'osso corticale la BMU forma un canale cilindrico di circa 2000 μm di lunghezza e 150-200 μm di larghezza. Esso scava attraverso l'osso ad una velocità di 20-40 $\mu\text{m}/\text{giorno}$. Sul bordo, circa 10 osteoclasti scavano un tunnel circolare nella direzione di carico dominante. Essi sono seguiti da svariate migliaia di osteoblasti che riempiono il tunnel pro-

ducendo tessuto osteoide. In questo modo una percentuale tra il 2% e il 5% dell'osso corticale è rimodellato ogni anno. Nell'osso trabecolare, invece, il processo di rimodellamento interessa maggiormente la superficie. A causa del fatto che è maggiore la superficie in rapporto al volume rispetto al caso dell'osso corticale, il rimodellamento è quasi 10 volte più veloce. Gli osteoclasti arrivano per primi nel processo. Essi viaggiano attraverso la superficie trabecolare con una velocità di circa $25 \mu\text{m}/\text{giorno}$, scavando, più che un tunnel, una trincea, con una profondità di $40\text{-}60 \mu\text{m}$. Come anche nell'osso corticale, essi sono seguiti dagli osteoblasti che formano il tessuto osseo. I siti attivi di rimodellamento coprono un'area che può avere diverse grandezze: le più piccole sono di $50 \times 20 \mu\text{m}$ fino ad arrivare a $1000 \times 1000 \mu\text{m}$ [13,14].

Alla base di questo processo ci sono meccanismi chimici e biochimici che regolano l'attività delle cellule coinvolte. Essi prendono vita dai cambiamenti di tensione che si hanno nel tessuto osseo [15].

Gli osteociti, rilevando uno stato di sollecitazione, si trasformano in osteoblasti che producono fattori solubili, come il fattore della crescita (IGF) o le proteine morfogenetiche ossee (BMPs), che stimolano l'attività di osteogenesi. Per contrastare le BMPs viene prodotto un antagonista che inibisce l'attività degli osteoblasti.

Se l'intensità della sollecitazione supera un valore di soglia, gli osteoblasti producono le proteine della matrice ossea (si ha quindi formazione del tessuto osseo). Se invece gli osteoblasti non ricevono forti sollecitazioni meccaniche inducono gli osteoclasti a produrre RANKL, che è una molecola legante della superficie cellulare che ne stimola la produzione (si ha quindi riassorbimento del tessuto osseo).

1.3 Innesto e neogenesi ossea

Per capire come un innesto possa attecchire correttamente ad un sito ricevente, è necessario comprendere quali siano le principali potenzialità che esso può avere nella neogenesi ossea. In base alle diverse risposte tessutali indotte, si possono distinguere tre differenti tipi di proprietà biologiche dei biomateriali da innesto osseo:

1. *osteogenesi*
2. *osteoiduzione*
3. *osteoconduzione*

L'*osteogenesi* è la capacità di neogenesi ossea dell'innesto. Essa ha luogo quando viene promossa la formazione e la crescita di nuovo tessuto, da parte di osteoblasti e loro precursori presenti nel sito di rigenerazione.

L'*osteoiduzione* è la capacità di un tessuto di indurre la produzione di osteoblasti, determinando così la neogenesi ossea a livello sia dell'innesto che del sito ricevente.

L'*osteoconduzione* è la capacità dell'innesto di creare un supporto strutturale alla neoformazione ossea. Essa ha luogo quando un materiale da innesto forma un reticolo tridimensionale, che serve come impalcatura per guidare la crescita degli osteoblasti e dei loro precursori dalle pareti del difetto. Si tratta di un processo che implica anche crescita vascolare e invasione dell'innesto da parte di cellule progenitrici provenienti dal tessuto ricevente, dapprima in periferia e poi con penetrazione all'interno dell'innesto.

Di seguito verranno esaminati gli eventi immediatamente successivi ad un innesto nel loro ordine cronologico (Figura 1.4).

La superficie dell'impianto, originariamente pulita, non appena viene a contatto con l'ambiente esterno, viene inevitabilmente contaminata a meno che non vengano prese speciali precauzioni. Possibili contaminanti sono gli idrocarburi, i solfuri organici e inorganici e i composti di azoto. Ogni contaminazione può essere ridotta o eliminata attraverso diversi stadi di pulizia e passivazione, che consiste nella formazione di ossido (TiO_2) sulla superficie del titanio, che, essendo un ceramico, è inerte. Il primo incontro dell'impianto nel mondo biologico è con le molecole d'acqua.

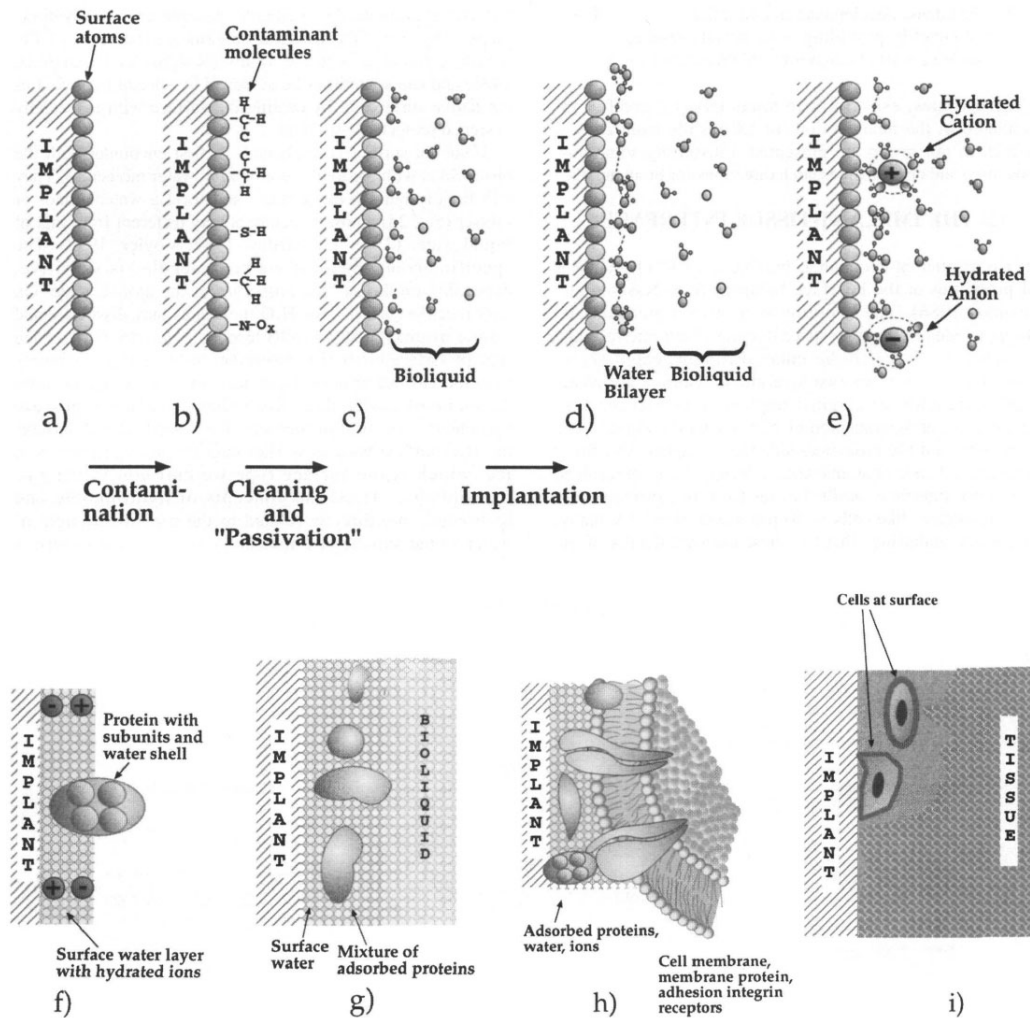


Figura 1.4: illustrazione schematica degli eventi sulla superficie dell'impianto che avvengono dalla sua fabbricazione all'inserimento nei tessuti biologici e la successiva incorporazione nei tessuti circostanti. a) Superficie originariamente pulita in cui si vede lo strato atomico esterno. b) La stessa superficie dopo l'esposizione all'ambiente che contamina la superficie con composti organici e inorganici. c) Rimozione dello strato di contaminazione e passivazione della superficie dell'impianto con la saturazione di tutti i legami liberi dello strato atomico esterno. d) Subito dopo l'impianto molecole d'acqua si legano alla sua superficie; in questo caso un doppio strato di molecole d'acqua intatte formano una superficie idrofila. e) Ioni idratati, come Cl^- , Na^+ e Ca^{++} vengono incorporati nello strato d'acqua. f) Le proteine del sangue trovano la loro strada attraverso la superficie e vengono adsorbite. g) Eventualmente altre proteine del sangue e proteine specifiche del tessuto giungono alla superficie e si ottiene una mescolanza di tipi di proteine che possono anche avere diversi stati conformazionali. h) In questo momento arrivano sulla superficie le cellule. Il tipo e la conformazione delle proteine sulla superficie determina fortemente la qualità dei legami che si creeranno. i) L'attività dalle cellule all'interfaccia contribuisce alla determinazione del tipo di tessuto che crescerà sulla superficie dell'impianto e se verrà rigettato o meno.

Esse si legano rapidamente alla superficie e formano una struttura a singolo o doppio strato, che è molto differente da quella dell'acqua liquida.

La specifica disposizione delle molecole d'acqua dipende dalle proprietà della superficie dell'impianto a livello atomico. In superfici molto reattive le molecole di H₂O si possono dissociare formando una superficie idrossilata. Un secondo tipo di superfici formano un legame molto forte con le molecole di H₂O. In entrambi i casi sono idrofiliche.

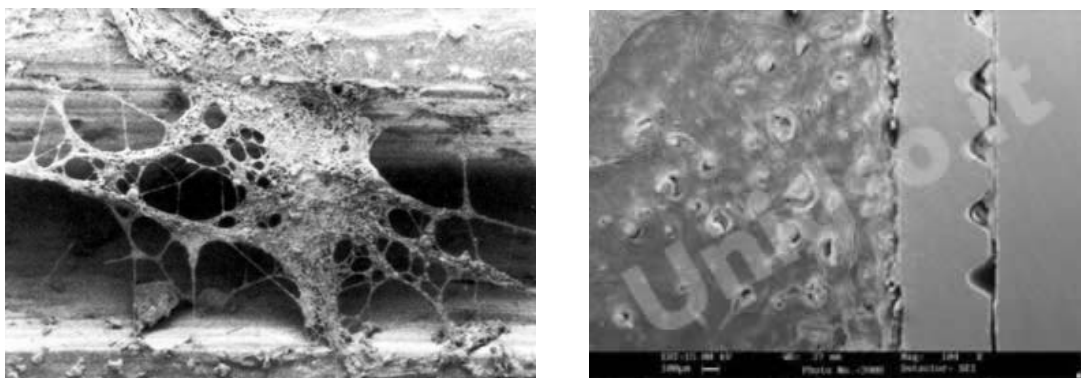
Quando si è formato il rivestimento d'acqua, ioni naturali, come Cl⁻ e Na⁺, entrano nell'interfaccia e vengono incorporati nel rivestimento come ioni idratati. La specifica organizzazione di questi ioni è influenzata dalle proprietà della superficie. Dopo poco tempo, le proteine, nel fluido biologico circostante l'impianto, raggiungono la superficie e qui vengono adsorbite in una complessa serie di eventi. L'adsorbimento di proteine comporta la formazione di uno strato proteico che aderisce alla superficie del biomateriale. Poiché ci sono molti tipi di proteine nel fluido biologico, la composizione dello strato proteico risulta un misto di esse, alcune che arrivano prima e altre che arrivano dopo ma che hanno un forte legame con la superficie.

Un importante fatto da sottolineare è che differenti superfici forniscono differenti possibilità per il legame delle proteine; infatti, si ritiene che le proteine presenti sulla superficie non abbiano tutte la medesima orientazione. Inoltre, lo strato proteico che si forma non è una struttura statica, ma dinamica con variazione nel tempo dei tipi proteici, della conformazione e della composizione.

Quando lo strato di proteine viene totalmente terminato appaiono nel processo le cellule, poiché lo strato adsorbito induce una risposta cellulare specifica alla superficie dell'innesto. Esse sono unità biologiche fondamentali 100-10000 volte più grandi delle proteine ed enormemente più complesse nella struttura e nella funzione. Interagiscono con la copertura proteica mediante i prolungamenti che raggiungono la superficie, attraverso la loro membrana cellulare e, in particolare, attraverso recettori di membrana. Il meccanismo è mediato da recettori specifici delle proteine adsorbite e avviene principalmente tramite contatti focali e close contact (mediati da specifiche proteine adesive come la fibronectina). La specificità dell'interazione tra la superficie cellulare e le proteine dipende da come lo strato proteico è composto e organizzato. Il risultato di ciascuna interazione può essere l'eventuale formazione di nuovo tessuto

organizzato sull'interfaccia (elevata biocompatibilità) oppure una risposta infiammatoria cronica al materiale e quindi rigetto (scarsa biocompatibilità). Un secondo importante meccanismo tramite cui la superficie può influire sulle cellule e sulla risposta globale del tessuto avviene se la superficie rilascia ioni o molecole che possono penetrare nella membrana cellulare o attivare i recettori di membrana. Tale stimolo può essere di natura inorganica, come nel caso degli ioni Ca^{++} e PO_4^{---} o di molecole organiche più complesse come l'ormone della crescita o enzimi [16,17].

1.4 Meccanismo osteointegrazione nel titanio



(a)

(b)

Figura 1.5: (a) immagine al microscopio elettronico a scansione di cellule ossee "attaccate" ad un impianto in titanio e (b) microstruttura dell'interfaccia tra osso ed impianto in titanio.

Le basi scientifiche dell'osteointegrazione non sono state ancora del tutto chiarite, ma è chiaro [18] che c'è una stretta relazione tra il titanio che promuove l'attivazione di osteoclasti e osteoblasti e il rimodellamento osseo (Figura 1.5). Infatti la presenza del titanio puro stimolerebbe le cellule a differenziarsi in osteoblasti.

Dopo l'impianto, l'osteointegrazione necessita di almeno 90 giorni di tempo per poter affrontare nel modo corretto l'applicazione di un carico funzionale. Immediatamente dopo la preparazione chirurgica del sito ricevente e il successivo inserimento dell'impianto, la superficie del materiale viene a contatto con i componenti del sangue. Tuttavia, malgrado il vasto uso degli impianti in titanio, si conosce ben poco degli eventi che accadono sulla sua superficie col passare del tempo.

Per cercare di avere più informazioni sono stati fatti dei test [19-21] applicando degli impianti alla tibia di un coniglio e poi esaminandoli dopo 3-180 giorni usando la microscopia ottica e la microscopia elettronica a trasmissione. Si pensa che un meccanismo simile possa accadere anche a seguito di un impianto in titanio nell'osso umano.

Microscopia ottica

0-3 giorni: globuli rossi e frammenti di tessuto osseo riempiono tutta l'interfaccia. La formazione di nuovo tessuto osseo comincia dopo 3 giorni nell'endosteo, da cui l'osso trabecolare raggiunge il resto dell'impianto. Le cellule mesenchimali migrano dalle cavità midollari fino a circondare la parte dell'impianto situata al di sotto della superficie dell'endostio.

3-7 giorni: solo una piccola porzione dell'impianto è in contatto con il tessuto osseo nella zona corticale. È però evidente una vasta formazione di osso sulla superficie endostea; infatti un reticolo di osso trabecolare appena formato si attacca all'impianto in questa zona tramite gli osteoblasti che la ricoprono. Allo stesso tempo, dell'osso appena formato appare in isole solitarie lungo le filettature.

A questo punto l'osso sembra una compattazione di aggregati mineralizzati e non il risultato della mineralizzazione di tessuto osteoide: ne risulta un collare che circonda la porzione intramidollare dell'impianto.

Un'ulteriore osservazione è che dopo 7 giorni la superficie dell'impianto viene rivestita da un largo e piatto strato di cellule multinucleate che sparisce gradualmente quando l'osso appena formato raggiunge la superficie dell'impianto.

7-14 giorni: l'osso trabecolare di nuova formazione sta raggiungendo le parti distali dell'impianto. È in atto il rimodellamento dell'osso corticale, che comprende contemporaneamente riassorbimento nella parte superiore dell'osso trabecolare e creazione di tessuto osteoide nella parte inferiore. C'è anche la fusione dell'osso trabecolare cresciuto sull'endostio con le *isole* di osso appena formato. Sono anche presenti molti osteoclasti nelle lacune di Howship sul bordo dell'osso corticale che è stato tagliato per l'impianto. Nella superficie non ancora mineralizzata del tessuto c'è una rivascolarizzazione tramite formazione di nuovi vasi.

Microscopia elettronica

14-28 giorni: ci sono molte cellule multinucleate sulla superficie dell'impianto. Il citoplasma contiene molti mitocondri e vacuoli fagocitari.

28-180 giorni: il nuovo osso è cresciuto, il tessuto mineralizzato è situato vicino all'impianto ma una zona non mineralizzata o poco mineralizzata separa la parte mineralizzata dal resto dell'impianto. Le fibre di collagene non raggiungono la superficie dell'impianto ma terminano in una zona chiusa sulla superficie, che consiste in un materiale denso e amorfo. In generale il grado di mineralizzazione varia lungo l'interfaccia.

Dopo 180 giorni: anche se l'osso mineralizzato ha raggiunto l'impianto lungo la maggior parte dell'interfaccia, sono presenti stretti bordi di matrice di collagene non mineralizzata.

1.5 Fattori che influenzano l'osteointegrazione

Perché avvenga una corretta osteointegrazione sono molteplici i fattori che cooperano [22]. Vengono qui riportati i più importanti.

1.5.1 Disegno dell'impianto

Un esempio di come il disegno di un impianto possa influire nell'osteointegrazione si ha nelle viti. Studi [23] hanno dimostrato che le viti hanno un miglior contatto osso-impianto rispetto ad altre geometrie, come ad esempio cilindri irregolari o placche. Una ragione di questa scelta in favore del disegno a vite può essere collegato al tipo di tensione che viene provocata nel tessuto osseo dopo l'inserimento di un impianto filettato.

1.5.2 Caratteristiche della superficie dell'impianto

La superficie dell'impianto può essere di molta importanza per quanto riguarda la sua integrazione. Da precedenti studi [24] è emerso che una grande energia superficiale è vantaggiosa per l'integrazione dell'impianto. Un modo per ottenere questo risultato

è quello di trattare gli impianti con pulizia al plasma.

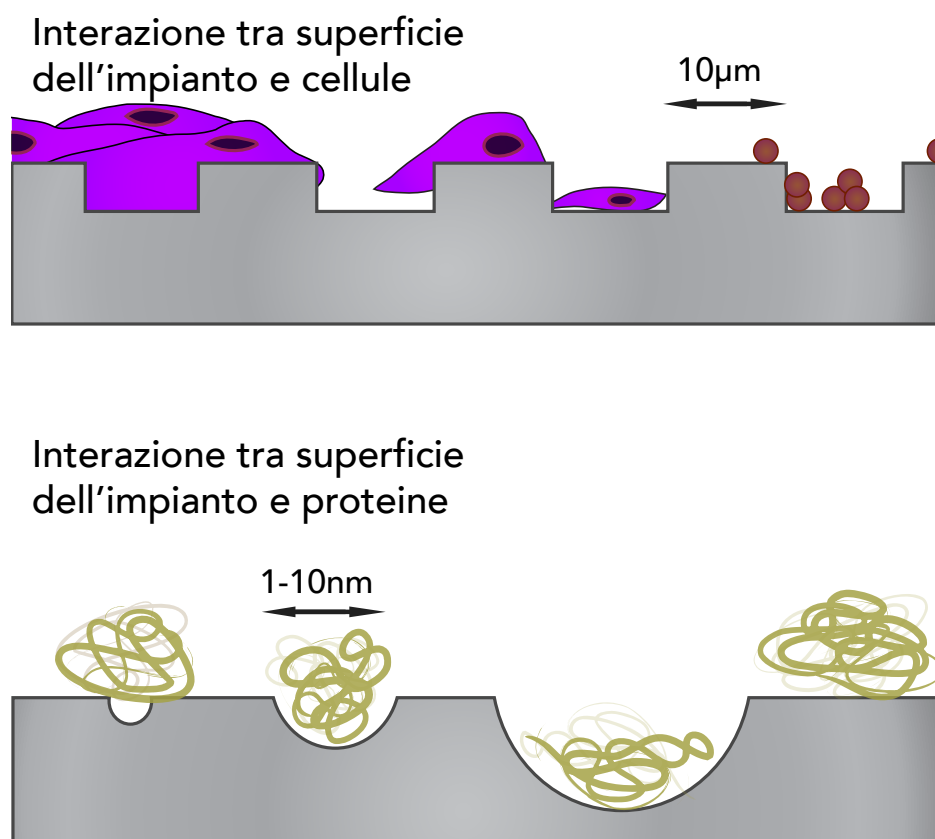


Figura 1.6: le caratteristiche topografiche sulla superficie dell'impianto possono influenzare l'interazione biologica che avviene sulla superficie dell'impianto.

La ruvidità della superficie è un altro importante parametro che presumibilmente determina una maggiore facilità di osteointegrazione. Infatti, superfici curve, con cavità, sporgenti o con dei pori, etc., che hanno dimensioni e raggi comparabili a quelli dei componenti biologici, possono indurre interazioni biologiche differenti da quelle alle superfici piatte [25] (Figura 1.6).

1.5.3 Tecnica chirurgica

Inizialmente si pensava che gli impianti dovessero essere necessariamente inseriti con un procedimento in due fasi. In questo modo c'era un periodo di tempo in cui gli

impianti avevano modo di stabilizzarsi, cosa che stimola la trasformazione del tessuto osseo e dei tessuti molli. In realtà esperimenti più recenti [26] hanno dimostrato che gli impianti ad un'unica fase stimolano lo stesso l'osteointegrazione. Un altro parametro molto importante da considerare è la tolleranza del tessuto ai traumi provocati dalla temperatura.

1.5.4 Condizioni di carico

Controllare le condizioni di carico è considerato essenziale per una corretta integrazione di un impianto. Infatti, in generale, si ha che la variazione di carico provoca il rimodellamento del tessuto osseo; se si ha un carico maggiore di una determinata soglia, allora si avrà una maggiore attività degli osteoblasti con conseguente deposizione di tessuto osseo. Invece se il carico è minore, avrà luogo il riassorbimento. Di conseguenza, a seguito di un impianto, bisogna valutare bene qual è l'intensità di carico appropriata in maniera tale da regolare il rimodellamento [27].

1.5.5 Qualità dell'osso del sito ricevente

L'interfaccia tra osso ed impianto dipende non solo dalle caratteristiche della superficie dell'impianto ma anche dalla qualità dell'osso del sito ricevente. Un impianto posizionato in osso lamellare dimostra una percentuale di contatto tra osso ed impianto fino al 90%, tale percentuale può scendere fino al 50% se l'impianto è posizionato in osso midollare [28].

1.5.6 Biocompatibilità

Circa un terzo di tutti gli impianti ortopedici sono realizzati con acciaio inossidabile, vitallio o leghe di titanio. Un fattore determinante per il successo o il fallimento dell'osteointegrazione è rappresentato dalle caratteristiche fisico-chimiche dello strato più esterno dell'impianto e dalla sua interazione con i tessuti vitali. Numerosi materiali sono stati studiati in vitro (acciaio, leghe in cromo cobalto, leghe auree, titanio, idrossiapatite, e ossidi di alluminio); i risultati dimostrano che tra tutti i materiali, il titanio, l'idrossiapatite e le ceramiche di biossido di alluminio, permettono di ottenere

i migliori risultati. Inoltre, il titanio rappresenta un materiale altamente reattivo, che a contatto con l'aria, l'acqua ed altri elettroliti, forma uno strato di ossidi di circa 5 nm. E' questa superficie di ossido che protegge gli impianti dalla corrosione. Nell'interfaccia osso/titanio si possono riconoscere tre zone: la zona più vicina alla superficie di ossido è costituita da una banda di proteoglicani di circa 20/40 nm, una zona intermedia costituita da filamenti di collagene ed una zona più esterna, di circa 100 nm costituita da fasci di collagene organizzati. Inoltre all'interno dello strato di proteoglicani e di collagene si rinvengono processi cellulari osteocitari e la presenza di altre cellule a stretto contatto con la superficie del titanio [29].

Capitolo 2

Metodi di misura dell'osteointegrazione

2.1 Metodi usati dopo la sintomatologia del paziente

Vengono qui illustrati i metodi che ad oggi sono usati per valutare la possibile mobilitazione di una protesi articolare. Questi vengono però applicati solo nel momento in cui il paziente accusa dolore.

2.1.1 TAC

È una metodica diagnostica per immagini, che sfrutta le radiazioni ionizzanti (raggi X) consentendo di ricreare sezioni corporee del paziente e riprodurle tridimensionalmente. Per la produzione delle immagini è necessario l'intervento di un elaboratore di dati. È una tecnica particolarmente utile per capire se le protesi sono poco cementate, quando il valore di una precedente artrografia sia poco affidabile. Ad esempio, per quanto riguarda la protesi d'anca, il metodo usato è quello di applicare uno sforzo torsionale alla gamba e quindi misurare lo spostamento angolare dello stelo lungo il canale femorale (Figura 2.1a) [30].

2.1.2 Analisi radiografica

L'analisi radiografica è un test non invasivo che permette di monitorare ogni fase del processo di guarigione. Esso, ad esempio per quanto riguarda gli impianti dentali, è usato per misurare il livello dell'osso crestale, la parte più esterna dell'osso alveolare, che è un buon indicatore del successo dell'impianto. È stato valutato [31] che ci si deve aspettare una riduzione di 1.5 mm dell'osso crestale nel primo anno successivo all'impianto e una riduzione di 0.1 mm negli anni seguenti. Ci sono comunque dei

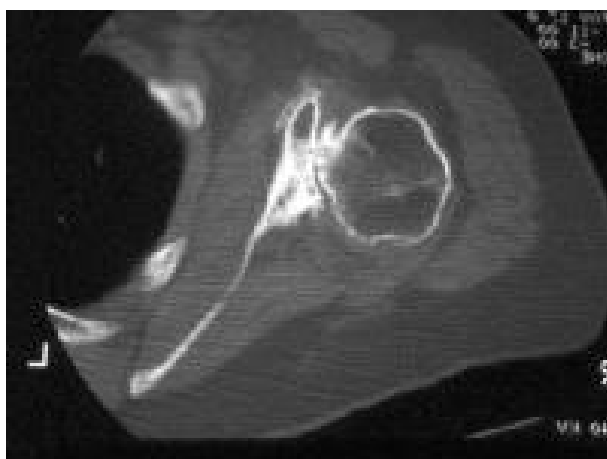
problemi: infatti, 1.5 è solo un valore medio, e non sempre il suo riscontro può predire la stabilità dell'impianto. Tra l'altro è impossibile per un clinico percepire diminuzioni di una risoluzione minore di 0.1 mm e la misura dell'osso crestale è valutata in modo affidabile solo se la fonte dei raggi x è perfettamente parallela alla struttura, che è una cosa impraticabile. Questo metodo non permette nemmeno di valutare la qualità e la densità del tessuto osseo (Figura 2.1c).

2.1.3 Scintigrafia

Essa è una delle metodiche di imaging medico nucleare più comunemente utilizzate. Sfrutta la caratteristica di alcuni radiofarmaci di concentrarsi nell'osso in modo proporzionale alla vascolarizzazione e all'attività osteoblastica. Permette, quindi, di valutare il grado di attività metabolica dello scheletro e di riconoscere qualsiasi lesione che provochi un'alterazione distrettuale del turnover metabolico dell'osso. È utile nella valutazione della condizione delle protesi, in particolare dell'anca e del ginocchio, in cui il radiofarmaco usato è il tecnezio. In presenza di mobilizzazione della protesi si hanno dei precisi segni scintigrafici che sono l'assenza di aree di anomala iperconcentrazione del radiofarmaco nelle fasi di perfusione e di pool ematico e, nelle immagini tardive, iperconcentrazione del radiofarmaco nell'osso attorno alla protesi, tipicamente molto evidente in corrispondenza dell'estremità distale della stessa (Figura 2.1b) [32].

2.1.4 Artrografia

È un tipo di esame a raggi x che usa un agente di contrasto per creare un'immagine di un'articolazione come, ad esempio, il ginocchio, la spalla, il gomito o il polso. Un artrogramma mostra la struttura dell'articolazione in tutte le sue parti molli (Figura 2.1d) [33].



(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 2.1: Esempi di immagini ottenuta tramite (a) TAC, (b) scintigrafia (c) radiografia e (d) artrografia.

2.1.5 Metodi a confronto

Da quando sono state scoperte queste metodiche, si sono confrontati i vantaggi e gli svantaggi della loro applicazione per determinare quali meglio valutassero la mobilizzazione della protesi.

Un primo studio [34], svolto dal 1994 al 1999, ha analizzato 86 pazienti che manifestavano dolore dopo l'impianto di una protesi d'anca, per valutare una possibile mobilizzazione dei componenti. I test svolti hanno incluso analisi radiografiche, scintigrafie e artrografie. Sono stati messi a confronto i valori di sensibilità e specificità di ogni modalità di immagine (Tabella 2.1).

	Sensibilità	Specificità
Scintigrafia	83% (intervallo di confidenza 95%, 69-92)	67% (intervallo di confidenza 95%, 46-84)
Radiografia	85% (intervallo di confidenza 95%, 71-94)	85% (intervallo di confidenza 95%, 66-96)
Artrografia	57% (intervallo di confidenza 95%, 41-71)	67% (intervallo di confidenza 95%, 46-84)

Tabella 2.1: dati di sensibilità e specificità relativi alle tre diverse modalità di analisi del primo studio.

Come mostra la Tabella 2.1, l'analisi radiografica ha la più elevata accuratezza nella valutazione della mobilizzazione (nel caso specifico la componente acetabolare della protesi d'anca). La precisione aumenta quando a questo tipo di analisi si affianca la scintigrafia ossea o l'artrografia. Sono però state osservate diverse variazioni nell'interpretazione delle immagini.

Un secondo studio [35], svolto nel 1995, si è interessato della TAC e dell'artrografia, per capire se la prima potesse sostituire quest'ultima in quanto meno invasiva e dolorosa. Sono stati studiati 16 pazienti con dolore all'anca, 9 uomini e 7 donne di un'età media di 65 anni.

Ognuno, prima della revisione chirurgica della protesi, si è sottoposto ad una TAC dell'anca affetta da dolore. I pazienti sono stati messi supini e l'acquisizione delle immagini è avvenuta in diverse posizioni. Prima con la gamba in rotazione forzata (sia verso l'interno che verso l'esterno); poi è stato chiesto loro di ruotarla nuovamente

ma in maniera volontaria.

Usando il cursore elettronico dello scanner, è stato misurato l'angolo formato dall'asse lungo del collo della protesi e la linea che attraversa l'epicondilo femorale, sia nella rotazione interna che in quella esterna. Gli angoli ottenuti sono stati sottratti gli uni dagli altri ottenendo l'angolo di rotazione. Poi sono stati tutti sottoposti ad un'operazione chirurgica durante la quale è stata applicata una torsione di coppia alla componente femorale della protesi.

Questo è stato fatto in quanto studi precedenti [36] avevano messo in evidenza che lo stelo femorale della protesi è stabilmente integrato all'interno dell'osso quando la misura massima di coppia è di maggiore o uguale a 17 Nm; esso invece è parzialmente mobilizzato quando la coppia è tra gli 8.5 e i 17 Nm e, infine, è completamente mobilizzato quando la coppia è inferiore a 8.5 Nm.

Mettendo a confronto i risultati ottenuti con quest'ultima metodologia e quelli rilevati tramite TAC (Tabella 2.2), si è evidenziato che essa è stata in grado di rilevare i casi in cui la protesi era completamente mobilizzata in un alto numero di casi e, invece, non è riuscita a rilevare nessuna delle mobilizzazioni parziali (per questo la sensibilità scende al 67%).

Per quanto riguarda l'artrografia, in due casi di parziale mobilizzazione essa ha rilevato una completa mobilizzazione.

Si conclude quindi che la TAC è particolarmente valida quando c'è un alto sospetto di mobilizzazione e quando una procedura invasiva come l'artrografia è indesiderata a causa di allergie agli agenti di contrasto o quando c'è un'infezione che preclude un contatto asettico con la protesi.

	Sensibilità	Specificità
TAC	67% (intervallo di confidenza 95%, 35-90)	100% (intervallo di confidenza 95%, 40-100)
Artrografia	88% (intervallo di confidenza 95%, 47-100)	100% (intervallo di confidenza 95%, 40-100)

Tabella 2.2: dati di sensibilità e specificità relativi alle due diverse modalità di analisi del secondo studio.

2.2 Metodi antecedenti la sintomatologia del paziente

Senza dubbio sono molto importanti i test che, a seguito di dolore all'articolazione sostituita dalla protesi, verifichino se questa è mobilizzata oppure no. Ma un ulteriore passo avanti è quello di monitorare costantemente la protesi in maniera tale da capire se quest'ultima stia avendo un corretto processo di osteointegrazione oppure no. Infatti molti studi hanno dimostrato che opportuni interventi farmacologici possono controllare i processi che portano alla mobilizzazione favorendo l'osteointegrazione. In questo modo, si può arginare il problema prima che diventi troppo grave, evitando i reimpianti che sono molto più difficili e invasivi.

2.2.1 Determinazione della mobilizzazione della protesi d'anca attraverso vibrazioni indotte meccanicamente (in fase di studio)

Diversi studi hanno dimostrato che le protesi mobilizzate cambiano l'ampiezza delle vibrazioni e la loro frequenza di risonanza. Alcuni strumenti di diagnosi sono stati creati attraverso un dispositivo che produce vibrazioni e uno di misurazione telemetrica. Qui ne sono presentati due.

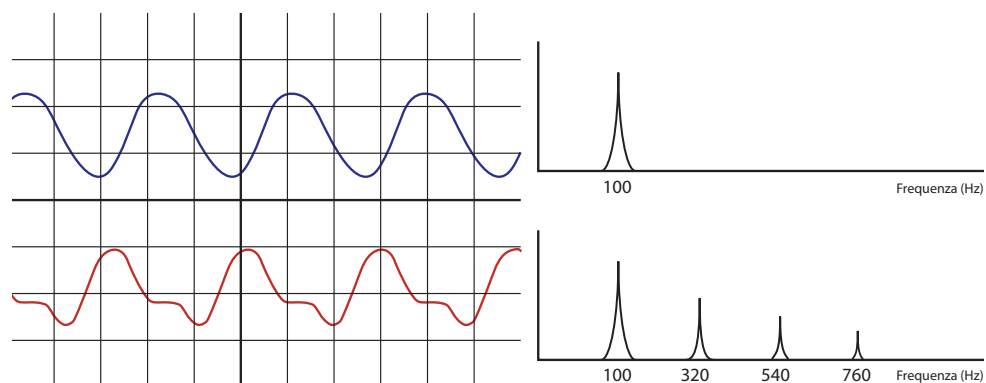
1° caso [37]

Viene posto all'interno della protesi un circuito formato da un accelerometro e un sensore. L'accelerometro cattura le vibrazioni prodotte dal femore a seguito dell'applicazione meccanica di onde sinusoidali prodotte da uno shaker che è premuto contro la pelle vicino alla parte distale dell'osso femorale. Se non c'è mobilizzazione, il sistema osso-protesi si comporta linearmente e viene individuata solo la frequenza a cui era stato eccitato. Altrimenti, il sistema si comporta in modo non lineare e vengono rilevate onde armoniche dall'accelerometro (Figura 2.2a).

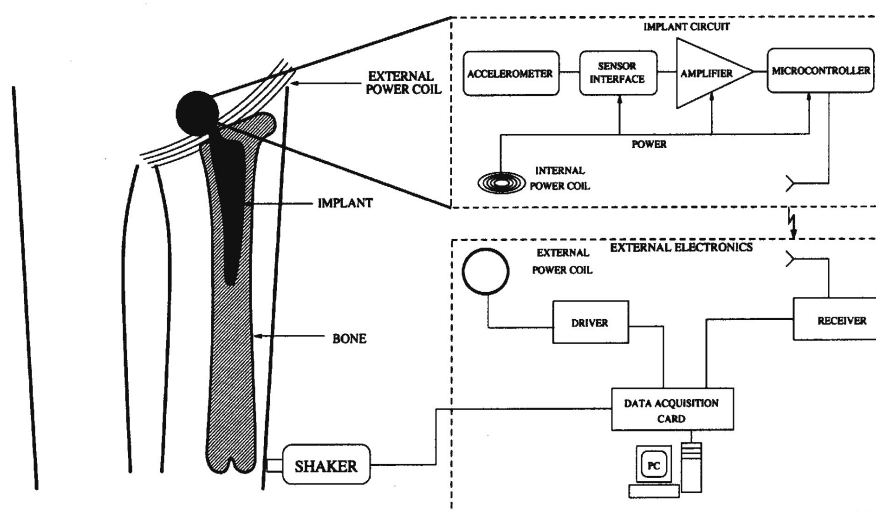
I test compiuti mostrano che una frequenza tra 100 e 200 Hz è molto buona per rilevare la mobilizzazione.

Il sistema è anche dotato di un sistema telemetrico in modo tale da comunicare le in-

formazioni al di fuori del corpo. I dati vengono ricevuti all'esterno in un PC attraverso una scheda che li acquisisce (Figura 2.2b).



(a)



(b)

Figura 2.2: (a) Segnali nel dominio del tempo di una protesi mobilizzata: l'onda in alto mostra il segnale vibrazionale applicato, mentre quella in basso è il segnale risultante raccolto dall'accelerometro; lo stesso segnale nel dominio della frequenza mostra la comparsa di armoniche di ordine maggiore. (b) Schema del sistema per rilevare la mobilizzazione della protesi mediante vibrazioni.

2° caso [38]

Viene impiantata una protesi d'anca con metodologia press-fit, in un modello di osso in plastica. Viene ad esso applicato uno shaker che lo induce a vibrare ad una determinata frequenza; questa varia da 100 Hz a 1200 Hz (Figura 2.3).

I segnali di input e output vengono registrati da due accelerometri rispettivamente sulla parte distale e prossimale dell'osso. I dati vengono poi trasmessi ad un PC e vengono analizzati con due differenti procedure.

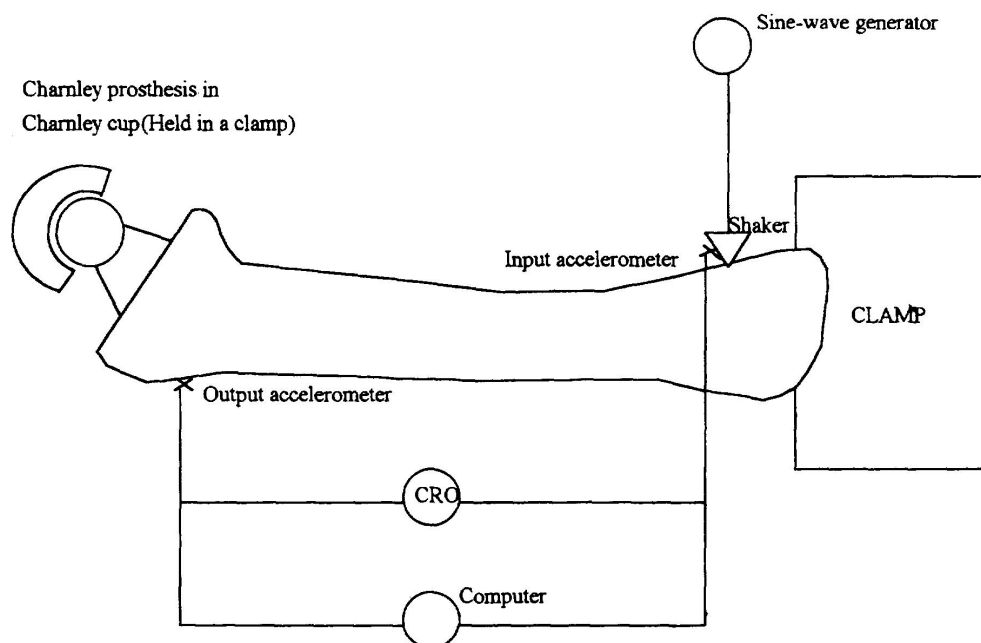


Figura 2.3: setup del secondo metodo per rilevare la mobilizzazione della protesi mediante vibrazioni.

La prima metodologia valuta la risposta in ampiezza del segnale. Essa rimane relativamente bassa, ma, a certe specifiche frequenze nel range considerato, si ottiene un picco di risonanza. Questo metodo può essere interpretato come una tradizionale risposta in frequenza solo nel caso in cui il sistema si comporti in maniera lineare. Qualora si verificano distorsioni, come nel caso di picchi che si generano in presenza di mobilizzazione, l'onda d'uscita viene generata valutando l'ampiezza picco-picco. Col secondo metodo, invece, viene fatta l'analisi spettrale dell'onda risultante in uscita che può essere o no sinusoidale a seconda che l'impianto sia saldo oppure no. Questo fa vedere che un sistema in cui la protesi sia saldamente integrata si comporta in modo lineare, mentre, quando si manifesta mobilizzazione il segnale d'uscita si distorce a determinate frequenze. Facendo l'analisi spettrale di tali segnali, cioè trasformandoli dal dominio del tempo a quello della frequenza, nel caso di protesi

salda si vede che compare un solo picco di risonanza, mentre nel caso di protesi mobilizzata compaiono delle armoniche ad altre frequenze.

2.2.2 Determinazione della mobilizzazione della protesi d'anca attraverso la misura della temperatura e dello sforzo dell'articolazione (in fase di studio)

All'interno dell'articolazione dell'anca, lo sfregamento tra la testa della protesi e la coppa acetabolare, che avviene durante ogni attività fisica, fa aumentare la temperatura. Se essa aumenta può causare danni ai tessuti circostanti e quindi indicare la mobilizzazione dell'impianto. Vengono [39] quindi posti in 10 punti lungo tutta la lunghezza dello stelo della protesi 10 strumenti per misurare telemetricamente la temperatura. All'interno del collo della protesi vengono posti 3 semiconduttori indicatori dello sforzo che misurano il carico tridimensionalmente.

I segnali vengono trasmessi ad una frequenza variabile tra 120 MHz e 140 Mhz attraverso 2 antenne. In questo modo forza e temperatura vengono monitorate in tempo reale (Figura 2.4).



Figura 2.4: paziente con sistema telemetrico per la misura della temperatura al fine di valutare un'eventuale mobilizzazione della protesi d'anca.

2.2.3 Determinazione della mobilizzazione della protesi d'anca attraverso la misura dell'impedenza tra protesi e osso (in fase di studio)

1° caso: misura in laboratorio con un modello di tessuto osseo [40]

Descrizione test: la struttura fisica dell'osso è stata simulata tramite un campione di materiale polimerico elettricamente compatibile e con le stesse caratteristiche fisiche; la protesi invece è rappresentata da una vite di metallo.

Per rendere la configurazione perfettamente integrata, la vite è stata inserita per $\frac{3}{4}$ della sua lunghezza nel polimero; mentre, per creare una situazione di non perfetto ancoraggio, è stato fatto un foro nel polimero di diametro superiore alla sezione della vite, il quale è stato riempito con un gel conduttivo al fine di emulare il tessuto presente tra osso e protesi. Sono state usate due viti nella stessa configurazione in modo da evitare problemi di misura.

Il circuito per la misura è stato realizzato attraverso due elettrodi a contatto con la testa della vite, connessi ad un potenziostato. Il test è stato compiuto in un range di frequenza compreso tra 10 Hz e 65 kHz in modo da valutare il comportamento dell'elettrodo anche a basse frequenze. Il voltaggio scelto è stato tra -3 e 3 mV.

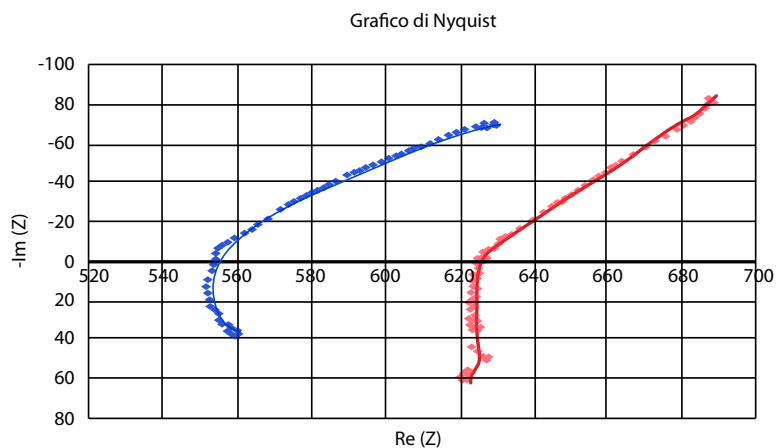


Figura 2.5: diagrammi di Nyquist dell'impedenza elettrica nel caso di impianto saldo (a sinistra) e nel caso di mobilizzazione (a destra).

Risultati test: il confronto tra le due differenti configurazioni (con e senza il gel conduttivo) mostra che la presenza dello strato di gel porta ad un aumento del modulo dell'impedenza (Figura 2.5).

2° caso: misura tramite uno spettroscopio di impedenza elettrochimica [41,42]

Lo spettroscopio di impedenza elettrochimica è utilizzato per caratterizzare il tessuto che circonda la protesi.

Il metodo è stato convalidato in vitro con osso bovino e in vivo in protesi percutanee attraverso un software di verifica. Nelle protesi gli elettrodi usati per la misurazione possono essere collegati direttamente all'impianto metallico, evitando di inserire uno strato di tessuto indesiderato nel circuito.

La misura d'impedenza avviene in questo modo: viene fatta propagare attraverso l'impianto metallico e i tessuti circostanti una corrente sinusoidale per mezzo di due elettrodi e con altri due viene acquisito il relativo voltaggio. Così, il modulo $|Z_x|$ dell'impedenza del tessuto può essere valutato attraverso il rapporto tra l'ampiezza del picco del voltaggio e il segnale di corrente, mentre la fase θ può essere calcolata come la differenza tra la fase della tensione sinusoidale acquisita e quella del segnale di corrente.

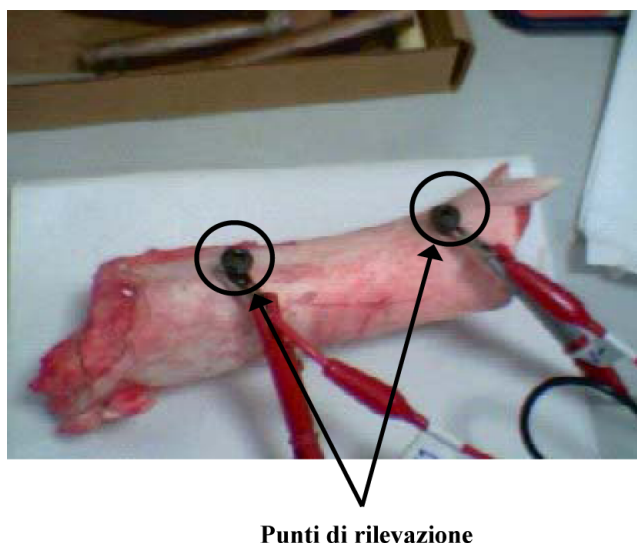


Figura 2.6: setup di misura con l'osso bovino.

In vitro: l'interfaccia osso-protesi e l'osso stesso sono stati ricreati usando un osso bovino e due viti di 5 mm di diametro in maniera tale da riprodurre una protesi percutanea (cioè con una parte all'esterno della pelle). Sono state usate due viti nella medesima configurazione per evitare problemi di misurazione. La misura è stata fatta collegando gli elettrodi alla testa della vite (Figura 2.6).

Il range di frequenze a cui è stato fatto l'esperimento è variabile tra 10 Hz e 65 kHz. Per densità di corrente minori di qualche mA/cm^2 , le proprietà dielettriche del tessuto biologico semplice possono essere considerate lineari. Però questo test considera un materiale non omogeneo (impianto metallico e tessuto biologico) e quindi sono state testate la linearità e la stabilità del sistema. Per quanto riguarda la linearità la valutazione è stata fatta applicando differenti valori picco-picco dell'impulso sinusoidale (10, 50 e 100 mV) allo stesso livello della polarizzazione in corrente continua dell'osso bovino di 0.0 V. I risultati evidenziano una risposta soddisfacente a 100 mV.

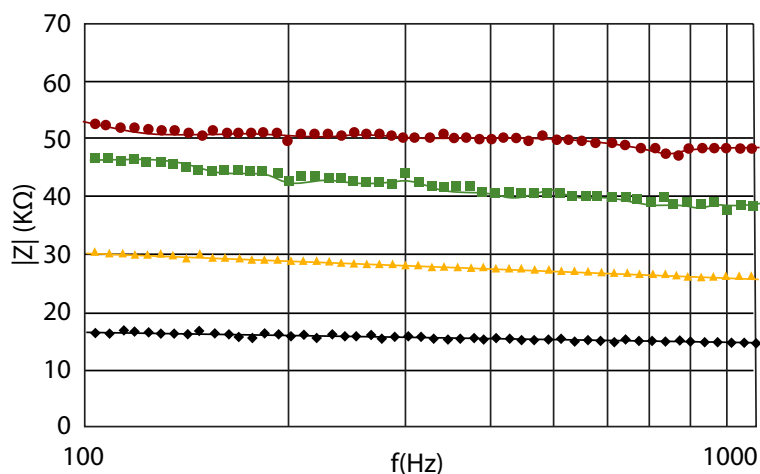


Figura 2.7: modulo di Bode al variare del contatto tra protesi e osso nelle prove in vitro (linea più in basso: primo avvvitamento; le altre, nell'ordine dal basso verso l'alto, dopo uno, due e tre sviamenti/riavvitamenti).

Le variazioni nella superficie di contatto osso-protesi sono state simulate svitando e riavvitando le viti di continuo. Al primo avvvitamento è stato raggiunto il miglior livello di contatto tra protesi e osso, e questo serve a simulare il miglior grado di osteointegrazione. Poi, la protesi è stata avvvitata e riavvitata per 3 volte consecutive per ridurre

la qualità del contatto. Il modulo dell'impedenza è cresciuto al crescere del numero di avvitiamenti/sviamenti. In questo modo è stata trovata una relazione diretta tra la qualità del contatto e la misura dell'impedenza (Figura 2.7).

In vivo: per il test in vivo è stato scelto un impianto cocleare BAHA¹.

È risultato idoneo per questo esperimento in quanto, attraversando la pelle, gli elettrodi sono potuti essere fissati direttamente sulla protesi metallica, senza introdurre altri strati di tessuto nel circuito. Inoltre la parte metallica della protesi entra per 3 mm nel cranio ed è integrata in un materiale omogeneo. È stato anche creato un sistema di misura adatto collocato in un PC.

Il metodo di misura impiega 4 elettrodi dove la corrente è applicata attraverso l'elettrodo A+ e la tensione rilevata dall'elettrodo V+, che sono connessi allo strumento. L'impedenza viene misurata attraverso gli elettrodi V+ e V- e l'elettrodo A- è usato solo per chiudere il circuito della corrente (Figura 2.8).

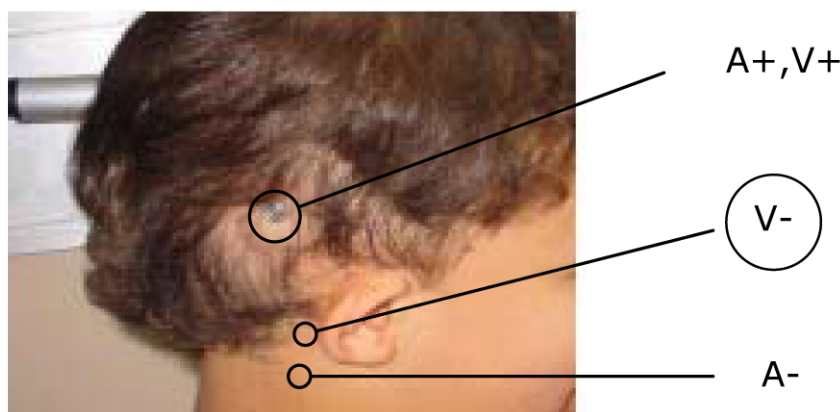


Figura 2.8: setup di misura dei test in vivo con impianto cocleare BAHA.

¹BAHA è una protesi acustica che sfrutta la trasmissione del suono per conduzione ossea. Essa è di titanio e viene inserita nell'osso dietro l'orecchio; tramite un piccolo pilastro esterno viene collegato ad un elaboratore del suono che converte le onde sonore che capta dall'esterno in vibrazioni trasmesse poi per via percutanea. L'osso funge quindi da mezzo di trasmissione del suono verso l'orecchio interno, senza coinvolgere il canale uditivo.

Alle misure preliminari dei test in vivo hanno partecipato 2 bambini: un maschio di 7 anni con un impianto BAHA alla profondità di 3 mm inserito 7 mesi prima del test e una femmina di 10 anni con due impianti BAHA alla profondità di 3 mm inseriti 8 e 9 mesi prima. I tradizionali metodi di diagnosi hanno rilevato che gli apparecchi stavano lavorando in modo perfetto in modo tale da fare sentire ai pazienti in maniera corretta. I test hanno rilevato valori molto diversi del modulo dell'impedenza nei diversi gradi di osteointegrazione. In particolare, l'impianto più recente ha riportato il valore di impedenza più basso; infatti una buona osteointegrazione dell'impianto implica una grande superficie di contatto e quindi una più alta misura di impedenza (Figura 2.9).

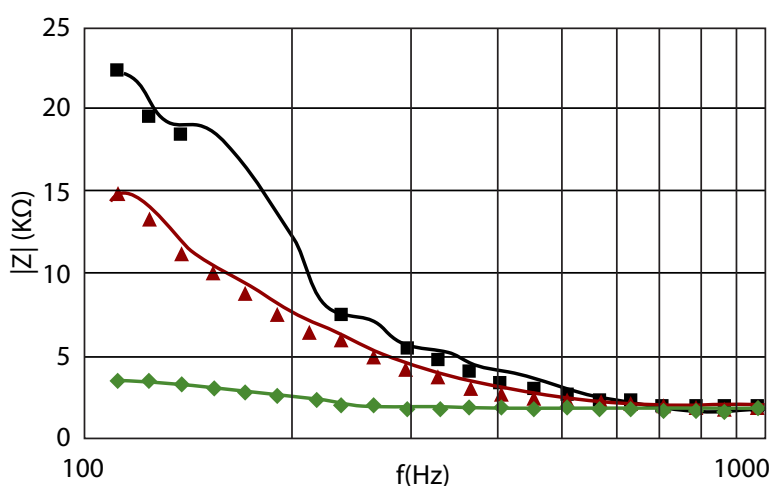


Figura 2.9: confronto tra le tre ampiezze delle impedenze per i tre differenti impianti in vivo. Partendo dall'alto: dopo 18, 9 e 7 mesi.

Conclusioni: l'obiettivo del test era quello di mettere in evidenza la dipendenza tra variazione di impedenza e osteointegrazione. I risultati ottenuti in vitro e in vivo, seppur mostrando entrambi un legame tra questi due fenomeni, sono discordanti. Infatti, al contrario di quanto fosse ipotizzato, in vitro si è verificato un aumento del modulo dell'impedenza corrispondente ad un aumento della mobilizzazione, mentre in vivo si è avuto il comportamento opposto. Non avendo informazioni sufficienti per il chiarimento di questo fenomeno, questi risultati sono da considerare con cautela.

2.3 Metodi ad ora applicati in campo dentale

È utile analizzare anche queste tipologie di test [43] pur se applicate in campo dentale e non nelle artroprotesi. Infatti anche gli impianti dentali sono ancorati al tessuto osseo e presentano meccanismi di osteointegrazione simili a quelli delle protesi articolari.

2.3.1 Analisi della resistenza al taglio - Cutting Resistance Analysis (CRA)

Viene misurata l'energia necessaria per tagliare un volumetto di osso durante l'impianto. Questa energia è strettamente correlata alla densità che è significativa per valutare la stabilità dell'impianto; infatti studi clinici hanno dimostrato che la più alta frequenza di fallimenti dell'impianto è dovuta al riassorbimento del tessuto osseo o alla sua scarsa qualità. CRA viene usato per identificare ogni area di bassa densità dell'osso e quantificarne la durezza.

Un misuratore di coppia incorporato al dispositivo perforante può essere usato per determinare la coppia al momento dell'inserzione che può dare ulteriori informazioni sulla qualità del tessuto osseo nelle varie parti della mascella. La più grande limitazione del CRA è che esso non dà nessuna informazione sulla qualità dell'osso prima che sia preparato il sito dell'osteotomia e quindi può essere usato solo in ambito chirurgico. In aggiunta a questo, i dati collezionati non danno nessuna informazione sul cambiamento della qualità dell'osso dopo l'impianto.

2.3.2 Analisi della coppia inversa - Reverse Torque Test (RTT)

Misura la soglia *critica* in cui il contatto osso-impianto si annulla. L'RTT ha mostrato che il contatto osso-impianto migliora durante un lungo tempo di guarigione. L'ovvio problema di questo metodo è l'essere distruttivo.

2.3.3 Analisi modale

Misura la frequenza naturale di un sistema in risonanza, creata da onde continue o da un impulso transitorio. In altre parole è un'analisi delle vibrazioni.

Nelle applicazioni dentali è ampiamente usata per valutare l'osteointegrazione.

Può essere svolta con due diverse modalità: teorica e sperimentale.

Teorica: un esempio è la FEM (Finite Element Modeling) che sfrutta una simulazione computerizzata che è costruita matematicamente usando le proprietà biomeccaniche note delle strutture in esame.

Sperimentale: misura i cambiamenti strutturali e le caratteristiche dinamiche in un sistema che è eccitato da vibrazioni in un modello in vitro. La valutazione mediante questo metodo è più affidabile rispetto a quella teorica.

Ci sono diversi modi per indurre le vibrazioni:

Percussion Test: è uno tra i metodi più semplici per valutare l'osteointegrazione. È basato sulla valutazione dell'impatto vibrazionale e acustico. Ottenere un suono chiaro e cristallino significa che l'osteointegrazione è avvenuta, mentre un suono cupo indica che non c'è stata osteointegrazione. Questo metodo però fa molto affidamento sull'esperienza del clinico ed è molto soggettivo; quindi non è usato come metodo standard.

Impact Hammer Method: è una versione migliorata del Percussion Test, in cui però il suono generato dal contatto tra il martello e l'oggetto viene elaborato attraverso la trasformata di Fourier. In questo modo è possibile definire quantitativamente e qualitativamente la risposta dell'onda.

Pulsed Oscillation Waveform (POWF): è basato sulla stima di frequenza e ampiezza della vibrazione che acquisisce l'impianto a seguito di una piccola forza pulsante. Il sistema è formato da un AED (Acoustoelectric Driver), da un AER (Acoustoelectric Reader), da un generatore di pulsazioni e da un oscilloscopio. Una forza pulsante multifrequenziale di circa un kHz è applicata all'impianto. La risonanza e la vibrazione generate dall'interfaccia osso-protesi sono raccolte dall'oscilloscopio che le visualizza nel display.

2.3.4 Periotest

A differenza del DMC, in cui viene applicata una piccola forza con un martelletto, il Periotest usa un punteruolo ad azionamento elettromagnetico ed a controllo elettronico. La risposta a queste piccole percussioni è misurata attraverso un accelerometro collocato nella testina del punteruolo. I segnali, dopo essere analizzati tramite la trasformata di Fourier, vengono elaborati in un unico valore (PVT) che dipende dalle caratteristiche del tessuto molle che avvolge il dente o l'impianto (Tabella 2.3 e Tabella 2.4) [44,45].

Intervallo valori periotest	Significato
da -8 a 0	Buona osteointegrazione; l'impianto è ben integrato e può essere caricato
da +1 a +9	È necessario un controllo clinico; il carico dell'impianto per lo più non è ancora possibile
da +10 a +50	L'osteointegrazione non è sufficiente; l'impianto non può essere caricato

Tabella 2.3: condizione di un impianto in relazione ai valori forniti dal Periotest.

Intervallo valori periotest	Grado clinico di allentamento dentale
da -8 a +9	0
da +10 a +19	I
da +20 a +29	II
da +30 a +50	III

Tabella 2.4: grado di allentamento dentale in relazione ai valori forniti dal Periotest.

2.3.5 Analizzatore della mobilità dentale - Dental Mobility Checker (DMC)

Ottiene il livello di mobilità del dente convertendo l'integrazione del dente e dell'osso alveolare in segnali acustici. Viene usato un microfono come ricevitore. Il segnale trasferito dal microfono è convertito nel dominio del tempo tramite trasformata di Fourier. DMC usa un martelletto come strumento di eccitazione. Ci sono dei problemi nell'utilizzo di questo metodo: in primo luogo la difficoltà nel mantenere un'ec-

citazione costante; in aggiunta a questo l'applicazione di una piccola forza in un impianto applicato poco prima può compromettere il processo di osteointegrazione.

2.3.6 Rfa

È un metodo di diagnosi non invasivo che misura la stabilità dell'impianto e la densità dell'osso in vari istanti usando le vibrazioni e principi di analisi strutturale. L'RFA usa un piccolo trasduttore a forma di L collocato nell'impianto o confinante con la vite. Il trasduttore comprende 2 elementi piezoelettrici, uno che vibra grazie a un segnale sinusoidale (da 5 a 15 kHz) e l'altro che serve a ricevere il segnale. Gli studi in vitro e in vivo mostrano che il picco di risonanza generato dal segnale ricevuto è un indicatore consistente della stabilità dell'impianto in maniera quantitativa.

In Tabella 2.5 si confrontano alcuni dei metodi precedentemente illustrati, comprendendone l'affidabilità.

	Preoperatorio	Intraoperatorio	Postoperatorio	Non invasività	Obiettività
Analisi istologica	+	+	+	-	+++
Percussion test	-	++	++	+	+
Radiografia	++	++	++	++	-
RTT	-	-	++	-	++
CRA	-	+++	-	+	++
Periotest	-	++	++	++	++?
Rfa	-	+++	+++	+++	++?

Tabella 2.5: Confronto tra le metodologie disponibili per la valutazione della stabilità dell'impianto e momenti in cui ognuna può essere usata (+++: metodo con alta affidabilità, ++: metodo con un certo grado di affidabilità, +: metodo con dubbia affidabilità, -: applicazione impossibile, ?: sono richieste maggiori informazioni).

Capitolo 3

La telemetria

3.1 Cos'è la telemetria

La telemetria è il processo tramite il quale una caratteristica di un oggetto viene misurata e i risultati vengono trasmessi in una stazione distante dove sono visualizzati, registrati e analizzati.

Il mezzo di trasmissione può essere l'aria, lo spazio (per applicazioni satellitari) o fili di rame e fibre ottiche per ambienti statici come gli impianti che generano potenza [46].

3.2 Applicazioni in campo medico

La telemetria medica viene indicata come telemedicina.

Essa è l'erogazione dell'assistenza sanitaria da parte degli operatori medici, quando la distanza è un fattore critico. A tal fine sono utilizzate le tecnologie informatiche e le telecomunicazioni per lo scambio di informazioni corrette per la diagnosi, la terapia e la prevenzione di patologie, per l'istruzione permanente degli operatori sanitari e per la ricerca e lo studio in tutti i settori di interesse per il miglioramento dello stato di salute dell'individuo e della collettività.

3.2.1 Telemonitoraggio

Consiste nell'utilizzo delle tecnologie di telecomunicazione per effettuare un controllo o assistenza di tipo clinico al paziente in assenza di contatto diretto (es. trasmissione ECG, refertazione centralizzata, attivazione del Servizio di Emergenza) [47].

3.2.2 Telecardiologia

É una branca del telemonitoraggio che riguarda la sfera cardiologica; essa è l'area in cui la telemedicina ha trovato una più rapida e naturale applicazione [47]. Seguono tre esempi di sistemi telemetrici cardiologici:

Trasmissione a distanza di dati afferenti alla sfera cardiocircolatoria (ECG in particolare): essa permette l'acquisizione e memorizzazione di un tracciato elettrocardiografico in un microcomputer (elettrocardiografo transtelefonico) e la successiva trasmissione dello stesso attraverso una linea telefonica (normale o cellulare) ad un centro di ascolto dove il segnale è ritrasformato in un elettrocardiogramma attraverso un demodulatore. L'elettrocardiogramma può quindi venire analizzato dal cardiologo che fornisce in tempo reale la valutazione diagnostica al chiamante [48].

Defibrillatore impiantabile: è uno strumento alimentato da una batteria, che controlla i segnali elettrici del cuore ed eroga una scarica elettrica quando rileva un'aritmia cardiaca maligna, interrompendola e ripristinando il ritmo cardiaco normale. Il defibrillatore impiantabile cardiaco (ICD) ha circa le dimensioni di una piccola saponetta. Una volta impiantato, può essere controllato e programmato dall'esterno per via telemetrica, in quanto il generatore può interagire con gli strumenti esterni di controllo [49].

Pacemaker: apparecchio capace di stimolare elettricamente la contrazione del cuore quando questa non viene assicurata in maniera normale dal tessuto di conduzione cardiaca. Esso può essere controllato dall'esterno dal personale medico per via telemetrica.

3.2.3 Telegestione o Telemenagement

É la trasmissione a distanza di dati sanitari (cartelle, immagini, esami) operata da personale sanitario (infermieristico, medico, tecnico). Avviene generalmente per via telematica, all'interno di reti complesse di strutture sanitarie ed è impiegata prevalentemente per la gestione centralizzata di attività di refertazione, consulto e archiviazione.

Questo ha dei notevoli vantaggi, come una migliore mobilità del paziente e un notevol-

le aumento del confort. In molti casi questo velocizza i tempi di ricovero del paziente e diminuisce la durata della degenza. Un unico operatore medico può monitorare molti pazienti a distanza, diminuendo così i costi [50].

3.2.4 Telepatologia

È una branca della telemedicina che prevede il trasferimento di immagini digitali macroscopiche e microscopiche a scopo diagnostico o educativo mediante la tecnologia informatica [50].

Ci sono due tipi di telepatologia [51]:

Telepatologia per immagini dinamiche: viene usato un microscopio assieme ad un PC che invia le immagini. Questo metodo è molto utile perché è una delle tecniche più usate per fini diagnostici.

Telepatologia per immagini statiche: con questo metodo i patologi selezionano delle immagini, memorizzate in un computer, e le inviano ad altri patologi. Anche se sembra molto pratico, questo metodo ha due grandi svantaggi. In primo luogo possono essere trasmesse solo pochissime immagini; inoltre il telepatologo non è in grado di selezionare le immagini che vuole trasmettere.

In tutte e due le metodologie ci sono degli ulteriori svantaggi: la qualità delle immagini è spesso un problema che rende difficile per i patologi produrre diagnosi.

3.2.5 Teleradiologia

L'obiettivo della teleradiologia è quello di trasferire scansioni TAC, di risonanze magnetiche o di raggi X da un luogo ad un altro. Gli esempi più importanti sono il passaggio da un ospedale ad un altro, da un centro di elaborazione di immagini ad un ospedale oppure ad un centro medico.

Il processo di invio di immagini include l'acquisire le immagini in modo digitale, il trasferire le immagini al di fuori del computer ed eventualmente visualizzarle in un monitor [51,52].

3.2.6 Teledermatologia

Essa è usata per consultazioni dermatologiche. È molto importante perché il 20% dei medici di base non sono in grado di diagnosticare 20 tra le più comuni malattie dermatologiche. Durante una consultazione teledermatologica, un dermatologo può valutare dati clinici e di laboratorio, comporre una diagnosi e prescrivere una terapia a pazienti distanti [52].

3.2.7 Teleriabilitazione

Consiste nell'erogazione di servizi riabilitativi attraverso le reti di telecomunicazione ed internet [52].

3.2.8 Dispositivi impiantabili

In tutte le branche della medicina sopra elencate una delle nuove frontiere è quella di creare dei dispositivi che svolgano delle funzioni all'interno del corpo umano ma che siano controllati telemetricamente dall'esterno. Essi possono servire per la diagnosi, per il monitoraggio o per la cura dei diversi disturbi che possono colpire l'uomo. Uno dei vantaggi principali di questa tecnica è quello che si possono evitare metodologie che sarebbero invasive e dolorose. Oltre a questo, i dispositivi impiantabili sono spesso utili per diagnosticare anticipatamente disturbi che con le normali tecniche sarebbero individuati solo una volta raggiunto un grado di alta gravità. Infine essi sono molto importanti per monitorare continuamente dei parametri fisiologici del paziente ed intervenire nel caso essi fossero al di fuori della norma.

Due comuni dispositivi impiantabili telemetrici sono il pacemaker e il defibrillatore che fanno parte della telecardiologia.

Sono però molti altri i campi in cui vengono applicati, ad esempio [53]:

- Sistema per monitorare l'attività del nervo renale simpatico (frequenza 2kHz);
- Monitoraggio dell'elettrocardiogramma;
- Misuratore di pressione e temperatura (frequenza 4MHz);
- Sistema per monitorare la biocompatibilità degli impianti;
- Microstimolatore neuromuscolare;

- Sistema per monitorare sensori di glucosio;
- Dispositivo per misurare le forze intra-articolari della tibia;
- Stimolatore neurale.

3.3 Onde elettromagnetiche attraverso il corpo

L'uso della telemetria attraverso il corpo umano, per quanto molto utile, può comportare rischi notevoli per i tessuti biologici. Infatti l'interazione tra campo elettromagnetico e ambiente biologico è governata da meccanismi molto complessi che devono essere studiati a fondo in modo tale da avere la sicurezza che la trasmissione dei dati da parte dei dispositivi impiantabili non sia dannosa per l'attività biologica [54].

L'insieme di tutte le onde elettromagnetiche può essere diviso in due grandi parti: le radiazioni ionizzanti (IR) e le radiazioni non ionizzanti (NIR). La differenza tra le due sta nel fatto che la prima ha energia sufficiente a ionizzare la materia attraverso cui passa, mentre la seconda no. Le NIR hanno una frequenza compresa fra i pochi hertz e i 300 THz . La telemetria sfrutta campi elettromagnetici con frequenze comprese tra 30KHz e 300GHz, che sono detti campi a radiofrequenze (RF); è quindi importante capire come esse interagiscono con il corpo umano [55,56]. Fino a 100kHz i tessuti possono essere considerati come buoni conduttori; per questo motivo fino a tali frequenze il campo elettrico non penetra significativamente all'interno dei tessuti e l'organismo esposto si comporta come un oggetto omogeneo perfettamente conduttore sulla superficie del quale viene indotta una distribuzione di carica elettrica; la variazione nel tempo di tale distribuzione (se il campo è variabile) genera la presenza di correnti elettriche all'interno del corpo umano la cui intensità è proporzionale alla frequenza e all'ampiezza del campo elettrico. Gli ioni positivi e negativi presenti nei liquidi fisiologici acquistano energia dal campo elettrico e tendono a seguire le oscillazioni di quest'ultimo; di conseguenza si formano nell'organismo anche delle correnti ioniche. La distribuzione nell'organismo di tali correnti e l'entità delle stesse determinano la trasformazione di una parte significativa dell'energia EM in energia termica (effetto Joule). La quantità di energia assorbita dall'organismo determina un

incremento della temperatura del corpo o di qualche sua parte; la descrizione delle modalità di deposito di essa nell'organismo risulta però assai complessa. Da un punto di vista qualitativo l'assorbimento riferito al corpo umano può essere diviso in quattro zone, in funzione della frequenza caratteristica dell'onda elettromagnetica:

1) Zona di sub risonanza (<30 MHz): si ha un assorbimento superficiale lungo il tronco; l'assorbimento aumenta all'aumentare della frequenza con un dipendenza di tipo quadratico.

A 50-60 Hz i campi e le correnti generati nell'organismo possono provocare una varietà di risposte sul sistema nervoso. In generale, da 10 Hz a 1 kHz c'è la presenza di fenomeni immediati e deterministici, spesso anche transitori; ad esempio si verifica l'insorgenza di magnetofosfeni (stimolazioni non luminose dell'apparato visivo che si manifestano con la sensazione di lampi di luce), la riduzione del ritmo cardiaco o la soppressione di secrezione di melatonina (ormone legato ai ritmi giorno-notte).

La presenza di eventuali effetti a lungo termine è ancora incerta. Per la prima volta nel 1979, in uno studio di Wertheimer e Leeper [57], è emersa la possibilità che l'esposizione a queste onde elettromagnetiche provochi l'insorgenza di cancro. Tuttora non vi è alcuna certezza che questo provochi danni diretti alle molecole biologiche, compreso il DNA, ed è quindi improbabile che le onde possano iniziare il processo di cancerogenesi.

In generale, al di sotto di 1 MHz, i campi elettromagnetici non producono un riscaldamento significativo, ma inducono soprattutto correnti e campi elettrici che possono stimolare le cellule di tessuti, come quello nervoso e quello muscolare. All'interno del corpo esistono già delle correnti; se i campi superano in maniera significativa il loro valore, c'è la possibilità di conseguenze negative per la salute. Ad esempio, valori superiori a 100 mA/m^2 possono interferire con il normale funzionamento del corpo e provocare contrazioni muscolari involontarie.

2) Zona di risonanza (30MHz-300MHZ): sono possibili assorbimenti in tutto il corpo e fino a 400 MHz in parti di esso come la testa. Nella zona di risonanza si ha il massimo assorbimento. Esso dipende dalla statura, dalla corporatura e dal peso di ogni individuo.

3) Zona dei punti caldi (400MHz-2GHz): si ha un assorbimento localizzato per densità di 100 W/m^2 ; l'assorbimento diminuisce all'aumentare della frequenza con una

dipendenza del tipo $1/f^2$; anche le dimensioni dei punti caldi, il cui ordine di grandezza è quello dei centimetri, diminuiscono all'aumentare della frequenza;

4) Zona di assorbimento superficiale ($>2\text{GHz}$): si ha assorbimento con aumento di temperatura solo superficiale e pochissima energia penetra nei tessuti sottostanti. Affinché si verifichino danni alla salute, come cataratte oculari e ustioni della pelle, per effetto dell'esposizione a campi RF al di sopra di 10 GHz, occorrono densità di potenza superiori a 1000 W/m^2 . Questi livelli non si riscontrano nella vita quotidiana. Essi esistono invece nelle immediate vicinanze di radar di potenza, ma le attuali normative di esposizione impediscono la presenza dell'uomo in queste aree.

Bisogna anche dire che ogni tessuto biologico ha caratteristiche elettriche diverse e queste dipendono principalmente dalla percentuale d'acqua in esso contenuta.

Infatti i tessuti si possono distinguere in quelli ad altissimo contenuto d'acqua (più del 90%) che sono il sangue, il liquido cerebrospinale e altri liquidi organici; tessuti con circa l'80% di acqua, come la pelle, i muscoli, il cervello e gli altri organi interni e i tessuti a basso contenuto di acqua, cioè con meno del 50%, che sono grasso tendini e ossa. A pari frequenza, la conducibilità, e quindi anche l'assorbimento di radiazioni da parte del tessuto muscolare, sono più elevate di circa un ordine di grandezza rispetto a quelle del tessuto adiposo. Questo è appunto dovuto al fatto che il tessuto muscolare ha una percentuale d'acqua molto maggiore rispetto al tessuto adiposo.

Partendo da queste considerazioni e affrontando studi molto precisi e dettagliati è stata redatta una normativa (CEI ENV 50166-2) che indica qual è il limite di intensità di un campo elettrico o magnetico ad una determinata frequenza affinché esso non provochi danni ai tessuti biologici (Tabella 3.1 e Tabella 3.2).

Un altro problema che bisogna valutare nell'uso di dispositivi che sfruttino le onde elettromagnetiche per la trasmissione dei dati dall'interno all'esterno del corpo umano è che i tessuti, assorbendo energia, possono modificare l'onda e quindi il segnale inviato. Infatti, l'onda, propagandosi nel mezzo materiale, può arrivare alla superficie di separazione fra i tessuti di natura diversa e venire riflessa. Arrivando dall'esterno l'onda incontra vari tipi di tessuto come pelle, grasso, muscolo e tessuto osseo.

Frequenza(MHz)	Campo elettrico(V/m)	Campo magnetico(A/m)	Densità di potenza(W/m ²)
0.01-0.038	1000	42	
0.038-0.61	1000	1.6/f	
0.61-10	614/f	1.6/f	
10-400	61.4	0,16	10
400-2000	$3.07 * f^2$	$8.14 * 10^{-3} * f^{1/2}$	f/40
2000-150000	137	0.364	50
150000-300000	$0.354 * f^{1/2}$	$9.4 * 10^{-4} * f^{1/2}$	$3.334 * 10^{-4} * f$

Tabella 3.1: Limiti riferiti ad un'esposizione umana ai campi elettromagnetici di minimo 6 minuti. Normativa CEI ENV 50166-2 relativa ai lavoratori.

Frequenza(MHz)	Campo elettrico(V/m)	Campo magnetico(A/m)	Densità di potenza(W/m ²)
0.01-0.042	400	16.8	
0.042-0.68	400	0.7/f	
0.68-10	275/f	0.7/f	
10-400	27.5	0.07	2
400-2000	$1.37 * f^2$	$3.64 * 10^{-3} * f^{1/2}$	f/200
2000-150000	61.4	0.163	10
150000-300000	$0.158 * f^{1/2}$	$4.21 * 10^{-4} * f^{1/2}$	$6.67 * 10^{-5} * f$

Tabella 3.2: Limiti riferiti ad un'esposizione umana ai campi elettromagnetici di minimo 6 minuti. Normativa CEI ENV 50166-2 relativa alla popolazione.

Possono quindi verificarsi variazioni di intensità alle varie interfacce. Le onde incidenti e riflesse sovrapponendosi possono dar luogo a fenomeni complessi di interferenza ai quali possono accompagnarsi assorbimenti concentrati in corrispondenza ad alcune interfacce. Alcuni strati possono anche risultare di spessore tale da provocare fenomeni di risonanza a frequenze particolari. Bisogna quindi trovare delle frequenze adatte in maniera tale da essere sicuri che le informazioni trasferite non vengano modificate durante il percorso.

3.4 RFID

Tra le molte tecnologie wireless che vengono usate nella trasmissione telemetrica dei dati (satellite, radio, antenne satellitari...), in ambito medico trovano applicazione gli RFID (Radio Frequency IDentification). Un sistema di questo tipo si basa sulla lettura a distanza di informazioni contenute in un tag RFID da parte di una stazione base utilizzando un *reader* (lettore) RFID.

Il tag è un dispositivo elettronico costituito dai seguenti componenti:

- *Transponder*: è un chip grande pochi millimetri costituito da una memoria non volatile contenente dati (tra cui un codice identificativo univoco) e da una semplice logica di controllo in grado di inviare tali dati quando il tag viene interrogato dalla stazione base.
- *Antenna*: è solitamente una bobina miniaturizzata collegata ad un condensatore ed inglobata nel tag. La sua progettazione è critica nel determinare le caratteristiche e le prestazioni del sistema RFID.
- *Batteria*: la sua presenza in un tag è piuttosto rara. Generalmente, infatti, i tag RFID sono passivi: il reader emette un campo elettromagnetico che induce nell'antenna del tag una corrente che alimenta il transponder. Solo nei tag attivi, invece, l'alimentazione del transponder è garantita dalla batteria.

Un tag RFID può essere realizzato in svariate forme e dimensioni ed inserito in etichette, adesivi o tessere formato carta di credito.

La *stazione base*: è una piattaforma complessa costituita dai seguenti elementi:

- *Antenna*: anche in questo caso l'antenna è costituita da una bobina e da un condensatore, ma le sue dimensioni sono generalmente maggiori rispetto a quelle dell'antenna del tag. Anche le caratteristiche di quest'antenna influenzano fortemente le prestazioni di tutto il sistema RFID.
- *Reader*: è un transceiver RFID che si occupa della lettura e dell'invio (nel caso di sistemi Read/Write) di dati da e verso il tag.
- *Microprocessore*: la sua presenza (o quella di un microcontrollore) è sempre necessaria per la gestione delle operazioni, per l'eventuale codifica o decodifica dei dati e per l'interfacciamento con un elaboratore (per esempio un PC).

I sistemi RFID operano a diverse frequenze a seconda delle specifiche richieste dalle varie applicazioni. Esse possono essere così classificate:

- *LF (Low Frequency, 125 KHz)*: i sistemi a bassa frequenza consumano poca potenza, pertanto i tag a 125 KHz sono previsti come passivi. La comunicazione può avvenire attraverso liquidi e solidi non metallici, ma non supera i 30-40 cm di distanza.

- *HF (High Frequency, 13.56 MHz)*: anche questi sistemi non sono onerosi in termini di consumo di potenza e sono pertanto caratterizzati da tag passivi. Garantiscono una migliore comunicazione in presenza di oggetti metallici ed offrono una distanza di comunicazione di circa un metro.

- *UHF (Ultra High Frequency, 860-960 MHz)*: sono sistemi caratterizzati da un alto consumo di potenza. Offrono range di lettura di qualche metro e permettono di trasferire dati velocemente, ma la comunicazione non attraversa facilmente i materiali.

- *Ultra-wide band (oltre 2.4 GHz)*: anche questi sistemi consumano molta potenza e richiedono l'utilizzo di tag attivi. Offrono range di lettura di diversi metri e permettono un trasferimento dei dati molto rapido, ma anch'essi presentano difficoltà nel garantire una comunicazione attraverso i materiali.

Capitolo 4

Progetto STRAP

Sistemi di Tracciabilità e Rilevamento di dati clinici in Artroprotesi

Di tutte le metodologie finora studiate, il progetto Strap, portato avanti da Lima Lto in collaborazione con il Politecnico di Milano, si propone di svilupparne due in particolare: quella basata sull'analisi vibrazionale e quella basata sulla misura d'impedenza [58]. Sono stati presi in considerazione tutti gli studi passati, e da quelli si è partiti per approfondirli ulteriormente e acquisire dati propri.

4.1 Misure tramite analisi vibrazionale

Questa parte sarà trattata abbastanza velocemente, in quanto ci si è resi conto che l'applicazione in vivo di tale metodo risulterebbe molto complicata, e con grande probabilità, priva di valenza per la rilevazione dello stato di osteointegrazione a causa della comparsa di fenomeni di disturbo. Importante è invece l'analisi del dispositivo RFID utilizzato, in quanto, apportandogli opportune modifiche, è simile quello a quello che si vuole utilizzare per l'analisi tramite impedenza.

4.1.1 Prove in vitro

Strumentazione usata

Trasduttore SoundBug prodotto da Olympia: è uno strumento che permette di far vibrare oggetti e superfici al fine di produrre suoni. Esso è stato utilizzato nel primo gruppo di prove.

Altoparlante Ciare CS201: è un generatore di vibrazioni con una potenza di 150 W. Esso è stato usato nel secondo gruppo di prove.

Dispositivo lato-protesi: è costituito da un microcontrollore che, dopo aver acquisito dati da un accelerometro, li invia ad un transponder RFID, che a sua volta li trasmette via radio ad una stazione base. Quest'ultima è costituita da un reader RFID collegato ad un microcontrollore che si occupa della decodifica dei dati e del loro invio ad un PC.

Il sistema RFID utilizzato è di tipo LF con frequenza di 125 KHz. Esso infatti garantisce una distanza di comunicazione adeguata per trasmettere dati dalla protesi al mondo esterno. Inoltre, l'impiego di un sistema a 125 KHz consente di sfruttare tag passivi e di non ricorrere all'utilizzo di batterie.

Inizialmente si era pensato di utilizzare componenti già disponibili in commercio che sembravano soddisfare i requisiti di potenza necessari. Infatti i dati ricavati dai data-sheet sono i seguenti:

- il transponder: può generare una potenza massima in uscita per l'alimentazione della circuiteria a valle pari a 45 mW, e una tensione di uscita pari a circa 3V;
- il microcontrollore: richiede 2.1 mW di potenza per il suo funzionamento
- l'accelerometro: assorbe una potenza pari a 2.8 mW ad una tensione di 3V.

Come si vede dai dati sopra citati, la potenza del transponder è sufficiente ad alimentare il microcontrollore e l'accelerometro. Il dispositivo, però, fin dal primo test, non è riuscito ad accendersi; questo è stato causato dall'insufficienza di potenza giunta al transponder dal campo radio. Quindi si è concluso che questo sistema RFID non era adeguato.

Si sono dovute realizzare ex-novo le bobine per transponder sostituendo quelle presenti in commercio, che, come sopra spiegato, non soddisfacevano le richieste energetiche del dispositivo.

Questo è stato fatto cercando innanzitutto di rendere più alto possibile il fattore di accoppiamento tra le bobine del trasponder e del reader. Si è inoltre cercato di massimizzare l'energia associata al campo magnetico (i valori di induttanza ottenuti sono stati tra 500 μ H e 3 mH). Infine, costruita la bobina, si è fatto in modo che la frequenza di risonanza fosse molto vicina a 125 KHz, accordando l'induttanza misurata ad un opportuno condensatore. Con la bobina così realizzata il trasponder è riuscito a far accendere il dispositivo ad una distanza di circa 20 cm dall'antenna del reader.

Un'ulteriore ostacolo è stata la dimensione; l'antenna infatti doveva essere inserita

all'interno della protesi finestrata da usare per il test; solo il diametro della bobina era di 90 mm, troppo grande per la finestra di 30x12x10 mm.

Dopo una serie di tentativi, si è riusciti a crearne una che soddisfacesse le specifiche, ma, posta all'interno della finestra, non faceva funzionare il dispositivo poiché il titanio causava una schermatura del campo elettromagnetico. Si è quindi scelto di porla all'esterno della protesi in posizione prossimale, immediatamente dietro alla testa. In questo modo si è potuta evitare l'interferenza con l'osteointegrazione e si è potuta garantire la mobilità articolare purchè, però, le dimensioni fossero ancora più ridotte. Si è quindi capito di non poter creare una bobina con queste caratteristiche. La soluzione è stata quella di utilizzare delle bobine *power choke*, generalmente non usate nel settore delle telecomunicazioni. Esse, grazie alla loro struttura radiale, sono molto adatte a questa applicazione e garantiscono anche induttanze molto elevate in piccole dimensioni.

Tutto il resto del dispositivo è stato reso sotto forma di circuito stampato in maniera da poterlo collocare sulla finestra della protesi d'anca, permettendogli quindi di vibrare in maniera solidale alla protesi durante i test (Figura 4.1 e Figura 4.2).



Figura 4.1: protesi finestrata con dispositivo applicato.

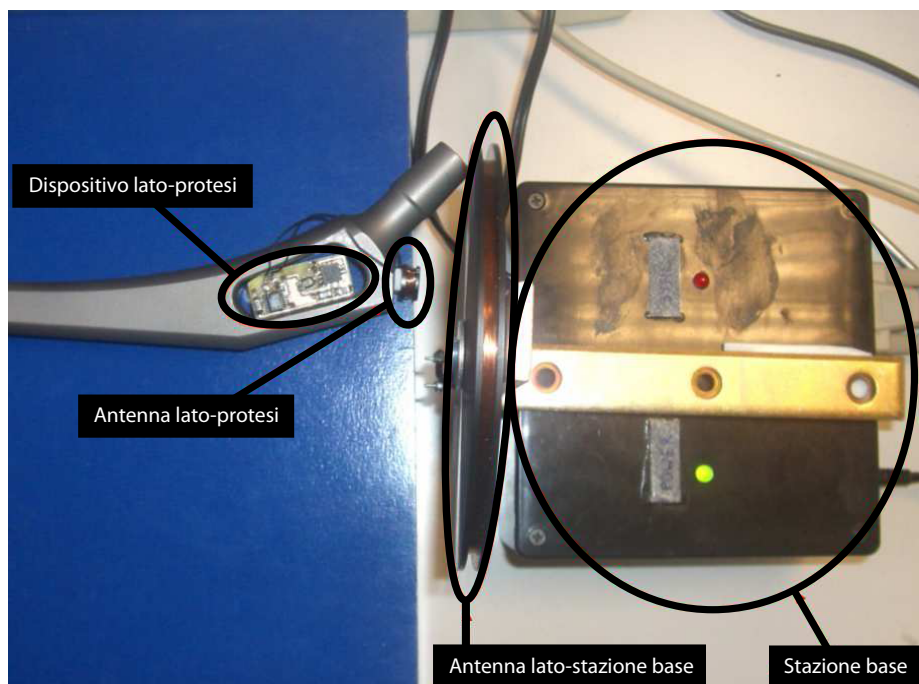


Figura 4.2: setup finale del prototipo.

Metodologia test

È stato usato un femore di vitello in cui è stata impiantata la protesi finestrata con il dispositivo al suo interno. La tecnica di impianto è stata il press-fitting, tramite la quale, dopo aver rimosso la testa del femore, si crea un foro nel canale midollare dell'osso in cui verrà impiantata la protesi martellandola finché non sia completamente inserita.

In questo modo si è simulato il caso di protesi saldamente ancorata all'osso; per simulare, invece, il caso mancata osteointegrazione, si è allargato il foro di alloggiamento e si è ricollocata la protesi, ripetendo poi le prove con la precedente metodologia.

Come si vede in Figura 4.3, è stato necessario fissare il femore con una morsa per rilevare solamente le vibrazioni generate tra osso e protesi e non avere ulteriori contributi dal movimento della protesi. Con questo setup sono stati svolti due tipi di test; i primi riguardano le prove triassiali in cui è stato usato il trasduttore SoundBag. Le vibrazioni da esso trasmesse sono state trasferite a tutti e tre gli assi cartesiani e rispetto ad essi misurate.

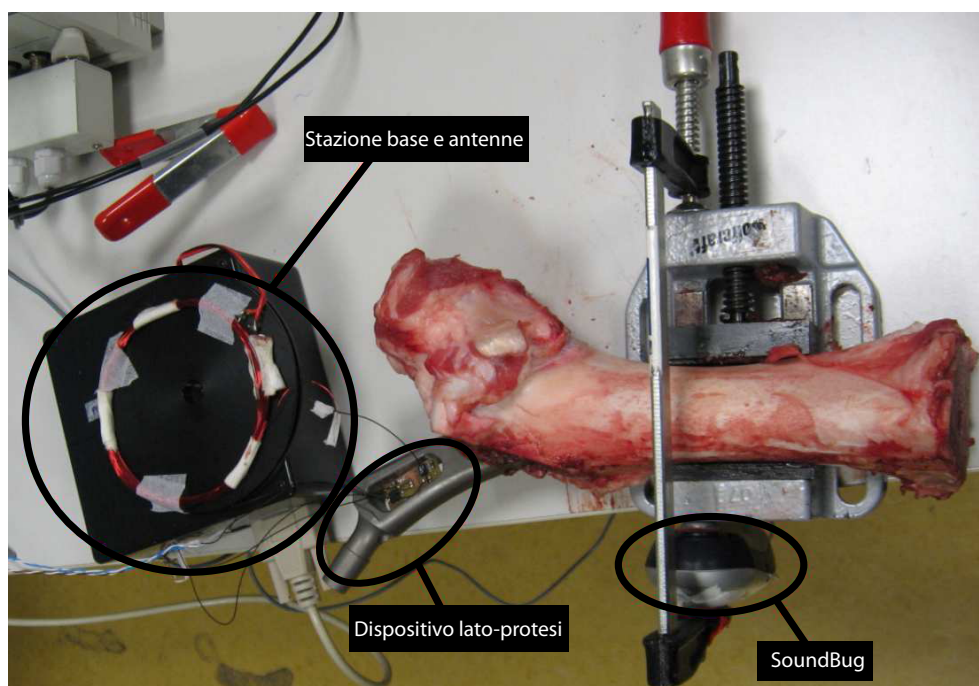


Figura 4.3: Setup sperimentale delle prove triassiali.

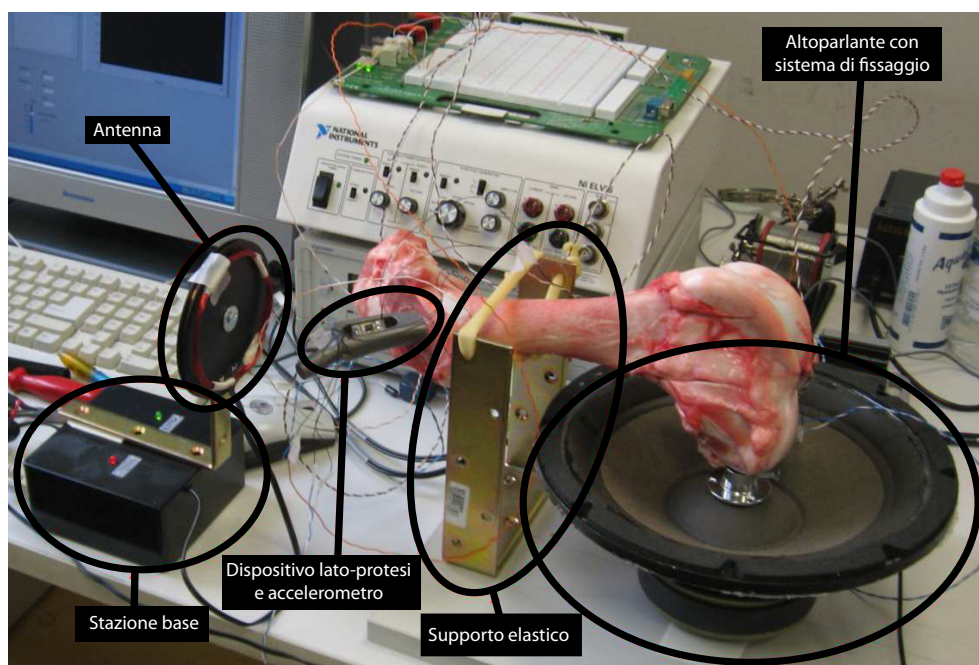


Figura 4.4: Setup sperimentale delle prove mono-assiali.

Le altre prove sono state invece eseguite con l'altoparlante. È stato scelto di analizzare le vibrazioni lungo un solo asse, quello Z, in corrispondenza del quale, nelle prove precedenti si erano avuti i risultati migliori.

In entrambi i casi i dispositivi per indurre le vibrazioni sono stati pilotati mediante un segnale audio costituito da una sinusoide pura, la cui frequenza è stata fatta variare in una banda compresa fra 100 Hz e 1500 Hz, con passo pari a 100 Hz. A differenza del primo caso, nel secondo le vibrazioni generate sono state perfettamente sinusoidali e non hanno introdotto distorsioni e non linearità. Questo ha aggiunto difficoltà all'analisi che per questo si è svolta in una sola direzione (Figura 4.4).

I dati, dopo essere stati inviati al PC attraverso il dispositivo RFID, sono stati analizzati in due modi:

- mediando i valori di inviluppo misurati nel tempo per ogni frequenza;
- calcolando l'ampiezza picco-picco dei segnali in uscita dall'accelerometro per ogni frequenza.

In aggiunta a questi, nel secondo gruppo di prove si è usato un ulteriore metodo: il calcolo del rapporto fra le ampiezze picco-picco dei segnali di uscita dall'accelerometro e quelli di entrata prodotti dal generatore di vibrazioni per ogni frequenza.

Risultati

Nelle prove triassiali è emerso che in tutti e tre gli assi cartesiani nel caso di mobilitazione c'è stato un calo delle ampiezze delle vibrazioni in uscita rispetto a quando la protesi era saldamente ancorata all'osso. Questo si è ricavato con entrambi i metodi di analisi. In direzione assiale, il calo di ampiezza è emerso però in maniera meno significativa, mentre la direzione orizzontale (asse Z) è stata quella in cui se ne è avuto un maggiore riscontro ed è quindi stata usata per le prove monoassiali.

Anche in esse si è avuto lo stesso risultato che in quelle precedenti. Si può anche dedurre che, all'aumentare della mobilitazione, diminuiscono l'ampiezza e la frequenza di risonanza del segnale. Infatti, quando l'impianto è saldo la risposta in ampiezza ha un picco di risonanza a 600 Hz, ad una prima mobilitazione esso si sposta a 400 Hz e ad una tarda mobilitazione esso non è più visibile (Figura 4.5-4.7).

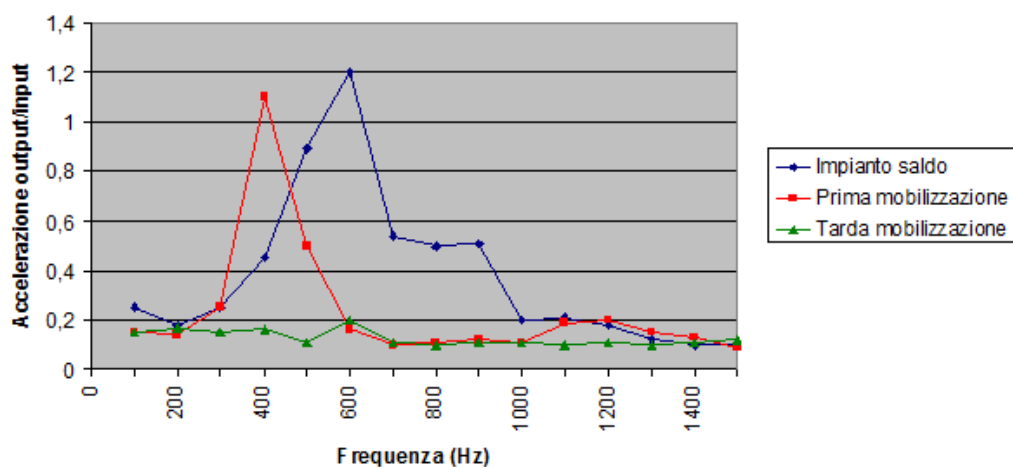


Figura 4.5: Grafico delle risposte in ampiezza picco-picco calcolate mediante il rapporto fra il segnale di output e di input delle prove mono-assiali.

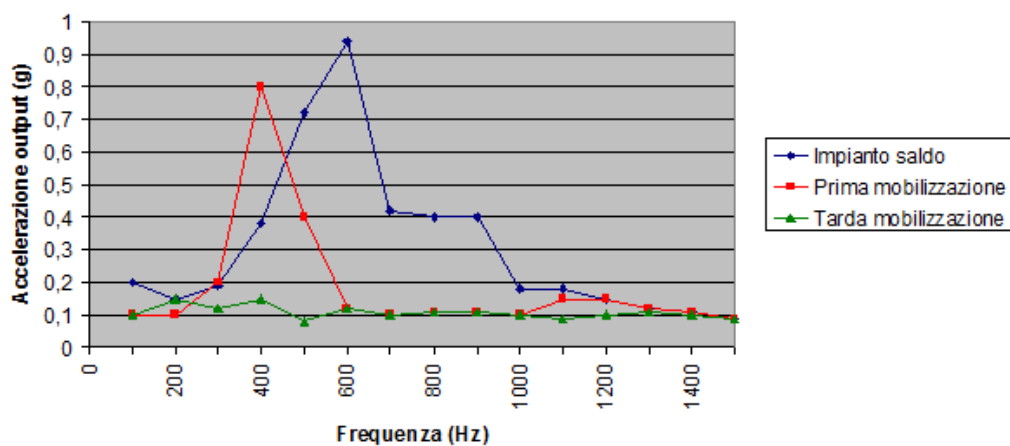


Figura 4.6: Grafico delle risposte in ampiezza picco-picco calcolate mediante il solo segnale di output delle prove mono-assiali.

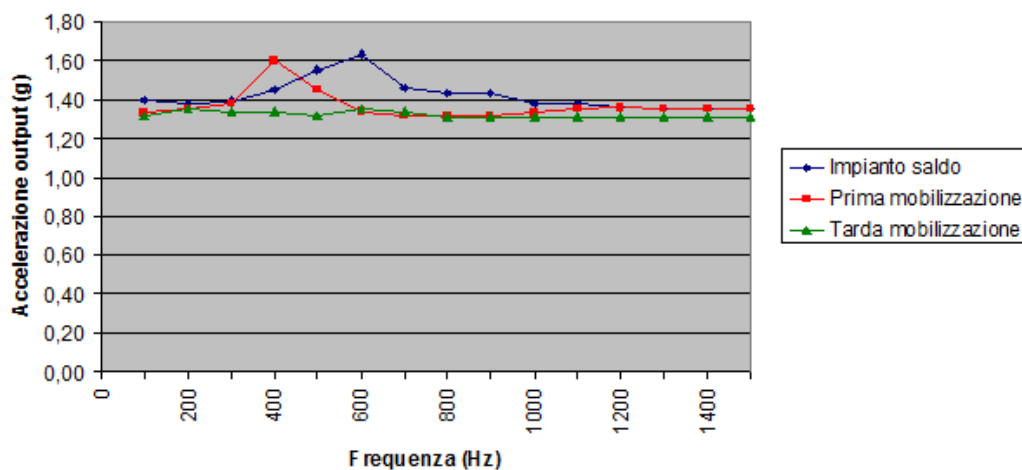


Figura 4.7: Grafico della risposta in ampiezza calcolata mediante involuppo delle prove mono-assiali.

Questo risultato si spiega considerando il liquido viscoso che nel caso di scarsa osteointegrazione si interpone tra osso e impianto. Il passaggio attraverso esso delle vibrazioni ne comporta un'attenuazione e quindi una riduzione delle ampiezze proporzionale al grado di mobilitazione. Inoltre, il fluido impedisce il passaggio delle vibrazioni più veloci; questo fa sì che la frequenza di risonanza si sposti a frequenze sempre più basse e cali di ampiezza, fino a scomparire nel caso di grave mobilitazione.

4.2 Misure tramite impedenza elettrica

Come è stato messo in evidenza dagli studi di cui si è precedentemente parlato, l'analisi di impedenza elettrica all'interfaccia osso-protesi può essere una valida metodologia di indagine per valutare lo stato dell'impianto. La novità apportata da questo studio rispetto a quelli passati è di misurare questo valore all'interno del corpo e trasmetterlo all'esterno.

4.2.1 Prove in vitro

Con queste prove in vitro si è voluto verificare se esistesse, e quale fosse, il legame tra osteointegrazione e variazione di alcuni parametri caratterizzanti l'impedenza: modulo, fase, resistenza e reattanza. Si è infatti utilizzato un impedenzometro standard, trascurando la trasmissione telemetrica.

Strumentazione usata

Misuratore di impedenza Digimess RLC300: permette di misurare il modulo e la fase dell'impedenza e, grazie ad un'interfaccia seriale, può effettuare misure automatiche essendo pilotato da PC.

È stato scelto per tutte le prove un segnale di misura sinusoidale a 50 Hz, 100 Hz, 1 KHz e 10 KHz e ampiezza pari a 1 V. Per evitare fenomeni di polarizzazione interna al tessuto osseo, l'offset della sinusoide è stato sempre posto a zero.

Software per la gestione delle acquisizioni: è stato realizzato un software per pilotare

il misuratore di impedenza in modo automatico, al fine di gestire le acquisizioni dei dati più agevolmente.

Metodologia test

Sono state inserite 2 viti d'acciaio alla distanza di 1 cm in un femore di vitello, tagliato appena al di sotto della testa e a metà della sua lunghezza, al fine di emulare la protesi.

Sono stati presi in considerazione due casi:

- *impianto stabile*: avvitando le viti in modo saldo nella componente ossea;
- *impianto mobilizzato*: si è a poco a poco allargato il foro delle viti in modo tale da simulare prima uno stato di lieve mobilizzazione e poi uno di grave, corrispondenti rispettivamente alla prima e alla tarda mobilizzazione.

Le prove sono state svolte sia sulla componente compatta sia su quella spugnosa.

- *Componente compatta (Figura 4.8)*: le viti sono state avvitate per circa 3 mm in direzione radiale. Tutte le prove sono state svolte sia a secco, caso in cui tra osso e protesi si interpone l'aria, che è un isolante, sia inserendo tra osso e protesi un liquido conduttore elettrico composto da soluzione fisiologica e midollo osseo. Le viti sono state avvitate per circa 3 mm in direzione radiale dalla superficie laterale dell'osso.

- *Componente spugnosa (Figura 4.9)*: le viti sono state inserite in direzione longitudinale sulla sezione prossimale, unico accesso alla componente spugnosa. Vista l'inevitabile presenza di midollo osseo, non si è potuto condurre le prove a secco, ma solo con la presenza di liquido conduttivo.

Ogni prova ha avuto un periodo di acquisizione di circa un minuto in cui sono stati collezionati 30 campioni, che, dopo essere stati mediati nel tempo, sono stati rappresentati in funzione della frequenza a cui sono stati misurati.

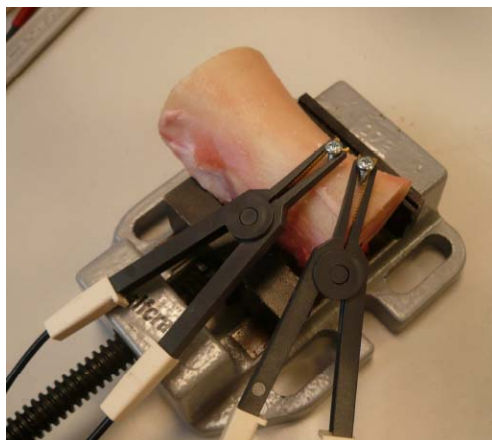


Figura 4.8: misura di impedenza elettrica sulla componente compatta dell'osso.

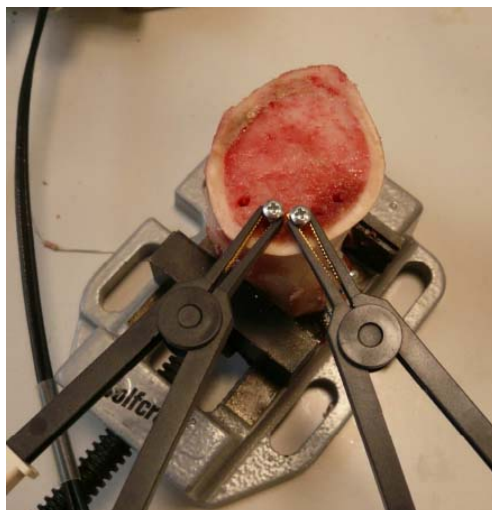


Figura 4.9: misura di impedenza elettrica sulla componente spugnosa dell'osso.

Risultati

Prova a secco sulla componente compatta

All'aumentare della mobilizzazione, e quindi all'aumentare dello spazio tra osso e protesi, si è verificato un aumento del modulo dell'impedenza e della sua parte reale, corrispondente alla resistenza (Tabella 4.1). Questo è del tutto plausibile in quanto maggiore è il distacco tra protesi e osso, maggiore è l'aria che si interpone tra essi e quindi, essendo essa isolante, è maggiormente difficoltoso il passaggio della corrente. Si è anche verificata una diminuzione della fase e della reattanza. Per la fase

questo comportamento è vero solo alle alte frequenze. Infatti a frequenze basse si comporta in modo opposto.

In generale alle basse frequenze si hanno variazioni più evidenti di resistenza, reattanza e modulo, mentre alle alte quelle della fase (vedi Appendice A).

Sostanza interstiziale	Componente Ossea	Impianto saldo	Prima mobilizzazione	Tarda mobilizzazione
Isolante	Compatta	870 K Ω	4.5 M Ω	12 M Ω

Tabella 4.1: valori di resistenza elettrica misurati in continua. Prova svolta con sostanza interstiziale isolante sulla componente compatta.

Prova con sostanza interstiziale conduttiva sulla componente compatta e spugnosa

Anche in queste prove i risultati hanno confermato le aspettative sia per quanto riguarda la componente compatta sia per quella spugnosa. Infatti si è evidenziata una diminuzione del modulo dell'impedenza e del valore della resistenza man mano che la protesi veniva mobilizzata (Tabella 4.2). Questo è dovuto al liquido conduttivo che è presente in maggiore quantità più grande è lo spazio tra protesi e osso.

In entrambi i casi si è verificato un aumento della fase e della reattanza.

La maggior differenza tra le prove con la componente compatta e quelle con la componente spugnosa è emersa nella loro dipendenza dalla frequenza. Nella componente compatta si sono riscontrati forti variazioni del modulo, della resistenza e della reattanza alle basse frequenze e della fase alle alte frequenze. Nella componente spugnosa, invece, non si è verificato un andamento così definito in funzione della frequenza per nessuno dei parametri considerati (vedi Appendice A).

Sostanza interstiziale	Componente Ossea	Impianto saldo	Prima mobilizzazione	Tarda mobilizzazione
Conduttiva	Compatta	100 K Ω	80 K Ω	55 K Ω
	Spugnosa	75 K Ω	50 K Ω	35 K Ω

Tabella 4.2: valori di resistenza elettrica misurati in continua. Prova svolta con sostanza interstiziale conduttiva sulle componenti compatta e spugnosa.

4.2.2 Prove in vivo (studio pilota)

Questo primo gruppo di prove in vivo è stato attuato al fine di testare l'impedenzometro impiantabile e capire se fornisse valori di impedenza corretti. Esso non è stato impiantato ma è stato utilizzato solo per misurare l'impedenza al momento dell'impianto e a quello dell'espianto. Inoltre, si è anche potuto capire se i risultati in vivo concordassero con quelli in vitro.

Strumentazione usata

Misuratore di impedenza Digimess RLC 300: lo stesso usato anche per le prove in vitro. Esso è servito ad avere un termine di confronto per capire se i dati rilevati dal misuratore di impedenza impiantabile fossero attendibili.

Misuratore di impedenza impiantabile (Figura 4.10): esso è stato sviluppato per l'occasione dal Politecnico di Milano. È dotato di un dispositivo wireless Bluetooth (BT) che permette la trasmissione dei dati al PC.

L'idea iniziale era quella di usare il prototipo con tecnologia RFID usata anche nelle prove in vitro dell'analisi vibrazionale. Ci si è accorti subito però che esso non era adatto. Infatti, in primo luogo la distanza tra la protesi e l'esterno del corpo è maggiore di 3 cm, che è la massima garantita dal prototipo.

Oltre a questo il consumo di potenza era comunque troppo alto e l'antenna non riusciva ad alimentare la batteria per garantire il trasferimento dei dati.

Metodologia test

Lo studio è stato effettuato su due maiali e si è svolto nell'arco di un mese.

1° giorno (impianto) Attraverso un intervento chirurgico sono state inserite 8 viti, 2 per ogni tibia di ciascuno dei maiali, una in posizione prossimale, l'altra in posizione distale. In questo modo si è voluta ricreare la situazione di un impianto per studiare l'interfaccia protesi-osso.

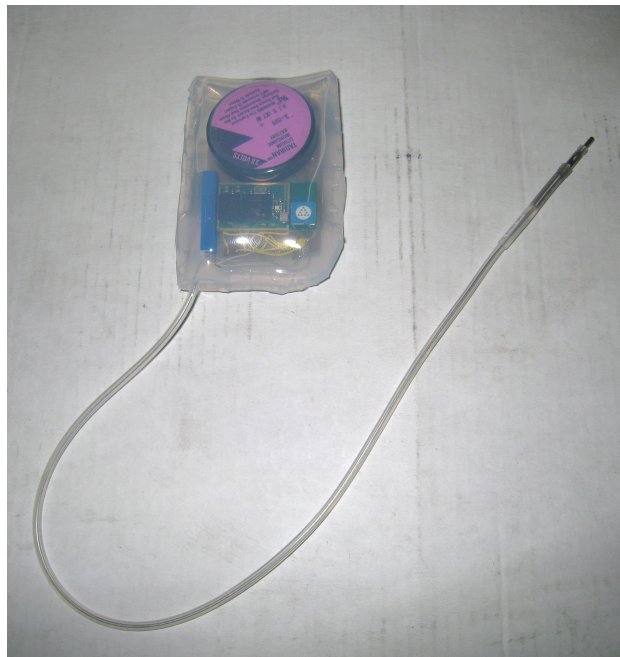


Figura 4.10: misuratore di impedenza impiantabile.

Le viti (vedi Appendice B) sono state costruite in maniera tale da avere una cavità al loro interno chiusa da una parte mediante sabbatura e dall'altra da un tappo in polietilene che evitasse l'entrata di liquidi corporei ma che potesse essere rimosso per effettuare la misura.

Quest'ultima è stata compiuta usando 2 cateteri. Una loro estremità è stata inserita, una volta rimosso il tappo, all'interno della vite; le altre sono state collegate al Digimess RLC 300 e al dispositivo impiantabile, rispettivamente.

Infine è stata suturata l'incisione.

Dopo 30 giorni (espianto) È stata praticata l'eutanasia sui maiali ed è stata ri-misurata l'impedenza con la stessa metodologia sopra descritta.

Dopo 90 giorni È pianificata l'analisi istologica di una vite sulla quale non è stata effettuata la misura mediante chiave torsionometrica. A causa di disguidi tecnici non è stato possibile eseguire correttamente la misura del livello di osteointegrazione mediante chiave torsionometrica ed effettuare la operazione ad essa correlate.

Risultati

Nella Tabella 4.3 viene riportato l'elenco completo di tutte le misure effettuate: modulo e fase dell'impedenza degli 8 impianti ed espianti. Le misure sono state condotte con entrambi i misuratori di impedenza.

			Digimess RLC				Impedenzometro Bluetooth			
			Impianto		Espianto		Impianto		Espianto	
Maiale	Tibia	Vite	Z -Ohm-	Φ(Z)-Deg-	Z -Ohm-	Φ(Z)-Deg-	Z -Ohm-	Φ(Z)-Deg-	Z -Ohm-	Φ(Z)-Deg-
1		D	49.51	0.07	61.67	-1.6	42.42	0.03	51.49	0.01
		S	192.29	-10.38	851.51	-9.49	167.33	-1.45	714.97	-2.5
	D	D	48.64	0.08	49.27	0.06	42.15	0.05	41.7	0.04
		P	403.16	-5.12	932.32	-11.81	342.05	-1.22	781.4	-4.47
2		D	487.98	-5.02	217.96	-9.19	436.58	-1.37	184.19	-1.38
		S	492.81	-3.19	431.84	-9.69	421.91	-0.52	373.18	-2.61
	D	D	74.37	0.08	114.57	-34.4	65.63	0.07	199.15	166.68
		P	408.95	-6.36	848.01	-12.24	341.96	-1.53	703.38	-5.01

Tabella 4.3: elenco completo delle misure di impedenza elettrica effettuate. Le misure evidenziate in blu sono relative alla tibia che ha subito la frattura, mentre le misure evidenziate in rosso sono state afflitte da un problema tecnico al catetere di misura.

Analisi del modulo dell'impedenza

È stato scelto innanzitutto di analizzare la variazione che ha subito l'impedenza elettrica durante il mese intercorso dall'impianto delle viti al loro espianto (Tabella 4.4). Dalle prove in vitro, infatti, si è ricavato che essa è uno dei parametri maggiormente correlati all'osteointegrazione. Si è scelto di calcolarla in percentuale applicando la seguente relazione:

$$\text{variazione } |Z| (\%) = \frac{|Z|_{\text{espianto}} - |Z|_{\text{impianto}}}{|Z|_{\text{impianto}}} \quad (4.1)$$

			Digimess RLC		Impedenzometro Bluetooth	
Maiale	Tibia	Vite	Var Z -%-	Var Φ (Z)-%-	Var Z -%-	Var Φ (Z)-%-
1		D	24.56	-238.71	21.38	-66.67
		S	342.83	-8.57	327.28	72.41
	D	D	1.3	-25	-1.07	-20
		P	131.25	130.66	128.45	266.39
2		D	-55.33	83.07	-57.81	0.73
		S	-12.37	203.76	-11.55	401.92
	D	D	54.05	-43100	203.44	238014.29
		P	107.36	92.45	105.69	227.45

Tabella 4.4: variazione percentuale di $|Z|$ e $\Phi(Z)$ per tutte le viti calcolata con i dati raccolti sia mediante il misuratore d'impedenza Digimess RLC sia mediante l'impedenzometro impiantabile. Le misure evidenziate in blu sono relative alla tibia che ha subito la frattura, mentre le misure evidenziate in rosso sono state afflitte da un problema tecnico al catetere di misura.

In quasi tutti i casi si è avuto una variazione percentuale positiva di $|Z|$, dal momento dell'impianto a quello dell'espianto (un esempio si ha in Figura 4.11). Con l'andare del tempo quindi il modulo dell'impedenza è cresciuto.

Infatti, in un ambiente biologico vivo, all'interno delle ossa, così come nei tessuti ad esse circostanti, sono presenti liquidi fisiologici quali il sangue, il midollo o sostanze interstiziali che, in generale, sono conduttivi. Essi sono presenti anche al momento dell'impianto tra protesi e osso. Aumentando il contatto però, e quindi l'osteointegrazione, si avrà una progressiva diminuzione della quantità di tale liquido; questo fa sì che diminuisca la conduttività e quindi aumenti la resistenza.

I risultati qui ottenuti rispecchiano quelli ottenuti in prove analoghe in vitro (con sostanza interstiziale conduttiva sulla componente compatta e spugnosa).

Dalle Tabelle 4.3 e 4.4 si vede anche che la variazione del modulo dell'impedenza è di gran lunga più elevata in zona prossimale. Una possibile spiegazione per questo fenomeno è che, a differenza della zona distale, la zona prossimale ha una forte presenza di osso spongioso. Esso, essendo formato da trabecole che aumentano la superficie di adesione, ha probabilmente favorito e reso più veloce l'osteointegrazione.

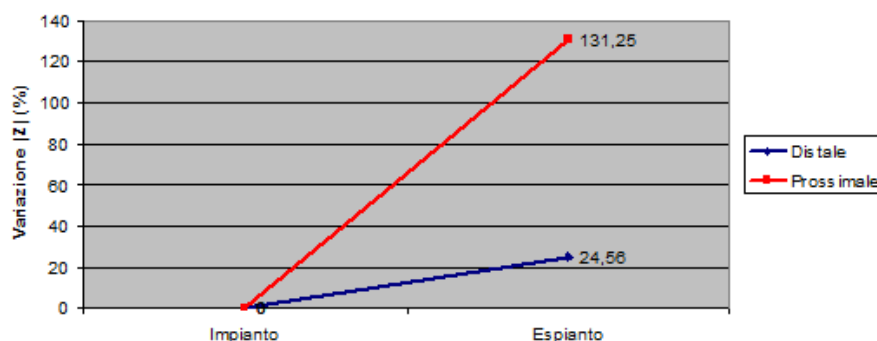


Figura 4.11: esempio di variazione percentuale di $|Z|$ fra impianto ed espianto. I dati sono relativi ad un impianto in zona distale e ad un impianto in zona prossimale.

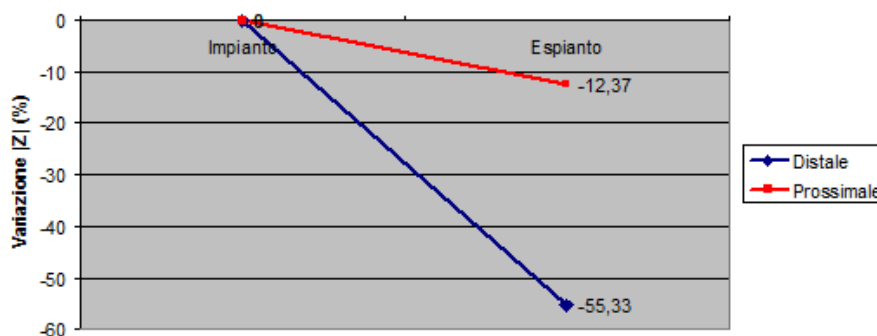


Figura 4.12: esempio di variazione percentuale di $|Z|$ fra impianto ed espianto. I dati sono relativi agli impianti in zona distale e prossimale con frattura della tibia nella zona circostante gli impianti.

Due degli otto impianti non hanno presentato la proporzionalità diretta tra osteointegrazione e modulo dell'impedenza. Questi sono quelli in posizione distale e prossimale sulla tibia sinistra del maiale n.2. Durante l'impianto della vite in zona distale, però, si è verificata la frattura della porzione tibiale circostante, la quale poi si è estesa anche alla parte prossimale.

In questo caso il modulo dell'impedenza ha inizialmente raggiunto valori molto elevati, che poi sono diminuiti con l'andare del tempo (Figura 4.12).

Non si è riusciti a dare un spiegazione a questo fenomeno, ma in ogni caso, non essendo l'osso sano, i dati in esso misurati non sono significativi per la valutazione di una corretta osteointegrazione.

Analisi della fase dell'impedenza

Si è provato anche ad analizzare il comportamento della fase e capire se la sua variazione percentuale fosse in qualche modo collegata all'osteointegrazione. La formula usata è stata la stessa che per l'impedenza:

$$\text{variazione}\Phi(\%) = \frac{\Phi_{\text{espianto}} - \Phi_{\text{impianto}}}{\Phi_{\text{impianto}}} \quad (4.2)$$

Essa però, come mostra chiaramente la Tabella 4.4, non ha un comportamento per niente lineare e non è quindi utile per valutare un'eventuale mobilitazione della protesi. Nella maggior parte dei casi, però, essa è negativa, o, al più, minimamente positiva. Questo fa pensare ad un contributo capacitivo confermato dal calcolo della reattanza (che per semplicità viene fatto solo con i dati acquisiti dal Digimess RLC).

			Impianto		Espianto	
Maiale	Tibia	Vite	Resistenza (Ohm)	Reattanza (Ohm)	Resistenza (Ohm)	Reattanza (Ohm)
1		D	49.51	≈0	61.66	-1.60
		S	188.29	-33.87	840.80	-134.53
	D	D	48.64	≈0	49.27	≈0
		P	401.53	-36.14	914.21	-182.84
2		D	480.04	-38.88	215.23	-34.43
		S	492.07	-27.55	425.50	-72.33
	D	D	74.37	≈0	94.49	-64.25
		P	406.52	-44.72	827.57	-182.06

Tabella 4.5: valori di resistenza e reattanza dell'impedenza misurata al momento dell'impianto e dell'espianto mediante Digimess RLC. I dati evidenziati in blu sono relativi alla tibia che ha subito la frattura.

Come si vede dalla Tabella 4.5 essa infatti è sempre minore o uguale a zero e quella misurata durante l'impianto è minore rispetto alla corrispettiva per l'espianto. Lo stesso andamento si era riscontrato anche nelle prove in vitro. Non è però ancora stato trovato un modello elettrico che possa descrivere in maniera esaustiva il comportamento del tessuto osseo e le sue mutazioni in presenza di una protesi metallica.

Quindi sarebbe azzardato ipotizzare che la reattanza sia totalmente capacitiva; infatti essa potrebbe avere contributi sia da capacità che da induttanze la cui somma risulterebbe sbilanciata in senso negativo. In aggiunta a questo, in generale il suo contributo è molto più piccolo rispetto a quello della resistenza; a seguito di tutte queste considerazioni si è deciso di trascurare l'analisi di fase e reattanza.

Analisi della della misura dell'impedenzometro BT

Un altro importante risultato ricavato da queste prove è stata la validità di misura dell'impedenzometro BT impiantabile. Come si può vedere dalle Figura 4.13 e Figura 4.14, i valori registrati dai misuratori di impedenza sono sostanzialmente equivalenti. Nel caso della vite in posizione distale della tibia destra del secondo maiale si ha però una forte discrepanza tra i due valori. Questa però è dovuta ad un problema tecnico al catetere di misura.

Meno significativa è la differenza che c'è tra le due misure sulla vite distale della gamba destra del primo maiale. Infatti, come mostra la Tabella 4.4, con l'impedenzometro BT si è verificata una diminuzione del modulo dell'impedenza tra impianto e espianto. Essa però è minima e può essere approssimata a zero, considerando le piccole imperfezioni o interferenze che si verificano durante ogni misurazione. A conferma di ciò è anche il fatto che in zona distale le variazioni sono sempre molto minori rispetto alla zona prossimale.

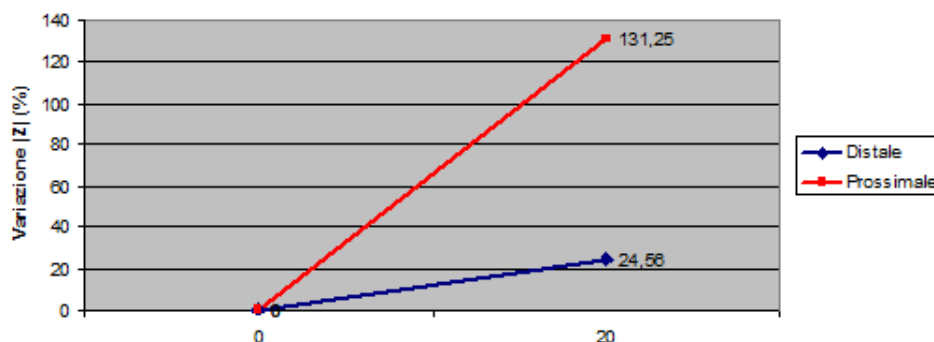


Figura 4.13: variazione percentuale di $|Z|$ fra impianto ed espianto misurate dall'impedenzometro Digimes RLC300.

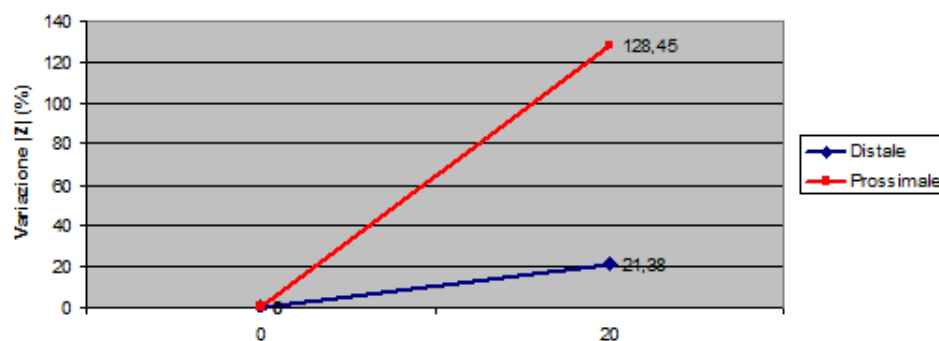


Figura 4.14: variazione percentuale di $|Z|$ fra impianto ed espianto misurate dall'impedenziometro BT impiantabile.

4.3 Conclusioni

È stata dimostrata la validità di entrambi i metodi per la determinazione del grado di osteointegrazione di un impianto ed è stato riscontrato un legame tra essa, l'impedenza nell'interfaccia osso-impianto e le vibrazioni indotte nella protesi.

Inoltre, in entrambi i casi, si vede come a determinare la variazione dei parametri considerati sia il liquido che si interpone tra l'osso e la protesi. Nel caso dell'impedenza esso determina il grado di conducibilità della corrente elettrica; nel caso dell'analisi vibrazionale, invece, avendo un suo intrinseco coefficiente di viscosità, provoca uno smorzamento dell'onda che attraverso esso si propaga. Quindi a differenti quantità di liquido, che determinano differenti gradi di osteointegrazione, corrispondono valori diversi di tali parametri.

In particolare, più aumenta l'osteointegrazione, più aumenta anche il modulo dell'impedenza e più aumenta l'ampiezza delle vibrazioni e la frequenza a cui compare il picco di risonanza.

Mentre le prove vibrazionali sono state attuate solo in vitro, quelle di impedenza sono state fatte sia in vitro che in vivo. Questo è stato molto importante in quanto in entrambi i casi si sono ottenuti gli stessi risultati e quindi si è potuta confermare la validità del metodo.

Nelle prove vibrazionali è stato anche collaudato il prototipo del dispositivo RFID che si è riusciti a rendere sufficientemente piccolo per essere applicato all'interno di una protesi e per poter misurare dall'esterno del corpo i valori delle vibrazioni ad una

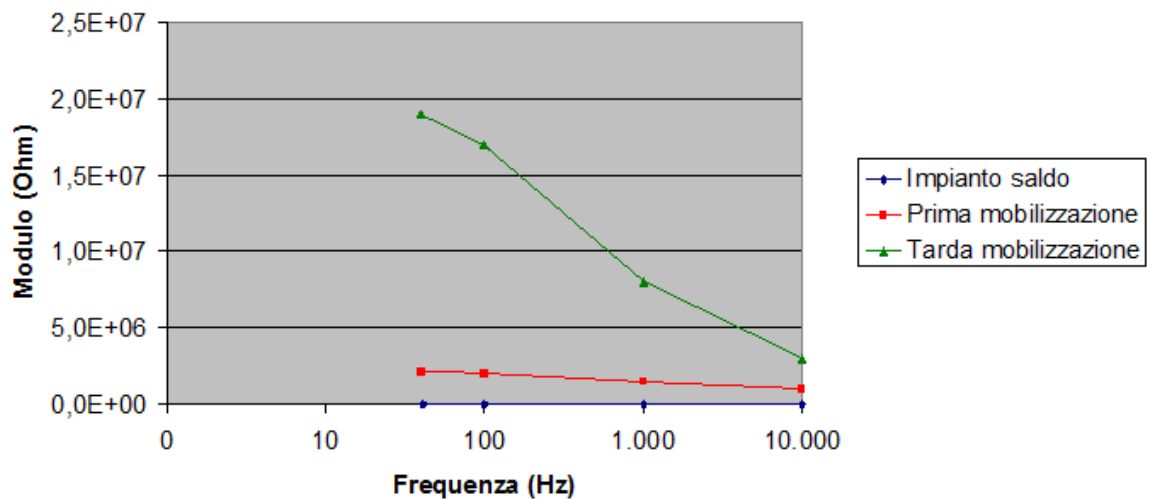
profondità di 3 cm.

4.4 Sviluppi futuri

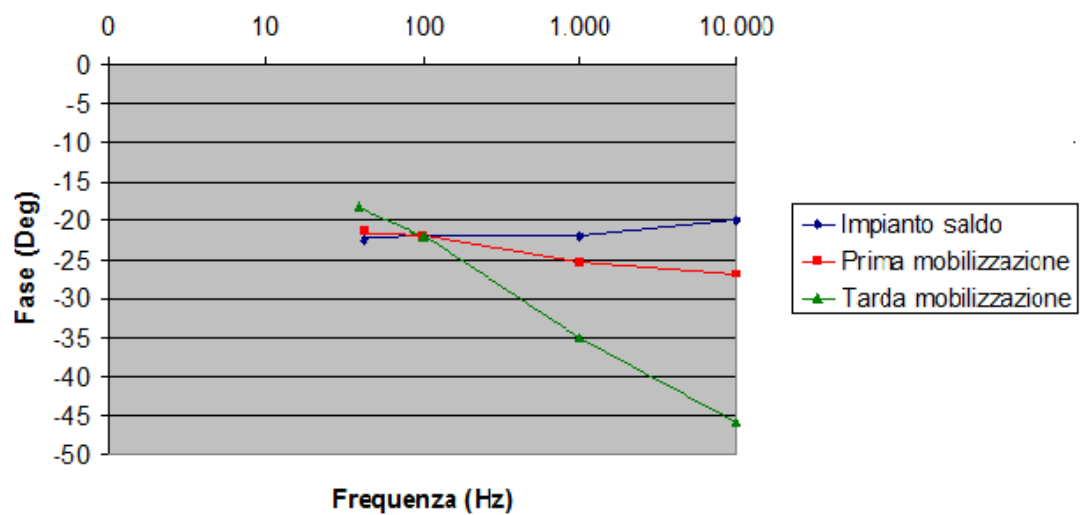
Come detto sopra, il prototipo RFID realizzato si è rivelato idoneo e funzionale nelle prove vibrazionali in vitro. Un ulteriore passo in avanti sarà però quello di modificarlo per poterlo utilizzare nella misura di impedenza. Infatti esso è ancora troppo grande per essere applicato ad un impianto; la soluzione finale potrebbe essere quella di ridurlo fino a raggiungere le dimensioni di un piccolo chip. Inoltre, l'impedenzometro impiantabile, per ora usato nei test in vivo in sostituzione di quello RFID, è stato solo testato al momento dell'impianto e dell'espianto. Manca la verifica della sua efficacia una volta impianto in vivo e la sua capacità di trasferire telemetricamente all'esterno del corpo i dati relativi all'impedenza, cosa che avverrà in test futuri.

Appendice A

Grafici relativi alla misura d'impedenza per la determinazione della mobilizzazione

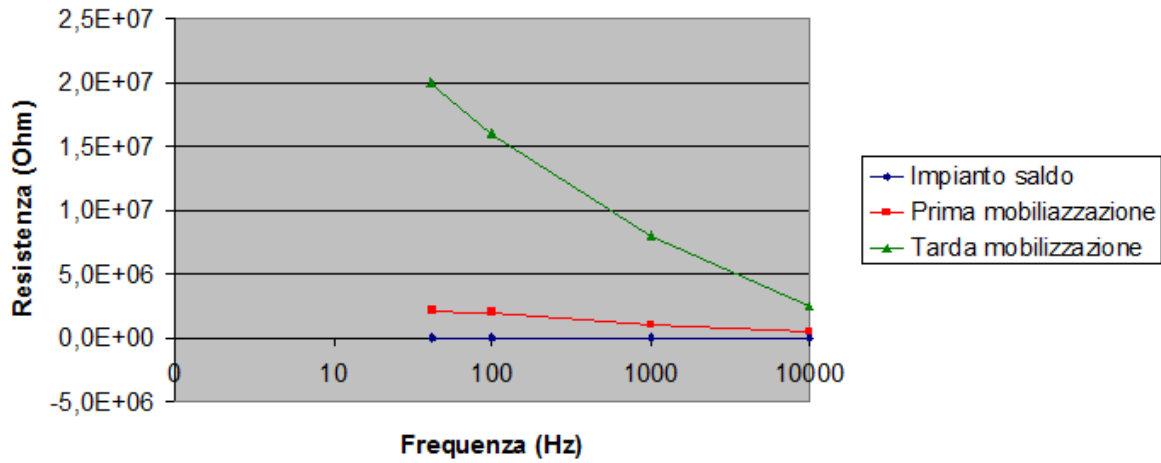


(a)

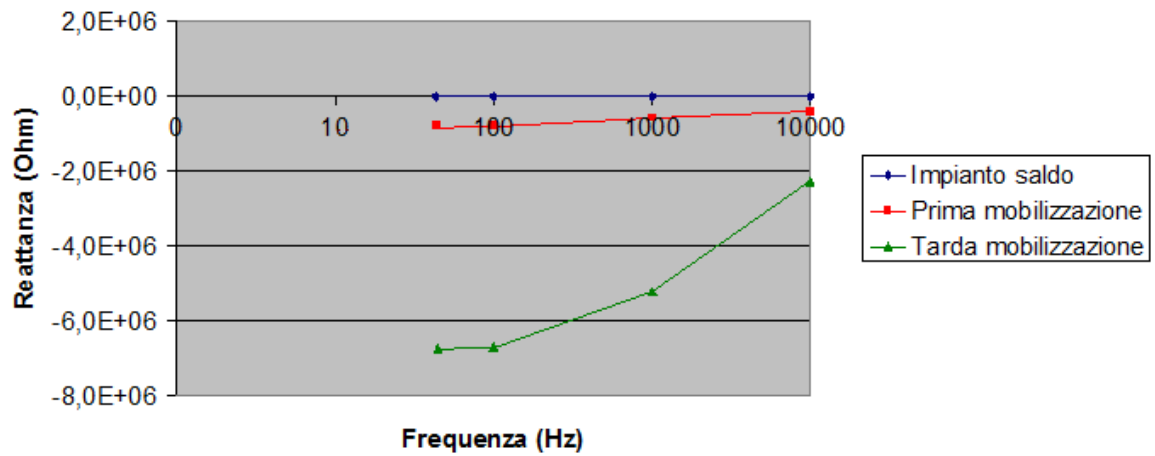


(b)

Figura A.1: (a) modulo e (b) fase per ogni frequenza di misura. Prova svolta con sostanza interstiziale isolante sulla componente compatta.

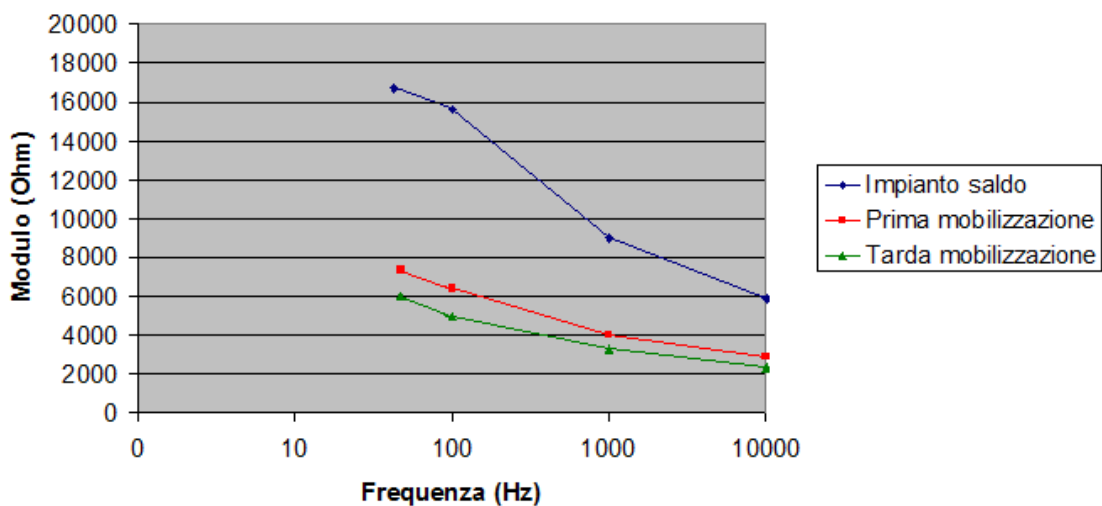


(a)

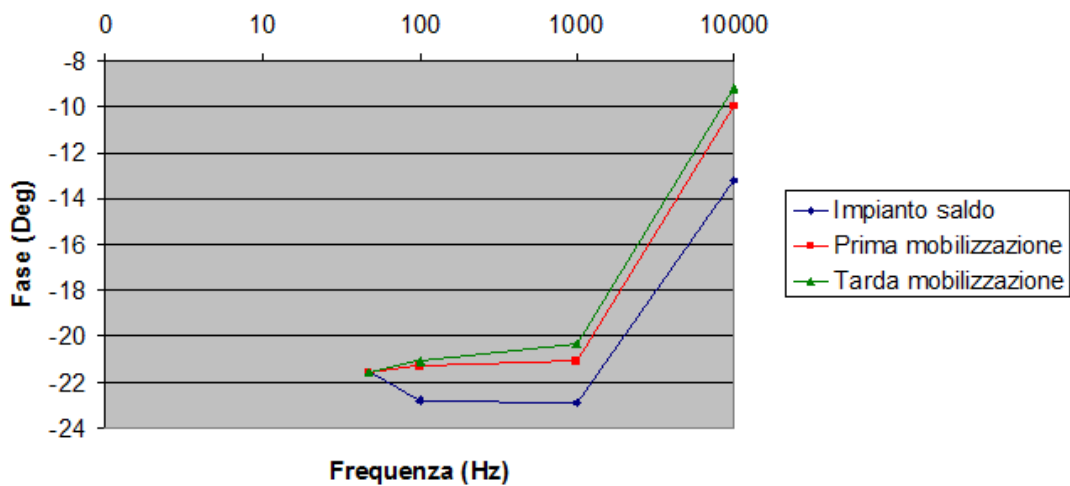


(b)

Figura A.2: (a) resistenza e (b) reattanza per ogni frequenza di misura. Prova svolta con sostanza interstiziale isolante sulla componente compatta.

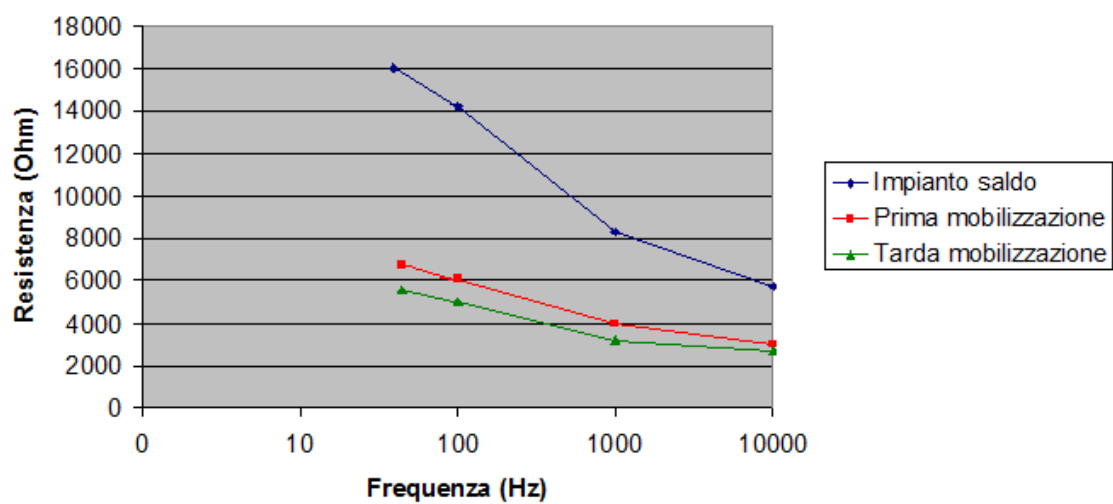


(a)

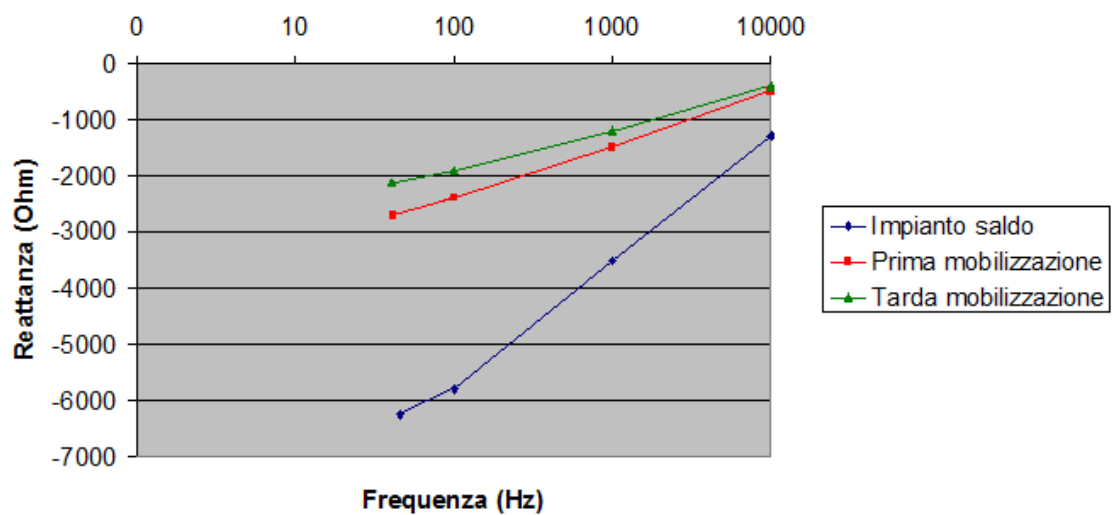


(b)

Figura A.3: (a) modulo e (b) fase per ogni frequenza di misura. Prova svolta con sostanza interstiziale conduttiva sulla componente compatta.

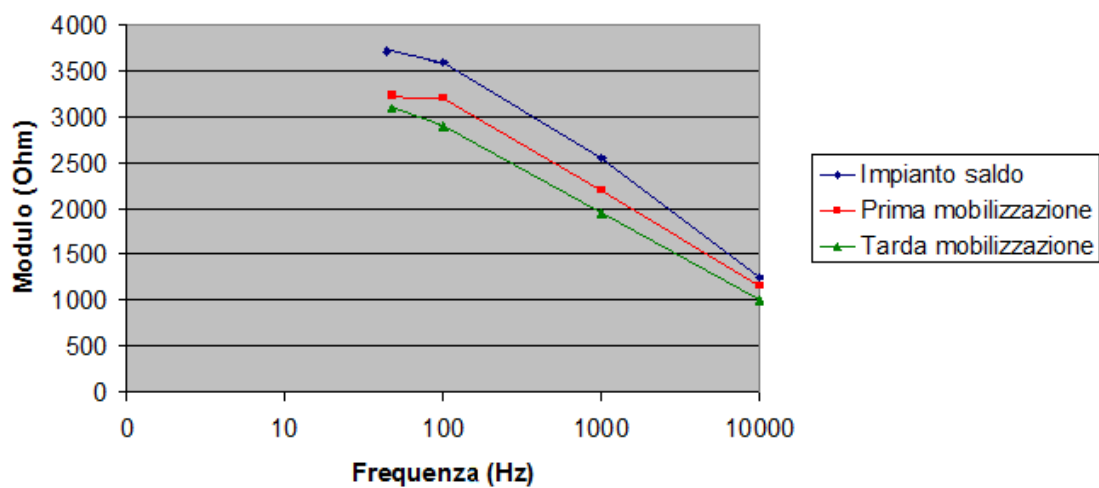


(a)

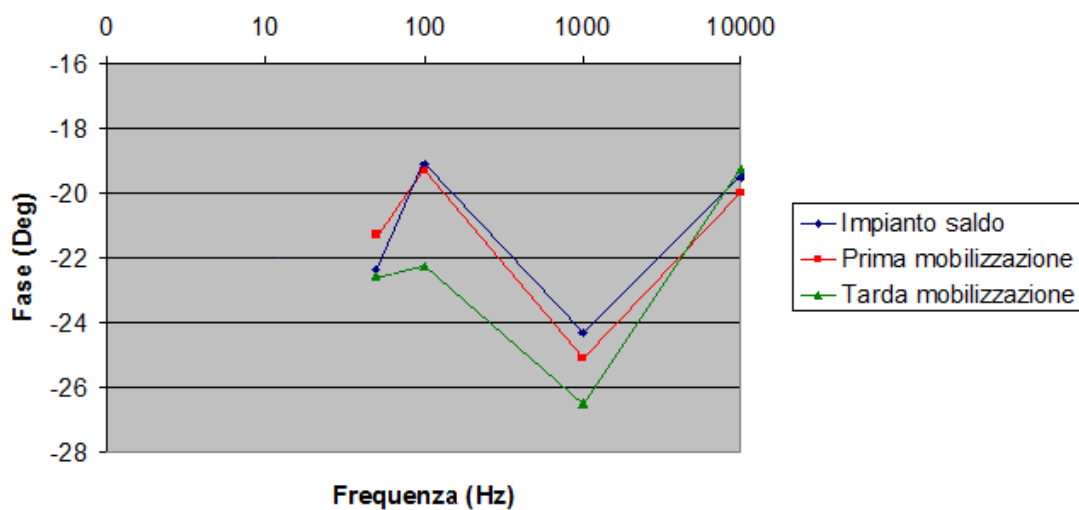


(b)

Figura A.4: (a) resistenza e (b) reattanza per ogni frequenza di misura. Prova svolta con sostanza interstiziale conduttiva sulla componente compatta.

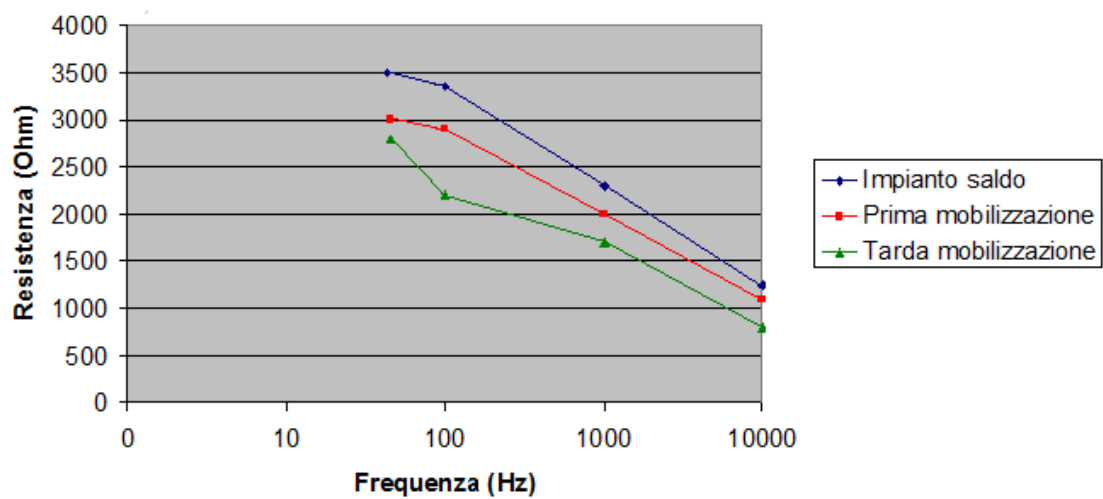


(a)

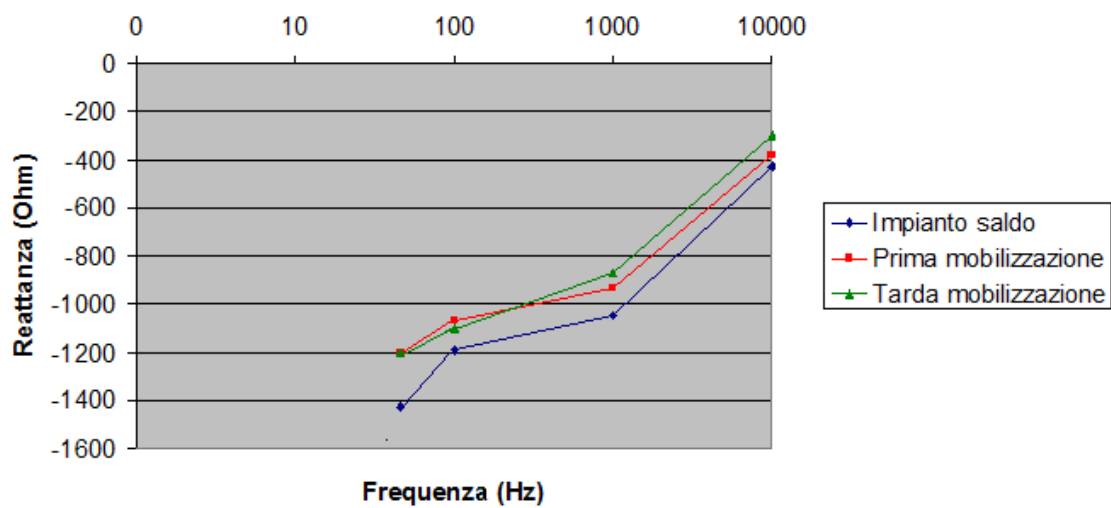


(b)

Figura A.5: (a) modulo e (b) fase per ogni frequenza di misura. Prova svolta con sostanza interstiziale conduttiva sulla componente spugnosa.



(a)



(b)

Figura A.6: (a) resistenza e (b) reattanza per ogni frequenza di misura. Prova svolta con sostanza interstiziale conduttiva sulla componente spugnosa.

Appendice B

Materiale illustrativo delle prove in vivo della misura d'impedenza

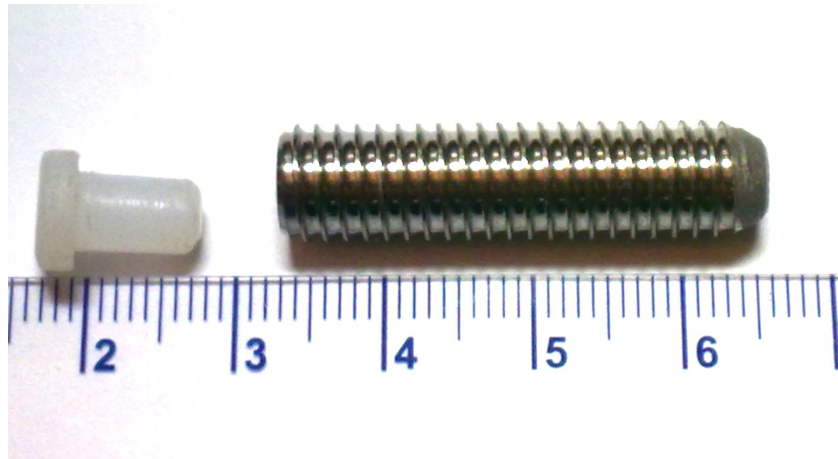


Figura B.1: modello di vite impiantata sul femore del maiale. Il tappo serve a preservarla asciutta al suo interno per poter effettuare le misure con gli elettrodi.

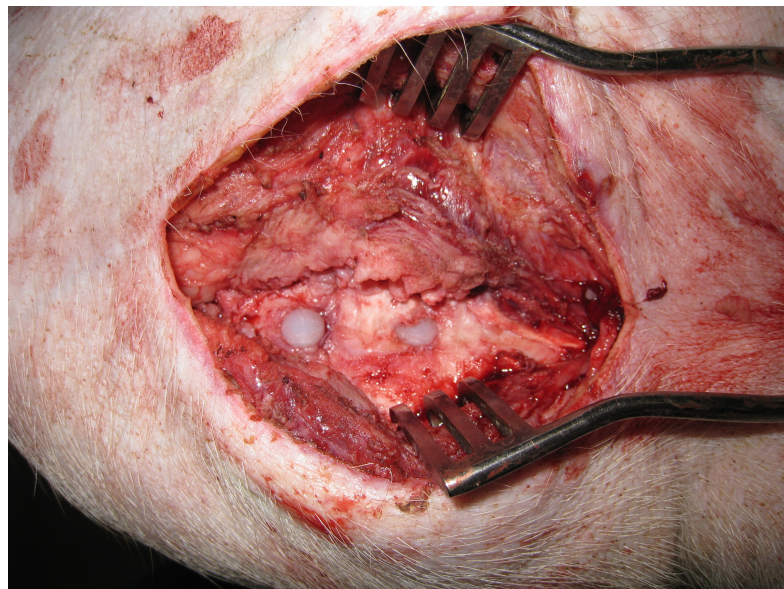


Figura B.2: aspetto delle viti, affioranti solo col tappo, al momento dell'apertura durante l'operazione chirurgica.

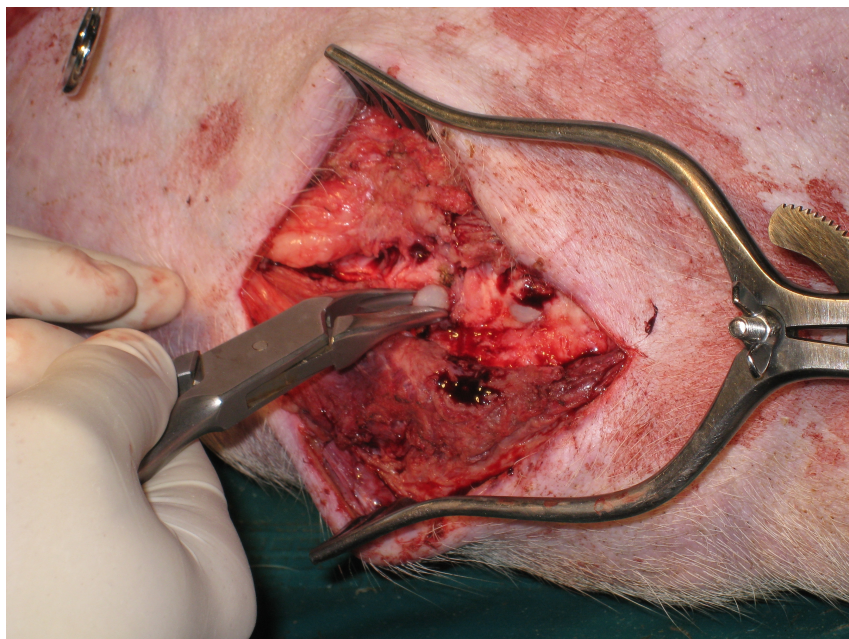


Figura B.3: momento dell'estrazione dei tappi.

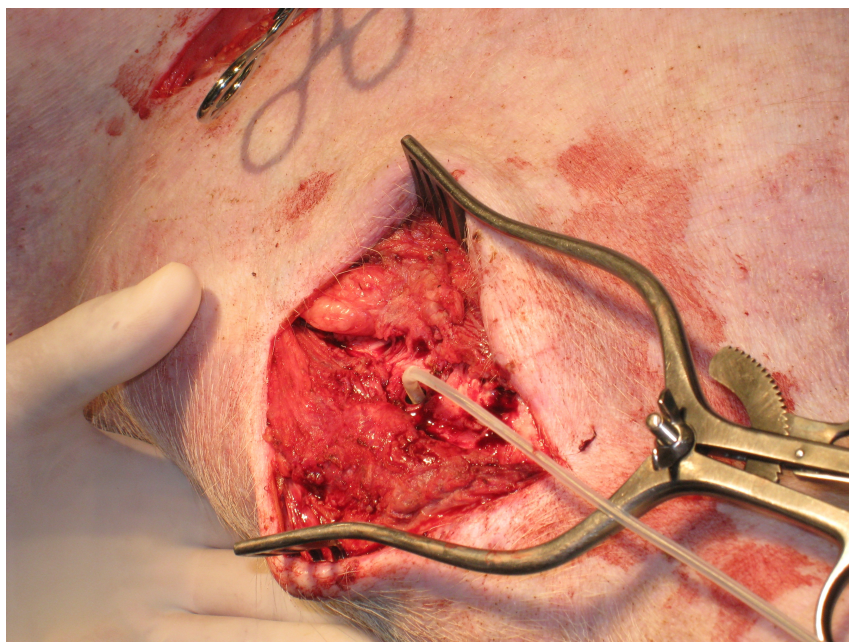


Figura B.4: misura dell'impedenza tramite l'elettrodo inserito nella vite.

Bibliografia

- [1] www.repubblica.it, *Protesi all'anca in aumento: i progressi degli ultimi anni*
- [2] *La protesi totale di ginocchio, informazioni al paziente. Ciò che dovrebbe sapere prima di sottoporsi a un'operazione al ginocchio*; Mathys European Orthopaedics
- [3] *Osteoporosi: le nuove prospettive in ortopedia e traumatologia, la mobilizzazione degli impianti protesici*, U. E. Pazzaglia, G. Zarattini; SpringerLink, April 2007, pp. 235-245
- [4] it.wikipedia.org/wiki/Osteointegrazione
- [5] *Bone implant interface*, H. U. Cameron, ed. Mosby 1994, Cap. 3-4
- [6] *Osteoinduction, osteoconduction and osteointegration*, T. Albrektsson, C. Johansson; Eur Spine J2001; 10:96-101
- [7] *Current interpretation of the osseointegrated response: clinical significance*, T. Albrektsson, G.A. Zarb; Int J Prosthodont 1993; 6:95-105
- [8] *Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 28th Ed.*, W.B. Saunders Company, 1994
- [9] *Osteointegrazione tissutale. Osteointegrazione in odontoiatria. Ed it: Tissue-integrated Protheses Osseointegration in Clinical Dentistry*, P.I. Branemark, G. Zarb, T. Albrektsson; Chicago: Quintessence Publ Co 6:129-40; 10: 175-85; 11: 187-97.
- [10] www.eurekalert.org, *Modeling bone remodeling, 2003-04*
- [11] *Le basi patologiche delle malattie, vol II*, Robbins, ed. Piccin, 1999, pp 1405-1408
- [12] *Le basi patologiche delle malattie, vol II*, Robbins, ed. Piccin, 1999, pp 1404-1405

- [13] alexandria.tue.nl/extra2/200510655.pdf, *Modeling and remodeling in bone tissue*, R. Ruimerman
- [14] *Computer-simulated bone architecture in a simple bone-remodeling model based on a reaction-diffusion system*, K. Tezuka, Y. Wada, A. Takahashi, M. Kikuchi; *J Bone Miner Metab*: vol 23;No.1;page.1-7 (2005)
- [15] *Proposta di valutazione microtomografica di alcuni sostituti ossei*, R. Bedini, R. Pecci, P. Ioppolo, D. Meleo, A. Bianco, P. Casti; ISS, 2008
- [16] *Implant surfaces and interface processes*, B. Kasemo, J. Gold; *Adv Dent Res*, vol 13, pp 8-20, June, 1999
- [17] *Corso di Biomateriali, materiale didattico*, Andrea Bagno, Università degli Studi di Padova
- [18] www.rehab.research.va.gov/meet/osseointegration.pdf, *Osseointegration*, R. Brånemark
- [19] *Titanium in medicine*, D.M.Brunette, P.Tengvall, M.Textor, P.Thomsen; ed. Springer, pp 591-601
- [20] *Early tissue response to titanium implants inserted in rabbit cortical bone. Part I, Light microscopic observations*, L.Sennerby, P.Thomsen,L.Ericson; *Journal of Material Science: Mater Med* 4:240-250R. Ruimerman
- [21] *Early tissue response to titanium implants inserted in rabbit cortical bone. Part I, Ultrastructural observations*, L.Sennerby, P.Thomsen,L.Ericson; *Journal of Material Science: Mater Med* 4:494-502
- [22] *Bone implant interface*, Hugh U. Cameron; ed. Mosby 1994, Cap. 5
- [23] *Osseointegration of titanium implants*, Calsson LV et al.; *Acta Orthop Scand* 57:285, 1986.
- [24] *Surface properties determine bioadhesive outcomes; methods and results*, R.E. Baier et al.; *J Biomed Mater Res* 18:337, 1984

- [25] *Implant surfaces and interface processes*, B. Kasemo, J. Gold; Adv Dent Res, vol 13, pag 11, June, 1999
- [26] *Osseointegrated knee prostheses. An experimental study in rabbits*, T. Röstlund et al.; Scand J Plast Reconstr Surg 23:43, 1989
- [27] *Corso di Biomeccanica, materiale didattico*, Arturo Natali, Università degli Studi di Padova
- [28] www.strumentario.it/administrator/immagini/allegati/Osteointegrazione.pdf, *Osteointegrazione, qualità del sito ricevente*
- [29] www.strumentario.it/administrator/immagini/allegati/Osteointegrazione.pdf, *Osteointegrazione, biocompatibilità*
- [30] it.wikipedia.org/wiki/Tomografia_computerizzata
- [31] *Method Used to Assess Implant Stability: Current Status*, M. Atsumi, S.H. Park, H.L. Wang; The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, Volume 22, number 5, pag 744, 2007
- [32] www.unipd.it/nucmed/TF/TF.bone2.ita.html, *Scintigrafia scheletrica in patologie non neoplastiche*, F. Bui
- [33] www.asrt.org/content/ThePublic/AboutRadiologicProcedures/Arthrography.aspx, *Arthrography of the Knee*, American Society of Radiologic Technologist
- [34] *A Comparison of Radiographic and Scintigraphic Techniques to Assess Aseptic Loosening of the Acetabular Component in a Total Hip Replacement*, O.P.P. Temmerman, P.G.H.M. Raijmakers, E.F.L. David, R. Pijpers, M.A. Molenaar, O.S. Hoekstra, J. Berkhof, R.A. Manoliu, G.J.J. Teule, I.C. Heyligers; The Journal of Bone and Joint Surgery (American);86:2456-2463; 2004
- [35] *Evaluation of Femoral Prosthetic Loosening Using CT Imaging*, William R. Remus, Kurt C. Merkel, Jerome J. Gilden, Kevin L. Berger¹; AJR; 166:1439-1442; 1996

- [36] *The initiation of failure in cemented femoral components of hip arthroplasties*, Jasty J, Maloney WJ, Bragdon CR, O'Connor DO, Haire T, Harris WH; *J Bone Joint Surg Br* b991 73:551-558
- [37] baby.indstate.edu/isb/publications/15th_isob_proceedings/7/7.htm, *An Implantable System for Detecting Loosening of a Hip Prosthesis*, R. Puers, M. Catrysse, G. Vandevoorde, R.J. Collier, E. Louridas, F. Burny, M. Donkerwolcke, F. Moulart
- [38] *Vibration analysis in the detection of total hip prosthetic loosening*, Li P. L. S., Jones N. B., Gregg P. J.; *Medical Engineering & Physics*, 1996; 18: 596-600.
- [39] baby.indstate.edu/isb/publications/15th_isob_proceedings/7/7.htm, *Implantable Telemetry System for Measurement of Hip Joint Force and Temperature*, F. Graichen, G. Bergmann, A. Rohlmann
- [40] *Low-invasive diagnosis of prosthesis osseointegration by electrical impedance spectroscopy*, P.Arpaia, V. Bruno, F.Clemente, A.Zanescio; *Instrumentation and Measurement Technologist Conference*, 2005; 2: 929-933
- [41] *A Microcontroller-based Instrument for Prostheses Osseointegration Measurement by Electrochemical Impedance Spectroscopy*, P. Arpaia, F. Clemente, P. Cimmino, C. Romanucci; *Imeko* 2007
- [42] *Experimental characterization of an EIS-based method for low-invasive diagnosis of prosthesis osseointegration*, P. Arpaia, F. Clemente, C. Romanucci, Zanescio; *XVIII Imeko World Congress*, 2006, Rio de Janeiro, Brazil
- [43] *Method Used to Assess Implant Stability: Current Status*, M. Atsumi, S.H. Park, H.L. Wang; *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, Volume 22, number 5, pag 745-751, 2007
- [44] www.med-gulden.com
- [45] *Evaluation of the Periotest as a diagnostic tool for dental implants*, A.N. Cranin, J. DeGrado, M. Kaufman, M. Baraoidan, R. DiGregorio, G. Batgitis, Z.B. Lee; *Journal of Oral Implantology*, Vol. XXIV/No. Three/1998

- [46] www.tw.l-3com.com *Telemetry tutorial*, L-3 Communications Telemetry West
- [47] *Telecardiografia e home care*, G. Polvani, M. Moltrasio; Centro Cardiologico Monzino-Milano
- [48] www.romaritmie.it
- [49] *Elettrocardiografia, telemetria e telecardiologia*, N. D'Amato; I congresso AIPO di telemedicina ed applicazioni medico-informatiche, Bari, 29 - 30 Ottobre 2004
- [50] *Wireless Medical Telemetry Devices*, G. Kiemel; IEEE EMC Society - Orange County Chapter Meeting
- [51] telemedicine.tripod.com, *Telemedicine*, A. Jambusaria
- [52] it.wikipedia.org/wiki/Telemedicina
- [53] *Implantable microelectronic devices*, C. Strydis; Msc Thesis, July 2005
- [54] tep-learning.univaq.it/absoluteig/gallery/Lezioni/Rischio%20elettromagnetico11.pdf, *Interazione delle radiazioni non ionizzanti con i tessuti biologici*, B. Siervo
- [55] www.cndamb.com/ricerche/r3p49-76.pdf *Le radiazioni non ionizzanti*, Centro Nazionale di Documentazione e studi dell'Ambiente
- [56] www.inquinamentoambientale.it *Interazione dei campi elettromagnetici non ionizzati con i sistemi biologici*
- [57] *Electrical wiring configurations and childhood cancer*, N. Wertheimer, E. Leeper; Am J Epidemiol, 1979 Mar; 109(3):273-84
- [58] *Relazione conclusiva progetto STRAP: sistemi di tracciabilità e rilevamento di dati clinici da artroprotesi*, Politecnico di Milano