

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITA' DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE BIOMEDICHE  
PROGETTO N. 1  
BIOTECNOLOGIE MEDICHE

Ciclo 27

Settore concorsuale di afferenza: 06F4

Settore Scientifico disciplinare: MED 33

NUOVI METODI DI DIAGNOSI PRECOCE DEI FALLIMENTI DI PROTESI D'ANCA CON  
ACCOPIAMENTO ARTICOLARE CERAMICA-CERAMICA.

Presentata da. Francesco Traina

Coordinatore Dottorato  
Prof. Lucio Cocco

Relatore  
Prof. Cesare Faldini

Esame finale 2015

# ***SOMMARIO***

ABSTRACT.....	4
INTRODUZIONE.....	5
1.1 L'intervento di protesi d'anca.....	5
1.2 Cenni Storici sullo sviluppo dei materiali nella protesi d'anca.....	7
1.3 La ceramica nella protesi d'anca.....	9
1.4 Caratteristiche biomeccaniche della ceramica impiegata nelle protesi d'anca.....	10
1.5 Il fallimento meccanico della ceramica impiegata nelle protesi d'anca.....	13
1.6 Scopo della ricerca e sua articolazione in fasi.....	17
MATERIALI E METODI.....	18
Obiettivo n. 1: evidenziare un possibile ruolo del tipo di ceramica nel meccanismo di fallimento analizzando l'usurabilità delle moderne componenti ceramiche impiegate nella pratica clinica.....	18
Obiettivo n. 2: trovare un metodo di diagnosi precoce della rottura della ceramica.....	20
Obiettivo n.3: individuare i fattori di rischio di rottura delle protesi con accoppiamento articolare in ceramica.....	23
Obiettivo n. 4: confrontare i nostri risultati con quelli presenti in letteratura per stilare una linea guida per la diagnosi precoce ed il trattamento di una rottura dell'accoppiamento articolare in ceramica.....	26
RISULTATI.....	29
Obiettivo n. 1: evidenziare un possibile ruolo del tipo di ceramica nel meccanismo di fallimento analizzando l'usurabilità delle moderne componenti ceramiche impiegate nella pratica clinica.....	29

Obiettivo n. 2: trovare un metodo di diagnosi precoce della rottura della ceramica. Valutazione dell'analisi del liquido sinoviale al SEM dopo agoaspirato.....	31
Obiettivo n. 3: individuare i fattori di rischio di rottura delle protesi con accoppiamento articolare in ceramica. ....	34
Obiettivo n. 4: confrontare i nostri risultati con quelli presenti in letteratura per stilare una linea guida per la diagnosi precoce ed il trattamento di una rottura dell'accoppiamento articolare in ceramica.	35
DISCUSSIONE.....	36
BIBLIOGRAFIA .....	42

## ***ABSTRACT***

L'accoppiamento articolare in ceramica è sempre più utilizzato in chirurgia protesica dell'anca per le sue eccellenti proprietà tribologiche. Tuttavia la fragilità della ceramica è causa di fallimenti meccanici. Abbiamo quindi condotto una serie di studi al fine di individuare un metodo efficace di diagnosi precoce del fallimento della ceramica. Abbiamo analizzato delle componenti ceramiche espianate e abbiamo trovato un pattern di usura pre-frattura che faceva supporre una dispersione di particelle di ceramica nello spazio articolare. Per la diagnosi precoce abbiamo validato una metodica basata sulla microanalisi del liquido sinoviale. Per validare la metodica abbiamo eseguito un agoaspirato in 12 protesi ben funzionanti (bianchi) e confrontato i risultati di 39 protesi con segni di rottura con quelli di 7 senza segni di rottura. Per individuare i pazienti a rischio rottura i dati demografici di 26 pazienti con ceramica rotta sono stati confrontati con 49 controlli comparabili in termini demografici, tipo di ceramica e tipo di protesi. Infine è stata condotta una revisione sistematica della letteratura sulla diagnosi della rottura della ceramica.

Nell'aspirato la presenza di almeno 11 particelle ceramiche di dimensioni inferiori a 3 micron o di una maggiore di 3 micron per ogni campo di osservazione sono segno di rottura della ceramica. La metodica con agoaspirato ha 100% di sensibilità e 88 % di specificità nel predire rotture della ceramica. Nel gruppo delle ceramiche rotte è stato trovato un maggior numero di malposizionamenti della protesi rispetto ai controlli ( $p=0,001$ ). Il rumore in protesi con ceramica dovrebbe sollevare il sospetto di fallimento ed indurre ad eseguire una TC e un agoaspirato. Dal confronto con la letteratura la nostra metodica risulta essere la più efficace.

# ***INTRODUZIONE***

## ***1.1 L'intervento di protesi d'anca***

La chirurgia protesica dell'anca è uno dei più comuni trattamenti chirurgici ortopedici e può essere considerata un intervento con un'alta percentuale di successo; proprio per questo motivo si è verificata negli anni un'estensione dell'indicazione chirurgica anche a quei casi che un tempo erano considerati a rischio, come i pazienti giovani e molto attivi con coxartrosi secondarie (Piano Nazionale Linee Guida: Revisione sistematica sulle protesi d'anca: affidabilità dell'impianto; settembre 2012; Progetto EIPA: valutazione degli esiti di intervento di artroprotesi d'anca. Istituto Superiore di Sanità 2011).

L'intervento di sostituzione protesica dell'anca è indicato per numerose patologie invalidanti, come l'artrosi, la displasia congenita dell'anca, l'artrite reumatoide e le fratture del collo del femore.

Grazie all'introduzione di nuovi materiali con migliori caratteristiche di resistenza e biocompatibilità, agli sviluppi dei design protesici e al perfezionamento delle tecniche chirurgiche, si è raggiunta una sopravvivenza media degli impianti protesici molto alta con una bassa percentuale di fallimento, approssimativamente 5% dopo 10 anni di follow-up (Registro dell'Implantologia Protesica Ortopedica dell'Emilia Romagna RIPO: <http://ripo.cineca.it>).

Il paziente trae generalmente notevoli benefici dall'intervento chirurgico, che risolve la sintomatologia dolorosa, restituisce autonomia di movimento e conduce a un sensibile miglioramento della qualità di vita.

Esistono due tipi d'intervento di sostituzione protesica dell'anca: la sostituzione parziale (endoprotesi), che prevede di preservare l'acetabolo o cotile naturale, utilizzata quasi esclusivamente in caso di frattura del collo del femore; la sostituzione totale (artroprotesi), che prevede di intervenire su entrambe le componenti articolari femorale e acetabolare.

Una protesi d'anca può essere formata, in senso disto-proximale, dai seguenti componenti: stelo, collo, testina, inserto e coppa acetabolare (o cupola nel caso di un endoprotesi) (figura 1).

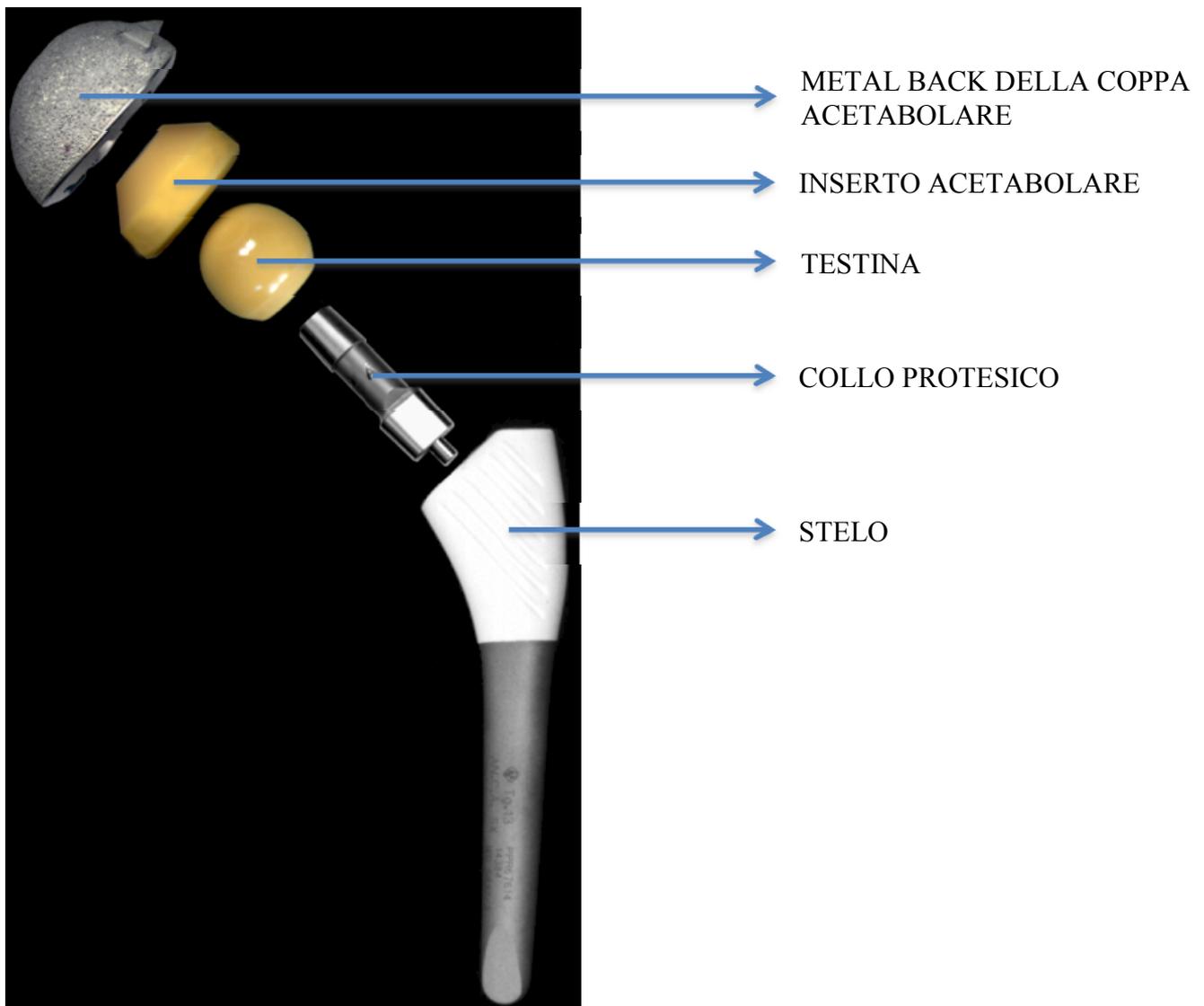


Figura 1. Composizione di una protesi d'anca.

Le protesi possono essere classificate anche in base alla metodica utilizzata per ancorare l'impianto all'osso. In questo caso si distinguono protesi cementate e non cementate. In alcuni casi si sceglie di utilizzare due metodi di fissazione diversi per la coppa al cotile e per lo stelo alla diafisi femorale. Si parla allora di protesi ibrida (stelo cementato e coppa non cementata). Viene utilizzata talvolta anche la soluzione ibrida inversa (stelo non cementato e coppa cementata).

Un'altra caratteristica distintiva è data dall'accoppiamento articolare. Con questo termine si intende l'abbinamento di materiali a livello delle superfici di scorrimento della protesi, tra la testina femorale

e la coppa acetabolare. Gli accoppiamenti articolari in base ai materiali costitutivi possono essere distinti in quattro maggiori categorie: metallo-polietilene, ceramica-polietilene, ceramica-ceramica e metallo-metallo.

## ***1.2 Cenni Storici sullo sviluppo dei materiali nella protesi d'anca***

Gli interventi di sostituzione protesica dell'articolazione coxo-femorale sono stati effettuati dall'inizio del ventesimo secolo. Il vero pioniere di questa procedura chirurgica è stato Smith-Petersen che nel 1923 ideò ed impiantò una coppa di vetro (la prima protesi di rivestimento), che diede però risultati insoddisfacenti a causa della fragilità del materiale [1]; questo problema fu superato negli anni '50 con l'impiego del Vitallium, una lega metallica costituita da cromo-cobalto-molibdeno, già utilizzata in campo odontoiatrico con buoni risultati.

Nel 1946 i fratelli Judet impiantarono un'endoprotesi costituita da una testa di materiale acrilico fissata al femore mediante un fittone infisso nella regione intertrocanterica [2]; successivamente, essendo comparsi gravi problemi legati alla usura del materiale acrilico, fu impiegata una testa di cromo-cobalto. Vari Autori [3-5] seguirono questa idea, apportando alcune modifiche, ma la maggior parte di queste endoprotesi andarono incontro ad un fallimento precoce, a causa della scarsa capacità di sostenere il carico.

Moore, all'inizio degli anni '50, impiantò la prima endoprotesi caratterizzata da uno stelo endomidollare fenestrato, costituita da Vitallium [6]; Thompson F.R. (1954) progettò una protesi simile, ma senza fenestrature nello stelo [7].

Il primo impianto protesico caratterizzato dalla sostituzione totale delle due componenti articolari dell'anca fu realizzato da Wiles nel 1948, che impiantò una componente femorale ed una acetabolare in acciaio [8]; la tecnica della artroprotesi, ossia della sostituzione di entrambi i versanti articolari, cotiloideo e femorale si è sviluppata nel decennio 1950-'60; tuttavia molti furono gli insuccessi,

dovuti sia alla inadeguatezza del disegno, sia alle caratteristiche biomeccaniche dei materiali utilizzati nella costruzione dei componenti, sia al problema irrisolto della fissazione della protesi all'osso.

McKee e Watson-Farrar nel 1966 impiegarono un'artroprotesi ad accoppiamento articolare metallo-metallo, avvitata sia nel cotile che nel femore [9]. Come scrisse lo stesso McKee, i risultati furono però scarsi fino a quando non venne impiegato il cemento.

L'era moderna della chirurgia protesica d'anca è certamente iniziata con John Charnley il quale all'inizio degli anni '60 introdusse due novità fondamentali: il cemento acrilico, che risolveva i problemi fino ad allora insuperati relativi alla fissazione della protesi all'osso, ed il concetto della protesi "low friction", basato sull'impiego di polietilene ad altissima densità nella costituzione del cotile e sull'uso di una testina in metallo di diametro inferiore a quelle usate in precedenza [10-12].

L'intervento di sostituzione protesica dell'anca, da pionieristico e quasi sperimentale in breve tempo ebbe una diffusione a livello mondiale, diventando routinario per molti centri ortopedici. Nel giro di qualche anno cominciarono d'altra parte a diventare evidenti anche gli inconvenienti correlati a questi impianti protesici, in grado di condurre, seppure in tempi molto più lunghi rispetto al passato, alla mobilitazione asettica della protesi: usura del polietilene, liberazione di particelle o ioni metallici, invecchiamento e frammentazione del cemento. La produzione dei detriti da usura si è dimostrata responsabile di reazioni da corpo estraneo e di riassorbimento del tessuto osseo sia a livello dell'acetabolo che del femore prossimale, con secondaria mobilitazione della protesi.

La ricerca, caratterizzata da una stretta collaborazione fra le discipline mediche, fisiche ed ingegneristiche, si è quindi sviluppata in due principali direzioni: per migliorare le metodiche di fissazione delle protesi all'osso alternative al cemento acrilico (ma anche miglioramento delle tecniche di cementazione); accoppiamenti articolari alternativi a quello metallo-polietilene.

### ***1.3 La ceramica nella protesi d'anca***

L'utilizzo e lo sviluppo di materiali ceramici come materiali da impianto è iniziato negli anni '60, per quanto già nel 1933 Rock avesse proposto una applicazione medica della allumina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Nel 1964 fu eseguito il primo impianto odontoiatrico in allumina (Sandhaus, 1967: British Patent 1083769.). Negli anni '60 Hulbert e collaboratori studiarono la biocompatibilità dell'allumina e di altri ceramici, fra cui la fluoroapatite; nel 1970 gli stessi Autori riportarono i risultati relativi a studi sulla crescita ossea utilizzando impianti porosi in allumina, e suggerirono che la crescita ossea a contatto con tali impianti potesse costituire una modalità di fissazione protesica [13]. Nel 1970 Boutin per primo impiantò una protesi totale d'anca costituita da un acetabolo in bioceramica (allumina), fissato all'osso con il cemento, e da una testina in bioceramica fissata ad uno stelo di acciaio inossidabile mediante una resina epossidica; questo tipo di attacco fu responsabile di un numero elevato di distacchi delle testine e fu precocemente abbandonato a favore di un incastro tronco-conico. Boutin [14] in Francia, Griss e Mittelmeier [15,16] in Germania, condussero una serie di studi biologici e biomeccanici che portarono alla ideazione di protesi costituite da un cotile non cementato in allumina accoppiato con una testina anch'essa costituita da allumina. Nel 1981 Oonishi e collaboratori riportarono i risultati preliminari di una protesi totale di ginocchio costituita da allumina [17]. I ceramici a base di  $\text{Al}_2\text{O}_3$  vengono tuttora ampiamente utilizzati sia come materiali costituenti dei componenti protesici sia come rivestimento di substrati metallici. In tempi più recenti sono stati studiati ed hanno trovato applicazione clinica nella produzione di testine i ceramici a base di  $\text{ZrO}_2$  (Zirconia) e  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Allumina) con proprietà di resistenza meccanica superiori alla sola Allumina (ceramica Delta Biolox).

## ***1.4 Caratteristiche biomeccaniche della ceramica impiegata nelle protesi d'anca***

I materiali ceramici, utilizzati per la composizione delle protesi d'anca, sono definiti quali materiali che hanno come componenti essenziali sostanze inorganiche diverse dai metalli. Si tratta di un'ampia classe di materiali di sintesi caratterizzati dall'interconnessione stretta di cristalli uniti l'uno all'altro. Sono materiali che presentano differenze sostanziali con i metalli; a confronto con questi ultimi, i ceramici presentano una serie di caratteristiche negative che, a lungo termine, ne impediscono un impiego diffuso costringendo ad applicazioni limitate. Questo è vero soprattutto in relazione al comportamento meccanico, dato che i materiali ceramici sono caratterizzati da:

- bassa resistenza se sottoposti a carichi in trazione o a stress in flessione;
- fragilità, che significa assenza completa di comportamento plastico, alle normali temperature d'impiego;
- suscettibilità a shock termici e meccanici;
- degradazione tempo-dipendente della resistenza meccanica (fenomeno osservato soprattutto nella allumina con alto grado di impurità).

D'altro canto, i ceramici hanno molte caratteristiche favorevoli, soprattutto alle alte temperature; le più importanti sono:

- buona resistenza alla deformazione viscosa ed agli stress in compressione;
- elevata durezza, alto modulo di elasticità combinato con una ridotta duttilità;
- elevata resistenza all'usura;
- sono quasi tutti inerti chimicamente e resistenti alla corrosione ad alte temperature.

Infine i ceramici presentano una caratteristica che li rende assai indicati a essere utilizzati in ambiente biologico: si tratta della bagnabilità di superficie, derivante dall'elevata energia di tensione superficiale; questa proprietà esercita una influenza molto favorevole sia sulla adesione cellulare alla

superficie di un impianto protesico, sia sulla lubrificazione articolare, favorendo una ulteriore riduzione del coefficiente di frizione e di usura [18,19].

I ceramici utilizzati in campo medico sono caratterizzati dalla biocompatibilità, cioè dalla capacità di interagire con i tessuti viventi senza causarne alterazioni dannose; non sono tossici, non possiedono proprietà carcinogenetiche, teratogenetiche, trombogenetiche.

In base alla loro bioattività, sono classificati in due grandi gruppi: ceramici bioinerti e ceramici bioattivi. I materiali appartenenti al primo gruppo, quali la allumina e la zirconia, presentano una elevata stabilità in vivo e buone proprietà di resistenza meccanica; sono caratterizzati da una biocompatibilità superiore all'acciaio inossidabile e presentano migliori proprietà di resistenza alla usura ed all'attrito rispetto alle leghe di titanio; vengono pertanto utilizzati come materiali costituenti interi componenti protesici, ma anche (per quanto riguarda la allumina) come materiali di rivestimento, grazie alla biocompatibilità. I ceramici bioattivi sono invece caratterizzati dalla capacità di interagire chimicamente con il tessuto osseo circostante, favorendo la neoformazione di tessuto osseo a contatto con essi: sono pertanto impiegati come materiali di rivestimento, mentre il loro uso come materiali costitutivi di componenti protesici è precluso a causa delle loro assai scarse proprietà di resistenza meccanica [20].

I ceramici impiegati come costituenti di parti protesiche sono materiali composti da elementi metallici ed ossigeno a stato di energia molto basso, e quindi molto stabili; sono infatti considerati, fra tutti i materiali, quelli maggiormente inerti sia da un punto di vista chimico che biologico [21]. Inoltre, a causa della loro struttura atomica compatta, sono caratterizzati da un'elevata durezza; sono però assai rigidi e fragili, e possiedono scarse proprietà di resistenza agli stress in flessione e trazione, ed all'impatto diretto. In accordo con tali caratteristiche, l'allumina è stata utilizzata esclusivamente nella costituzione di testine e cotili, non essendo in grado di sopportare gli stress cui è sottoposto uno stelo protesico femorale.

In rapporto alle ben note cognizioni relative al ruolo dei detriti metallici e polimerici nel processo di mobilizzazione protesica [22-25] la ragione principale che ha condotto all'impiego della allumina

come materiale tribologico nella protesi d'anca è stata eliminare o ridurre l'usura delle superfici articolari. Questo scopo può essere perseguito seguendo due strade: la prima consiste nell'accoppiare un'epifisi protesica di ceramica con un cotile di polietilene (eliminando così il metallo); la seconda si basa sull'impiego di un materiale ceramico sia per la testina che per il cotile, escludendo quindi sia il metallo che il polietilene.

Nel primo caso l'usura del polietilene si riduce perché i materiali ceramici possiedono una rugosità superficiale inferiore rispetto alle leghe metalliche [18,26] con conseguente riduzione della azione abrasiva sul polietilene. Inoltre, paragonata a quella dei metalli, la superficie della ceramica è molto più resistente al danno da graffiatura causato dalle particelle di cemento [27], ed alla corrosione in ambiente fisiologico. Dopo le dimostrazioni in vitro [28,29] del miglior comportamento tribologico delle testine di ceramica rispetto a quelle metalliche, recentemente questo dato è stato confermato su materiale proveniente da revisioni chirurgiche o da rilievi autoptici, con il riscontro di una quantità di detriti associati all'uso di testine in ceramica tre volte inferiore [30]. Fra i diversi bioceramici, quello che maggiormente riduce il fenomeno dell'usura del polietilene è la zirconia, con una produzione di detriti valutata nell'ordine del 40-60% in meno rispetto all'accoppiamento allumina-polietilene [31].

La seconda scelta è utilizzare una testina ed un cotile entrambi costituiti da ceramica. Le esperienze cliniche con questo tipo di accoppiamento sono iniziate nel 1970 con Boutin [14], seguito poi da altri chirurghi soprattutto di lingua tedesca [15,32] e proseguono fino ad oggi. L'accoppiamento articolare ceramica su ceramica è quello più utilizzato oggi per pazienti giovani ed attivi con elevate richieste funzionali.

## ***1.5 Il fallimento meccanico della ceramica impiegata nelle protesi d'anca***

Il controllo della materia prima è essenziale per garantire la sicurezza delle componenti ceramiche impiegate in protesica dell'anca: organismi internazionali quali la ASTM (American Society for Testing and Materials) e la ISO (International Standards Organization) hanno sviluppato norme tecniche (standard) che identificano i requisiti minimi dei materiali ceramici per applicazioni cliniche, le proprietà fondamentali e la qualità dei materiali ceramici sulla base di parametri di lavorazione, di test metodologici e di procedure operative standard; inoltre le rigide garanzie di qualità e le corrette norme di fabbricazione hanno notevolmente influito sul raggiungimento dell'affidabilità delle moderne ceramiche. Fondamentale appare la lavorazione in aree a contaminazione controllata ("clean room"), tali da minimizzare la presenza di contaminanti impuri come silicati e ossidi alcalini, che avrebbero altrimenti la capacità di creare fasi vetrose nella microstruttura della ceramica tali da ridurre la resistenza meccanica, alla fatica ed alla corrosione del materiale. D'altro canto l'ottimizzazione dei parametri di controllo del processo di consolidazione delle polveri ceramiche (sinterizzazione) e l'introduzione della pressatura isostatica a caldo per ottenere un aumento della densità, ha permesso l'ottimizzazione della densità del materiale, evitando però l'accrescimento incontrollato della taglia dei grani ed una microstruttura altamente omogenea. Anche la marcatura con laser è certamente un ulteriore elemento per il miglioramento dell'affidabilità dei componenti ceramici; storicamente la marcatura di una componente ceramica si effettuava incidendo la componente prima della sinterizzazione e ciò ha sempre destato preoccupazioni sul ruolo dei marchi quali inneschi di fratture. Accurati test di prova ("proof testing") sottopongono infine ogni singolo componente fabbricato ad un carico simile a quello previsto in normali situazioni cliniche.

Nonostante siano state migliorate nel corso degli anni molte delle proprietà meccaniche dell'allumina, una delle limitazioni di questo materiale è rimasta la sua bassa resistenza dovuta alla sua intrinseca fragilità. Per superare tale limite intorno al 1985 è stata introdotta nella tecnica ortopedica la ceramica

di zirconia (Yttria-stabilized Tetragonal Zirconia Polycrystal – YTZP). Tale materiale presenta, rispetto all'allumina, caratteristiche notevolmente migliorative in termini di resistenza agli sforzi tensili e di tenacità a frattura, associate peraltro ad una durezza notevolmente inferiore (circa 50%) ed una scarsa conducibilità termica. Ciò è dovuto alla transizione da fase tetragonale a monoclina della struttura cristallina della zirconia che avviene a spese dell'energia di frattura. La zirconia però è molto costosa e difficile da produrre. Questa problematica è stata superata con l'introduzione nell'armamentario ortopedico dei materiali compositi ceramici a base di allumina e zirconia che hanno praticamente sostituito testine e inserti in allumina o zirconia pura. Questa lega ha degli indiscutibili vantaggi meccanici, la matrice di allumina di elevata purezza, rinforzata da una dispersione omogenea (circa il 17% del volume) di grani di zirconia aventi dimensione submicroniche (diametro medio circa 0,27  $\mu\text{m}$ ). Inoltre, l'aggiunta di ossido di stronzio alla soluzione solida consente di nucleare durante il trattamento termico di sinterizzazione placchette di alluminato di stronzio che, pur rappresentando solo il 3% del volume, esercitano un'efficace azione di rinforzo e d'incremento ulteriore della resistenza a frattura. La presenza di ossido di cromo in soluzione solida con l'allumina compensa la perdita di durezza che si avrebbe per effetto del contenuto in zirconia nella matrice, e conferisce al materiale la caratteristica colorazione rosa. Gli elementi di rinforzo, ed in particolare il zirconio, incrementano notevolmente la resistenza alla frattura e la solidità del materiale: la microstruttura è stata adattata al fine di fornire una resistenza ottimale alla propagazione delle lesioni. Nei casi in cui si verificano condizioni di sovraccarico con energia sufficiente a generare un microtrauma alla microstruttura del materiale, risulta importante la capacità del materiale stesso di arrestare la propagazione della lesione. Il meccanismo di arresto, come detto, è il risultato della transizione spontanea da fase tetragonale a monoclina delle particelle di zirconio che creano, espandendosi, forze di trazione in prossimità dell'apice di origine della lesione; la risultante espansione di volume genera forze di compressione che permettono di arrestare la propagazione dell'energia di lesione all'interno della microstruttura.

Nonostante questi grandi miglioramenti tecnologici e i controlli elevati di produzione rimane nella comunità scientifica la paura della rottura di una componente in ceramica, evenienza riportata da alcuni studi in letteratura [33-43].

I meccanismi che possono portare a rottura una componente ceramica sono numerosi. Durante l'intervento chirurgico, il componente ceramico acetabolare deve essere posizionato a press-fit nel metal back protesico, se la procedura viene eseguita trasferendo alla componente un carico asimmetrico (non fisiologico) la componente può danneggiarsi ed innescare un processo di rottura in due tempi. Particolare attenzione deve quindi essere posta in questa fase chirurgica. Inoltre la ceramica è vulnerabile in presenza di detriti in corrispondenza delle superfici di accoppiamento conico. Questa criticità è ugualmente applicabile sia alla testina femorale che al liner acetabolare. Pulire le superfici di assemblaggio dei componenti è quindi importante, ma a volte difficile da ottenere durante l'intervento chirurgico. Il mancato corretto posizionamento delle componenti può essere responsabile della rottura del liner. Un liner posizionato in una posizione inclinata genererà un contatto a due punti con una distribuzione sfavorevole degli stress sulla ceramica. L'incompleto inserimento del liner nel metal back può aumentare il rischio di scheggiature del bordo dell'inserito. Un altro problema è legato alla deformità differente del metal back e della ceramica, durante il posizionamento del metal back in titanio questo si può deformare. Una valutazione accurata della cavità acetabolare prima dell'impianto è quindi importante, e alcuni chirurghi raccomandano un alesaggio del bordo acetabolare in caso di sclerosi. Il meccanismo di deformazione dipende fortemente dal processo produttivo dell'impianto. Difatti nessun caso di rottura del bordo dell'inserito in ceramica è stato riportato con i dispositivi monoblocco impiantati negli anni 1970 e 1980.

Una forza normale attraverso l'interfaccia tra il metal back di titanio e l'inserito ceramico è necessaria per mantenere la forza di attrito statico che mantiene i componenti assemblati. Il metal back di titanio ha uno spessore più sottile rispetto al liner in ceramica e la sua rigidità è circa il 30% quello della ceramica. In uno studio in cui sono state fatte delle misurazioni intraoperatorie hanno evidenziato come il metal back in titanio può deformare di circa 0,6 millimetri all'equatore [44], deformazione

sufficiente a ridurre il contatto metal back e liner a due sole zone diametralmente opposte generando degli stress anomali sulla ceramica.

Viceversa se durante l'intervento non si imprime una forza di assemblaggio idonea si può avere una susseguente dissociazione in vivo. Una forza di aspirazione fino a 30 N (3 kg) può essere generata dal contatto altamente lubrificato testina-liner quando la testina si separa dall'acetabolo [45]. Questa forza agisce contro l'attrito statico che mantiene le componenti assemblate.

La progettazione dell'impianto è anche un fattore che aumenta il rischio di fallimento della ceramica, un esempio è il tasso notevolmente più alto di fallimenti riportato con il dispositivo di Trident (Stryker, Mahwah, USA) [46-48]

Una caratteristica particolare di questo dispositivo è che il rivestimento in ceramica è premontato in un manicotto in titanio che viene poi montato sul metal back in titanio intra-operatoriamente. Il bordo del manicotto in titanio sporge all'esterno rispetto al metal back e quindi il completo assemblaggio è più difficile da valutare durante l'intervento chirurgico soprattutto infero-medialmente. Un ulteriore aspetto di design che può aumentare il rischio di fallimento di questo dispositivo è l'angolo di accoppiamento conico. L'angolo di accoppiamento conico tra liner e metal back più comune è 19°, ma il dispositivo Trident ha un angolo di 10°. L'angolo più piccolo genera una finestra più piccola di inserimento per la quale il cono si assembla correttamente.

In caso ci sia una lassità articolare, durante la fase di oscillazione e quindi di appoggio del tallone durante il cammino la testina va a sbattere contro il liner oppure durante la fase di flessione estrema la testina si sublussa [49,50].

In casi gravi vi è evidenza di impingement in posizione diametralmente opposta al punto di rottura dell'inserito in ceramica [51].

In uno studio clinico è stata evidenziata una correlazione tra l'incidenza della rottura della ceramica le caratteristiche del paziente e la tecnica chirurgica. I pazienti più pesanti e più attivi hanno un aumentato rischio di rottura in caso di mal orientamento delle componenti [52].

## ***1.6 Scopo della ricerca e sua articolazione in fasi***

Scopo di questa ricerca era indagare i possibili meccanismi di fallimento delle protesi d'anca con accoppiamento articolare in ceramica al fine di ottimizzarne la diagnosi precoce e di stilare delle linee guida di diagnosi e trattamento.

In particolare è stato indagato se le componenti ceramiche di seconda generazione andassero incontro ad un processo di usura, studiando con un rugosimetro ed al microscopio delle componenti ceramiche espianate per fallimento protesico. Lo scopo era evidenziare un possibile ruolo della ceramica nel meccanismo di fallimento.

Per trovare un metodo di diagnosi precoce è stata valutata la metodica di agoaspirato del liquido sinoviale di "protesi rumorose" seguita dall'isolamento delle particelle natanti, l'osservazione al microscopio elettronico a scansione, e l'identificazione chimica con microanalisi.

Per individuare i fattori di rischio di rottura delle protesi in ceramica sono stati studiati pazienti portatori di protesi con storia di fallimento della ceramica e sono stati confrontati con dei casi controllo. I parametri presi in considerazione sono stati: parametri demografici, tipo di ceramica, dimensione e lunghezza del collo della testa femorale, angolo di abduzione dell'acetabolo, antiversione dell'acetabolo, off-set femorale, altezza del centro di rotazione della protesi.

In fine attraverso una review sistematica della letteratura sull'argomento rottura della ceramica sono stati confrontati i dati degli studi condotti con quelli presenti in letteratura in modo da identificare una linea guida condivisa sulla diagnosi precoce del fallimento della ceramica.

## ***MATERIALI E METODI***

### ***Obiettivo n. 1: evidenziare un possibile ruolo del tipo di ceramica nel meccanismo di fallimento analizzando l'usura delle moderne componenti ceramiche impiegate nella pratica clinica***

Abbiamo esaminato 20 componenti ceramici rimossi da 20 pazienti dopo una media di 13,2 anni di utilizzo (da 7 a 21). I 20 pazienti erano stati sottoposti ad un intervento primario di protesi d'anca presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli tra il 1984 e il 1995. I pazienti erano 12 donne e otto uomini, con un'età media di 69,9 anni (59-91) al momento della revisione dell'impianto. Il motivo del reimpianto era in tutti i pazienti una mobilizzazione asettica della componente acetabolare. Le protesi esaminate comprendevano: un cotile monoblocco cementato Biolox (Bioceramica, Samo, Italia) in otto pazienti, e un cotile non cementato in ceramica Biolox con un rivestimento di allumina porosa (Poral, Anca, Cremascoli, Italia) in 12 pazienti. In due pazienti anche la componente femorale era mobilizzata. Le componenti ceramiche espianate sono state sottoposte ad esame macroscopico e microscopico.

L'esame macroscopico è stato eseguito da tre osservatori indipendenti che hanno effettuato una valutazione qualitativa delle tipologie di danneggiamento (usura) delle testine femorali. Poiché non esiste nessuna descrizione standardizzata in letteratura sul tipo di danneggiamento della ceramica, i tipi di danneggiamento sono stati suddivisi in tre gruppi: 1) bassa usura: nessun danno visibile, fatta eccezione per i graffi da strumenti chirurgici; 2) usura a mezzaluna: usura limitata a meno di un quarto di superficie della testina; e 3) usura forte: usura superiore ad un quarto di superficie della testina con, in alcuni casi, grandi variazioni di sfericità (figura 2).

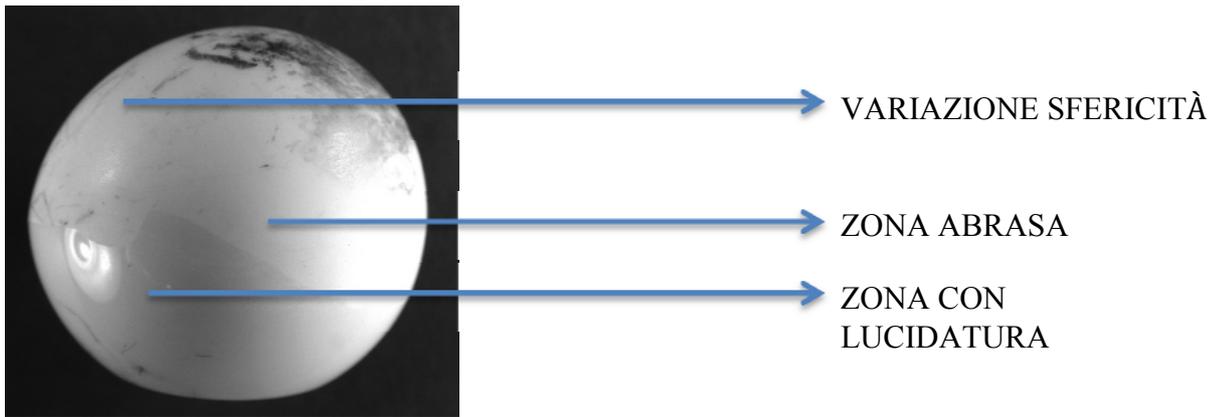


Figura 2. Testina in ceramica con deformazione da usura.

L'usura volumetrica della testa è stata calcolata utilizzando una macchina di misura a coordinate (CMM) (ZEISS Prismo VAST 7; Zeiss, Göttingen, Germania). Questo strumento ha una testina di scansione, che è in grado di misurare la densità in un punto con estrema precisione. L'errore massimo di scansione del CMM è stato testato essere <1 micron secondo la norma ISO 10360-4: 2000.8. La CMM si trovava in una stanza a temperatura e umidità controllata; i campioni sono stati lasciati abbastanza a lungo in camera in modo che la loro temperatura fosse stabilizzata a 20 ° C prima di effettuare le misurazioni. Tutte le superfici sono state misurate e confrontate con un dato di riferimento CAD. Il confronto tra i punti misurati e il dato di riferimento è stato effettuato utilizzando un algoritmo di elaborazione dedicato (PolyWorks; InnovMetric Software Inc., Québec City, Canada). L'algoritmo è stato utilizzato per ottenere delle mappe di deviazione rispetto alla norma delle superfici usurate in modo da poter calcolare il volume di materiale rimosso dall'usura. Le componenti acetabolari non sono state considerate dopo l'analisi perché le misurazioni CMM erano meno precise.

La misura della rugosità superficiale delle testine è stata valutata utilizzando un rugosimetro da contatto Hommel Tester T8000 (Hommel Werke, Luedinghausen, Germania) sia sulle superfici usurate che su quelle non usurate. Due misure di rugosità (Ra, Rt) sono state ottenute utilizzando un protocollo consolidato. Dodici misure sono state prese in considerazione e confrontate, sei dalle zone usurate e sei da quelle non usurate.

Per caratterizzare le superfici dei componenti ceramici in studio è stato utilizzato un microscopio elettronico a scansione (SEM) (Stereoscan 200, Cambridge, Regno Unito) che opera a 20 kV. Un sottile strato di oro è stato polverizzato sui componenti in modo da dare una migliore conduttività elettrica e quindi la visibilità sotto il SEM.

L'analisi statistica dei risultati ottenuti è stata fatta usando il test non parametrico di Mann-Whitney per confrontare le differenti misure delle superfici usurate e non e quindi sono state stratificate per i tre differenti pattern di usura (bassa usura, usura a mezzaluna, grave usura). Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## ***Obiettivo n. 2: trovare un metodo di diagnosi precoce della rottura della ceramica.***

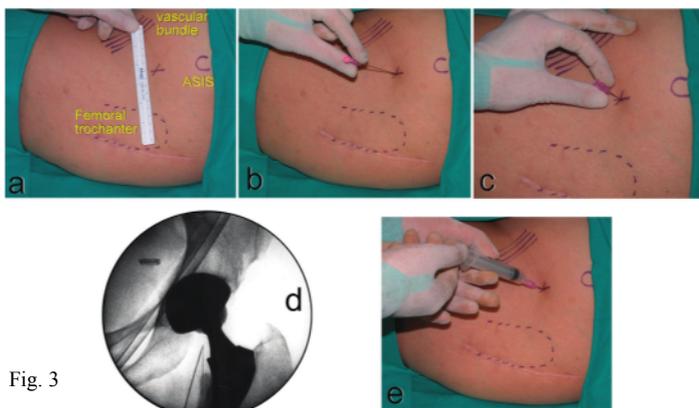


Fig. 3

Dopo aver ottenuto l'approvazione del comitato etico e il consenso informato scritto da parte di tutti i pazienti, sono stati eseguiti secondo un protocollo già pubblicato [53] un agoaspirato dell'anca per la microanalisi del liquido sinoviale in 58

pazienti con protesi d'anca con accoppiamento articolare in ceramica (figura 3).

Dodici pazienti che avevano una protesi d'anca ben funzionante sono stati arruolati per definire la quantità di particelle che possono essere "fisiologicamente" isolate nel liquido sinoviale (Gruppo bianco). Questi pazienti non avevano nessun dolore, avevano un corretto range di movimento, tutte le protesi d'anca erano state impiantate in maniera ottimale ed erano osteointegrate.

Trentotto pazienti (39 protesi) che erano giunti alla nostra attenzione per un fastidio e un rumore proveniente dalla protesi sono stati arruolati nel protocollo diagnostico come gruppo principale di studio (Gruppo 1).

Sette dei pazienti "non rumorosi" che erano candidati ad una revisione del protesi d'anca per cause non legate alla ceramica, sono stati arruolati come gruppo di controllo (Gruppo 2).

Tutti i pazienti, indipendentemente dal gruppo, avevano un follow-up di almeno 24 mesi.

L'agoaspirazione del liquido sinoviale è stata eseguita in anestesia regionale e in condizioni asettiche, sotto controllo amplioscopico o ecografico. A tutti i pazienti è stata somministrata una profilassi antibiotica con una cefalosporina di seconda generazione in single shot.

Le particelle di ceramica sono state isolate nel liquido sinoviale mediante digestione con ipoclorito. Poi sono state misurate dimensionalmente e identificate

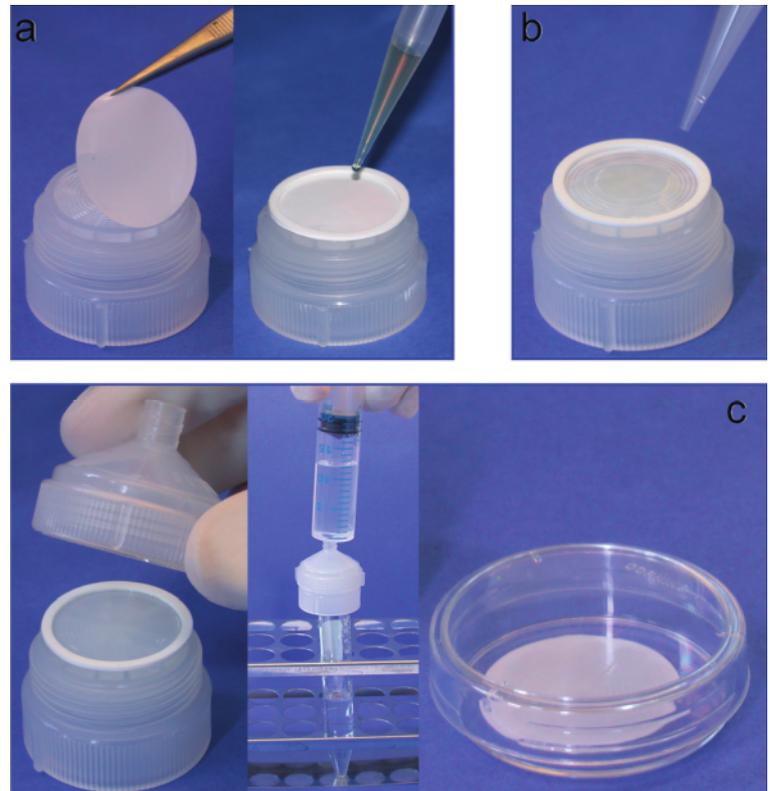


Figura 4 Procedura di microfiltrazione del liquido sinoviale

chimicamente al microscopio elettronico a scansione (SEM). Brevemente, 200 ml di liquido sono stati messi su un filtro in policarbonato (diametro 25 mm) con una dimensione dei pori di 0,2 mm (Millipore, Isopore TM, Irlanda). Le proteine del liquido sinoviale sono state digerite da almeno tre passaggi successivi con ipoclorito di sodio (Sigma-Aldrich, St Luis, MO). I filtri sono stati quindi lavati con acqua distillata ed essiccati all'aria. Sia l'ipoclorito che l'acqua erano stati precedentemente filtrati con filtri con pori di 0,2 mm.

I filtri sono stati poi montati su supporti SEM con nastro bioadesivo, dorati, ed esaminati con un microscopio elettronico (Cambridge Stereoscan) a 20 kV. Delle micrografie sono state eseguite a 10.000X di ingrandimento. La quantificazione delle particelle è stata fatta con 20 campi di  $90 \mu^2$  ciascuno, presi da tutte le regioni del filtro. Le particelle sono state contate, misurate nel loro diametro

maggiore e la loro composizione chimica è stata verificata in spettroscopia ai raggi X; l'analisi è stata eseguita con un apparecchio Oxford INCA Energy 200 (Figura 5).

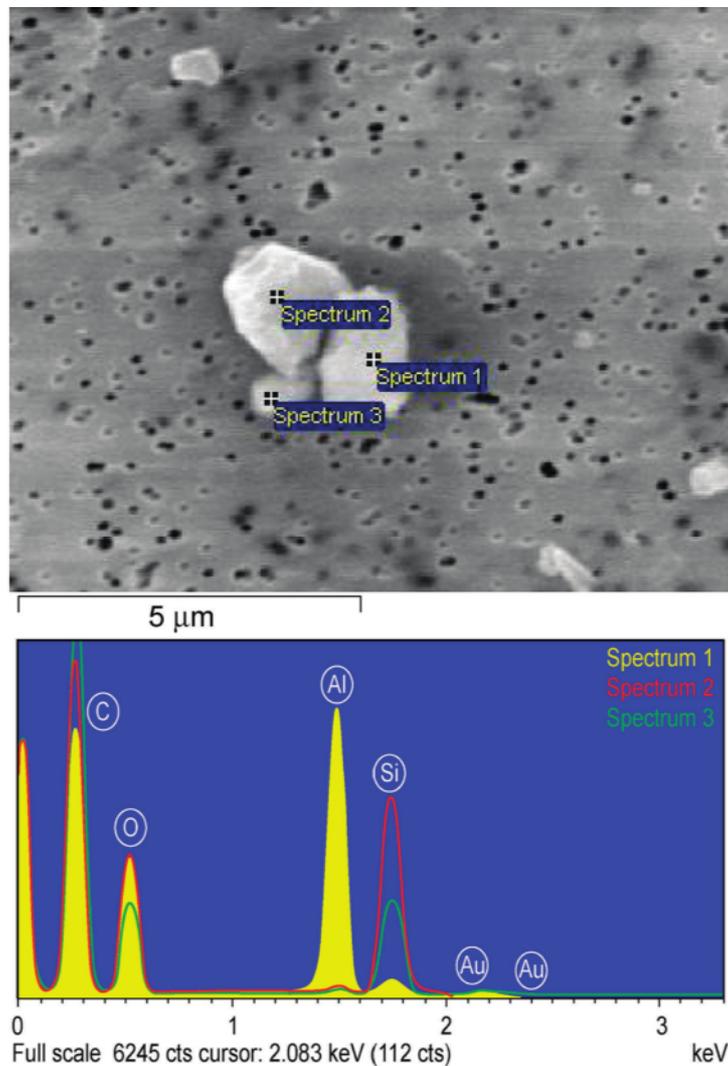


Figura 5. La microanalisi può distinguere la composizione chimica di particelle morfologicamente comparabili. In questa immagine le particelle 2 (rosso) e 3 (verde) sono silicio (SI) proveniente da una provetta di vetro. C = carbonio, O = ossigeno, Al = alluminio e Au = oro.

Una TC e due radiografie in proiezione ortogonale dell'anca esaminata sono state eseguite durante lo stesso ricovero. I risultati delle analisi del liquido sinoviale sono stati abbinati ad una valutazione clinica e radiologica di ogni singolo caso.

La soglia di usura fisiologica delle protesi con accoppiamento articolare in ceramica è stata fissata sulla base dei risultati osservati nei 12 pazienti clinicamente ben funzionanti (Gruppo bianco). Questa valutazione si è resa necessaria perché questa metodica non era mai stata prima testata in precedenza e non esistevano dati di riferimento in letteratura.

La sensibilità e la specificità dell'analisi del liquido sinoviale come test diagnostico per la rottura della ceramica sono stati calcolati su tutti i pazienti presi in esame. La sensibilità (il numero di casi positivi identificati correttamente) è stata stimata rapportando il numero di agoaspirati positivi e il numero di impianti che effettivamente avevano una rottura della ceramica all'atto della revisione chirurgica. La specificità (il numero di casi negativi identificati correttamente) è stata stimata rapportando il numero di agoaspirati negativi e il numero di pazienti che effettivamente non avevano un danno della componente ceramica della protesi. L'intervallo di confidenza al 95% è stato calcolato con lo score method. [54].

### ***Obiettivo n.3: individuare i fattori di rischio di rottura delle protesi con accoppiamento articolare in ceramica***

Per identificare i fattori di rischio di rottura della ceramica abbiamo comparato il gruppo di pazienti con protesi d'anca sottoposti a revisione chirurgica della protesi per fallimento della componente ceramica con un gruppo di controllo di protesi ben funzionanti in pazienti asintomatici.

I criteri di inclusione erano: chiari segni radiografici di rottura della ceramica o la presenza di un'anca rumorosa con agoaspirato positivo per danno grave. Non sono state incluse le lesioni traumatiche e i fallimenti della testina.

#### **Gruppo di studio (revisione protesica per ceramica rotta)**

I casi inclusi come gruppo di studio erano 26 (24 pazienti) tutti operati presso il nostro Istituto di revisione dell'impianto protesico tra il gennaio 2000 e il luglio 2010. In 22 casi l'operazione primaria era stata eseguita presso il nostro Istituto, nei rimanenti quattro casi i pazienti erano stati inviati alla nostra istituzione da altri centri.

Le fratture sono state classificate come piccole rotture del bordo del liner in 21 casi, e come fallimenti catastrofici (liner spezzato in due o più parti) nei restanti cinque pazienti.

I 24 pazienti erano 5 uomini e 19 donne, con un'età media al momento della revisione di 53 anni (32-78 anni) (Tabella 3). Il tempo medio tra l'impianto primario e la revisione per frattura della ceramica era di 57 mesi (range 3-144). In un caso un paziente ha avuto una rottura della ceramica in entrambe le anche operate. In un secondo caso, il liner è stato revisionato due volte, la seconda volta a 31 mesi dalla prima revisione.

Prima dell'intervento di revisione è stata eseguita una TC del bacino e una radiografia in 2 proiezioni ortogonali. In 14 casi (53,9%) è stata effettuata una revisione isolata dell'acetabolo (metal back acetabolare, liner ceramico, testina ceramica) con una nuova componente acetabolare con accoppiamento in ceramica, nei rimanenti 11 casi invece sono state sostituite solo le componenti ceramiche rotte (liner e testina). In sette di questi casi (26,9%) sono state reimpiantate delle componenti in ceramica, in quattro casi (15,4%) è stato scelto un accoppiamento articolare metallo-polietilene e in uno caso (3,8%) un accoppiamento articolare ceramica-polietilene.

### **Gruppo di controllo (pazienti con protesi d'anca ben funzionante)**

Come gruppo di controllo sono stati arruolati dei pazienti che avessero una protesi con accoppiamento ceramica-ceramica ben funzionante e che fossero asintomatici. La possibilità di poter effettuare una valutazione precisa dell'orientamento della componente acetabolare (copertura ed antiversione) in questi pazienti è stata considerata di fondamentale importanza come criterio di inclusione, perché la letteratura disponibile suggerisce che il malposizionamento acetabolare è responsabile per il rumore e la frattura della ceramica [55]. La TC ha dimostrato una maggiore accuratezza e ripetibilità in confronto alle tradizionali radiografie dell'anca per la misurazione degli angoli di versione acetabolare [56,57] Per questo motivo come casi controllo sono stati inclusi solo pazienti con protesi d'anca ben funzionanti che avessero eseguito una TC postoperatoria del bacino. Sono stati esclusi tutti i casi con segni radiografici di mobilizzazione dell'impianto protesico o con segni di rottura della ceramica. Il gruppo di controllo era costituito da 49 pazienti, 11 uomini e 38 donne, operati tra il novembre 1996 e il gennaio 2009 presso il nostro Istituto (Tabella 1).

	Gruppo studio n. (%)	Gruppo controllo n. (%)
Artrosi Priamaria	7 (27%)	18 (37%)
DCA	7 (27%)	27 (55%)
Osteonecrosi	3 (12%)	1 (2%)
Mobilizzazione acetabolare	3 (12%)	
Perrthes	1 (4%)	1 (2%)
Pseudoartrosi collo del femore	1 (4%)	
Rottura della ceramica	1 (4%)	
Spondilite anchilosante		1 (2%)
Esito artrite settica	1 (4%)	
Artrosi post-traumatica		1 (2%)
Sconosciuta	2 (8%)	

Tabella 1. Diagnosi preoperatoria.

In questi pazienti la TC del bacino era stata eseguita per cause non correlate alla protesi d'anca in studio (in 37 casi la TC è stata utilizzata per la pianificazione preoperatoria dell'anca controlaterale, negli altri casi per valutare la protesi d'anca controlaterale: in nove casi per sospetta mobilizzazione asettica, in tre casi per lussazione ricorrente).

Dopo l'intervento chirurgico i pazienti di entrambi i gruppi sono stati controllati clinicamente e radiograficamente a 45 giorni a tre e sei mesi e ad ogni anno con una radiografia in antero-posteriore e laterale dell'anca e calcolando ad ogni controllo lo Harris Hip Score (HHS) [58].

In entrambi i gruppi il rivestimento in ceramica era di allumina composita (BioloX®, BioloX® Forte o BioloX® Delta, CeramTec AG, Plochingen, Germania). Tre protesi con ceramica BioloX® (tutti nel gruppo frattura), 64 BioloX® Forte (19 nel gruppo di studio e 45 nel gruppo controllo) e otto BioloX® Delta (quattro nel gruppo in studio e quattro nel gruppo controllo).

### **Valutazione radiografica**

Le misurazioni radiografiche sono state effettuate su radiografia AP del bacino per entrambe i gruppi. Il diametro della testa femorale è stato utilizzato come riferimento per standardizzare l'ingrandimento radiografico. La TC del bacino, disponibile in 22 su 26 casi nel gruppo di studio e in tutti i casi nel gruppo controllo, è stata utilizzata per valutare l'antiversione della componente acetabolare.

I due gruppi sono stati confrontati in termini di:

- Angolo di abduzione dell'acetabolo: il valore di  $40^{\circ} \pm 10^{\circ}$  è stato considerato ottimale [59];
- Antiversione acetabolare: il valore di  $15^{\circ} \pm 10^{\circ}$  è stato ritenuto ottimale [59];
- L'off-set femorale [60];
- Altezza del centro di rotazione: il centro di rotazione è stato ritenuto elevato quando era situato più di 30 mm sopra la linea passante per le gocce radiografiche [61].

È stato individuato il gruppo di protesi che avessero un orientamento sia in copertura che antiversione al di fuori del range di normalità (outlier combinati). Nei casi più complessi chirurgicamente un malposizionamento della componente acetabolare è più probabile che si verifichi, e questo potrebbe falsare i nostri risultati, quindi, l'incidenza di casi difficili è stata valutata in entrambi i gruppi.

#### **Analisi statistica**

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando l'SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA). Le differenze tra i gruppi sono state analizzate utilizzando il t-test per le variabili continue ed il test U di Mann-Whitney per le variabili distribuite non normalmente; il test del chi-quadrato di Pearson è stato utilizzato per valutare la differenza tra i due gruppi in termini di genere, diagnosi preoperatoria, tipo di ceramica, lunghezza testa-collo, dimensione della testa, i parametri radiografici, e l'incidenza delle anche rumorose.

#### ***Obiettivo n. 4: confrontare i nostri risultati con quelli presenti in letteratura per stilare una linea guida per la diagnosi precoce ed il trattamento di una rottura dell'accoppiamento articolare in ceramica***

Considerata la scarsa letteratura riguardante la diagnosi e il trattamento di protesi d'anca fallite per rottura della ceramica articolare, abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura al fine di rispondere a tre domande: (1) quali sono i fattori di rischio della rottura della ceramica nella protesi

d'anca? (2) E 'possibile effettuare una diagnosi precoce prima che si verifichi rottura catastrofica? (3)  
Qual è la migliore strategia di trattamento?

I data base scientifici sono stati consultati per identificare i lavori scientifici che hanno investigato come porre diagnosi e come trattare i fallimenti di componenti in ceramica. Considerando il piccolo numero di pubblicazioni su questo argomento, non sono stati applicati criteri di esclusione basati sul tipo di ceramica. Per lo stesso motivo sono stati inclusi anche i case reports. Pertanto, l'unico criterio di inclusione era la frattura di un componente ceramico in protesi totale d'anca.

Abbiamo effettuato una ricerca utilizzando le parole chiave "ceramica", "allumina", e "sostituzione dell'anca/protesi totale" in combinazione con "fallimento", "frattura", "frammenti", "diagnosi", "chirurgia di revisione", "rottura di un componente", "testina", e "fattori di rischio" senza limitazioni per quanto riguarda l'anno di pubblicazione. I seguenti database sono stati consultati: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>); Ovidio (<http://www.ovid.com/>); Cochrane Reviews (<http://www.cochrane.org/reviews/>); e Google Scholar. Date le capacità linguistiche, abbiamo considerato pubblicazioni in lingua inglese e italiana. Sono stati considerati tutte le riviste scientifiche. I riferimenti bibliografici dei lavori selezionati sono stati controllati al fine di trovare ulteriori pubblicazioni sull'argomento. Sono stati letti gli abstract ed esclusi gli articoli che sono stati considerati estranei al tema dello studio. Quando l'abstract non era disponibile (come ad esempio nei case report) il titolo del lavoro è stato utilizzato per valutare la sua rilevanza.

Dagli articoli inclusi sono state estratte le seguenti informazioni: (1) i fattori di rischio per la rottura dei componenti ceramici; (2) i metodi di diagnosi precoce di una rottura di un componente ceramico; e (3) le strategie di trattamento e gli algoritmi terapeutici per la chirurgia di revisione; queste ricerche hanno prodotto 212 articoli. Dal totale di 212 articoli, ne abbiamo esclusi 67 che non riportavano nell'abstract dati sui fattori di rischio e sulle indicazioni per una revisione, articoli come ad esempio lettere al direttore, descrizioni tecniche, o perché l'articolo non è era stato pubblicato in riviste peer-reviewed, riducendo quindi il numero di articoli sotto esame a 145.

Sulla base dell'abstract o del titolo abbiamo escluso 102 articoli che abbiamo giudicato irrilevanti perché estranei al tema dello studio. Inoltre, la ricerca è stata estesa valutando tutte le bibliografie di tutti gli articoli. Questo processo incrociato ha consentito di aggiungere altri 16 articoli ai 43 precedentemente identificati come idonei. Dei restanti 59 articoli abbiamo ottenuto la versione full-text. Le pubblicazioni selezionate sono stati esaminate criticamente portando alla esclusione di 6 lavori. Dopo questa ulteriore selezione, 53 pubblicazioni attinenti al tema in questione sono state incluse nello studio. Tra gli articoli c'erano uno studio randomizzato multicentrico, due studi caso-controllo, 23 studi retrospettivi, 25 casi clinici, una revisione della letteratura, e uno studio di laboratorio.

## ***RISULTATI***

***Obiettivo n. 1: evidenziare un possibile ruolo del tipo di ceramica nel meccanismo di fallimento analizzando l'usurabilità delle moderne componenti ceramiche impiegate nella pratica clinica.***

Quattro testine di ceramica avevano bassa usura, otto avevano un'usura a mezzaluna e otto avevano un'usura grave. Macroscopicamente la perdita volumetrica varia da 0,34 mm<sup>3</sup> per le zone a bassa usura fino a 695 mm<sup>3</sup> per le zone con usura grave ( $p < 0,0001$ ). Considerando che le tolleranze di produzione (per la sfericità delle testine è  $< 5$  micron e per la sfericità degli inserti è  $< 7$  micron), questi risultati sono di grande interesse. In particolare in un caso è stata riscontrata un'usura massiva con deformità della testina.

Le misurazioni di rugosità delle zone non usurate sia nei casi di usura a mezzaluna che di usura grave non erano statisticamente differenti ( $p > 0,05$ ). Al contrario, le misurazioni di rugosità delle zone usurate erano statisticamente significative, sia confrontando l'usura a mezzaluna con l'usura grave ( $p = 0,0001$ ), sia confrontando le zone a bassa usura con quelle ad usura a mezzaluna ( $p = 0,0001$ ), che confrontando le zone a bassa usura con quelle con usura grave ( $p = 0,0001$ ).

L'analisi al SEM ha evidenziato differenze tra le teste femorali. Sulla superficie delle teste classificate con bassa usura (figura. 6a) erano visibili i segni di lucidatura della macchina di produzione, suggerendo poca o nessuna usura (figura. 6b).



Figura 6a

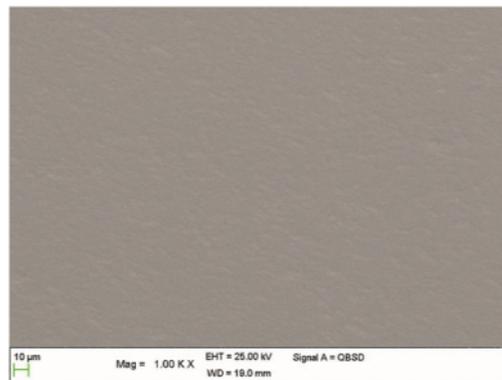


Figura 6b

Le testine con usura a mezzaluna (figura 7a) mostravano una riduzione della normale lucidatura rivelando una struttura sottostante granulare (figura 7b).

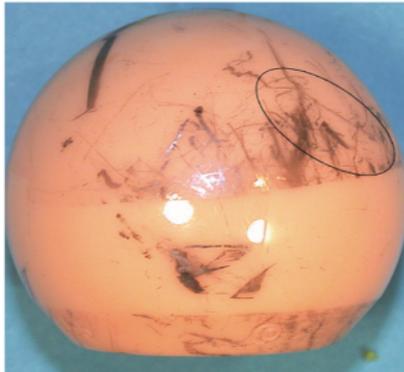


Figura 7a

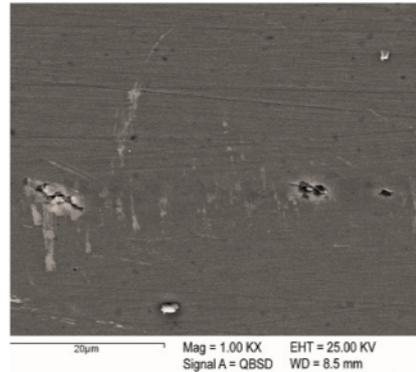


Figura 7b

Le testine con grave usura hanno mostrato un evidente cambiamento di forma (figura 8a). Il progredire in vivo del meccanismo di usura della ceramica ha comportato una frattura inter-granulare della componente ceramica con la perdita di alcuni granuli di ceramica nello spazio articolare (figura 8b); questo è stato meglio visibile a più alto ingrandimento, in cui sono stati rilevati la formazione di crateri e una perdita di integrità della superficie (figura 8c).

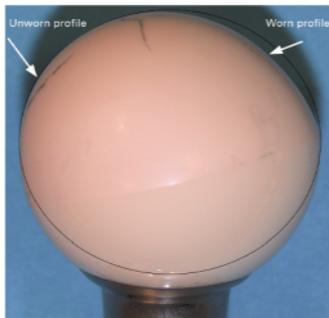


Figura 8a

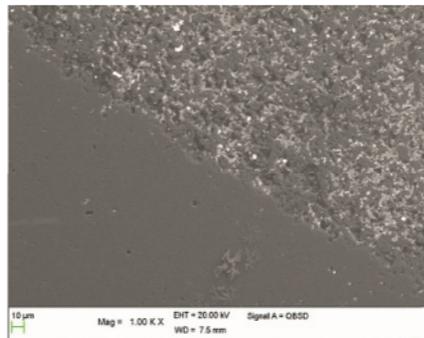


Figura 8b

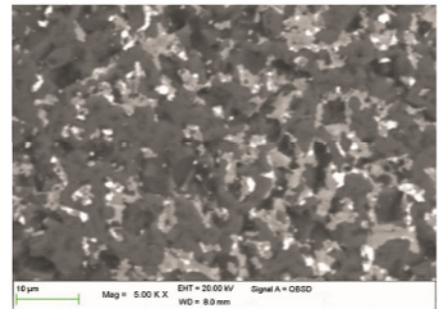


Figura 8c

Al negativo questo risultato mostra come in caso di grave usura comparabile ad incipiente rottura alcune particelle di ceramica si disperdano nell'ambiente articolare.

**Obiettivo n. 2: trovare un metodo di diagnosi precoce della rottura della ceramica. Valutazione dell'analisi del liquido sinoviale al SEM dopo agoaspirato.**

In 6 pazienti asintomatici sui 12 (gruppo bianco) non sono state rilevate particelle di ceramica nei 20 campi osservati, in 3 pazienti sono state osservate 2 particelle ciascuno, in 2 pazienti 3 particelle ciascuno, e nell'ultimo paziente sono state osservate 5 particelle. Tutte le particelle erano di dimensioni inferiori ai 3 $\mu$ . La quantità e la dimensione delle particelle osservate in questi pazienti ci ha permesso di definire come soglia fisiologica di usura una quantità di particelle di ceramica di 5 o inferiore, con meno di 3 $\mu$  come massima dimensione, osservata in 20 campi (figura 9).

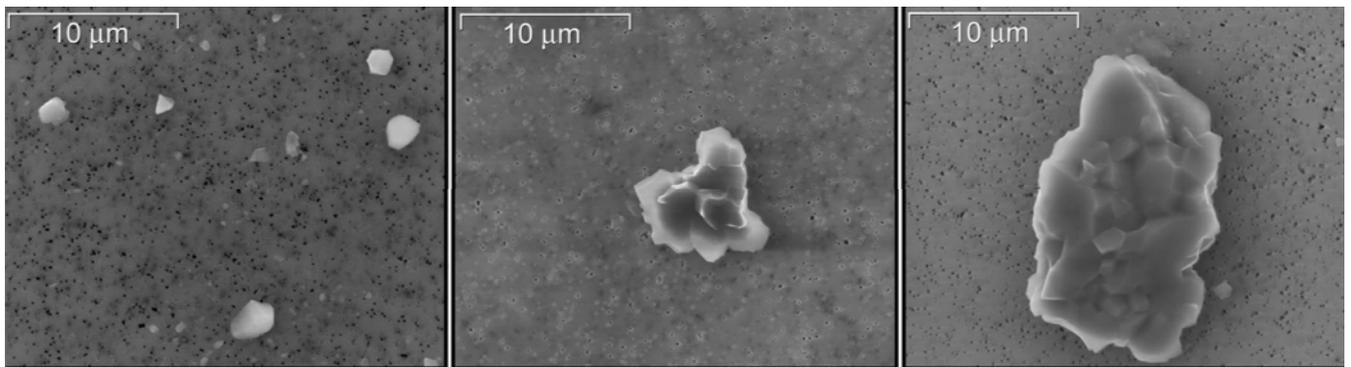


Figura 9. Particelle di ceramica di diverse dimensioni (0.2 to 5 $\mu$ ). I punti neri sono i pori del filtro.

Per la validazione della metodica diagnostica i pazienti del gruppo 1 (anche rumorose) e del gruppo 2 (anche non rumorose) sono stati valutati e classificati in base a tre livelli di positività: fisiologico, moderato e elevato (tabella 2).

Livello di danno	Numero di particelle	Dimensioni
1. Fisiologico	0-5 particelle di ceramica	< 3 $\mu$
2. Moderato	6-10 particelle di ceramica	< 3 $\mu$
3. Elevato	Almeno 11 particelle di ceramica	< 3 $\mu$
	Almeno 1 particella di ceramica	> 3 $\mu$

Tabella 2. Livelli di danno della ceramica all'analisi SEM di 200 $\mu$ l di liquido sinoviale

Tutti i pazienti con protesi in ceramica rumorose (gruppo 1), sono risultati positivi: 12 sono stati classificati con danno moderato e 25 con un livello di danno elevato. Nei restanti due casi è stata osservata la presenza di un danno fisiologico oltre alla presenza di particelle metalliche, derivanti dai

componenti in titanio della protesi. Tutti i pazienti del gruppo 2 sono stati classificati come livello di danno in "danno fisiologico".

Dopo la valutazione clinica e radiologica, in 16 pazienti su 25 (64%), dove è stata osservata una forte presenza di particelle di ceramica, è stato eseguito un intervento di revisione della protesi. Motivo della revisione era il rumore e dolore a causa del fallimento di ceramica, una mobilizzazione settica o asettica della protesi è stata esclusa con indagine radiografica, scintigrafica e Leuko-scan. I nove restanti pazienti che non sono stati sottoposti a revisione, sono stati sottoposti a un più stretto follow-up clinico. Il mancato intervento è dovuto a mancanza di volontà da parte del paziente di essere rioperato o per impossibilità ad eseguire l'intervento chirurgico per comorbidità.

In tutti i 16 casi in cui l'ago aspirato aveva dimostrato una forte presenza di particelle ceramiche e una revisione chirurgia è stata eseguita, uno dei due componenti ceramici presentava un danno macroscopico. In 11 casi c'era una rottura del bordo del liner acetabolare, in 4 casi una lesione a mezzaluna della testa e in 1 caso una frattura della parte apicale del liner.

Nel gruppo di 12 pazienti con lieve presenza di particelle di ceramica nel liquido sinoviale, soltanto 2 (16%) sono stati rioperati perché alla valutazione clinica-radiologica c'era un forte sospetto di fallimento della ceramica, i restanti 10 (84%) sono stati sottoposti ad un più stretto follow-up. Nei due casi di intervento chirurgico di revisione, è stato trovato un danno lieve del bordo del liner in un caso e una lieve usura della testina nell'altro, senza alterazione della sfericità visibile a occhio nudo, quindi questo secondo caso è stato considerato negativo per rottura della ceramica.

I componenti in ceramica dei sette pazienti del gruppo 2, che hanno subito un intervento chirurgico di revisione per cause non legate all'accoppiamento articolare, non avevano un danno della ceramica (tabella 3).

	Revisione chirurgica	Analisi macroscopica delle componenti	Nessuna revisione chirurgica	Follow up (12-62 mesi)
Gruppo 1 rumorose Danno fisiologico	1 caso usura del metallo	Rottura del colletto metallico della protesi	1 usura lieve del metallo	1 caso migliorato
Gruppo 1 rumorose Danno moderato	2 casi	1 frattura del liner 1 usura lieve della testina	10 casi	2 casi migliorati 2 casi peggiorati
Gruppo 1 rumorose Danno elevato	16 casi	11 rotture del liner 4 usure a mezzaluna della testina 1 rottura dell'apice del liner	9 casi	6 casi invariati 1 caso migliorato 0 casi peggiorati
Gruppo 2 non rumorose Danno fisiologico	7 casi	Nessun danno della ceramica	-	8 casi invariati

Tabella 3. Correlazione tra analisi del liquido sinoviale e risultati della chirurgia di revisione e clinici.

Durante tutti gli interventi di revisione della protesi d'anca è stato eseguito un prelievo del liquido sinoviale per escludere infezioni secondarie, e nessuno è risultato essere positivo: non ci sono stati casi di infezione secondaria ad agoaspirato dell'anca.

In sintesi, considerando i 18 pazienti che sono stati sottoposti a revisione chirurgica, con una presenza forte o moderata di particelle di ceramica (gruppo 1), e i 7 pazienti rioperati senza sintomi di rottura della ceramica (gruppo 2), l'analisi statistica ha mostrato che la microanalisi de liquido sinoviale ha una sensibilità del 100% (95% CI 83-100) e una specificità del 88% (95% CI 66-97) nel predire rotture delle componenti protesiche in ceramica. La sensibilità è stata determinata sulla base di 17 microanalisi positive su 17 evidenze macroscopiche di danno della ceramica alla revisione chirurgica; la specificità è stata determinata sulla base di 7 microanalisi negative su 8 componenti integre alla revisione chirurgica.

### ***Obiettivo n. 3: individuare i fattori di rischio di rottura delle protesi con accoppiamento articolare in ceramica.***

Non ci sono differenze demografiche tra i due gruppi (tabella 4) ne differenze per il tipo di ceramica impiegata (tabella 5).

	Gruppo rottura ceramica (26)	Gruppo controllo (49)	p
Età media all'intervento	48 (29-77)	51 (29-75)	0.3
Sesso (M/F)	21:5	38:11	0.7
BMI	26	25	0.3

Tabella 4. Differenze demografiche

	Gruppo rottura ceramica (26)	Gruppo controllo (49)	p
Ceramica liner (BioloX/Delta)	45/4	22/4	0.3
<b>Lunghezza testina</b>			0.2
Lunga	8 (30.8%)	9 (18.3%)	
Media	6 (23.1%)	19 (38.8%)	
Corta	11 (42.3%)	21 (42.9%)	
Sconosciuta	1 (3.8%)		
<b>Diametro testina</b>			0.1
28	20 (77%)	39 (79.6%)	
32	3 (11.5%)	9 (18.4%)	
36	3 (11.5%)	1 (2%)	

Tabella 5 Caratteristiche della ceramica.

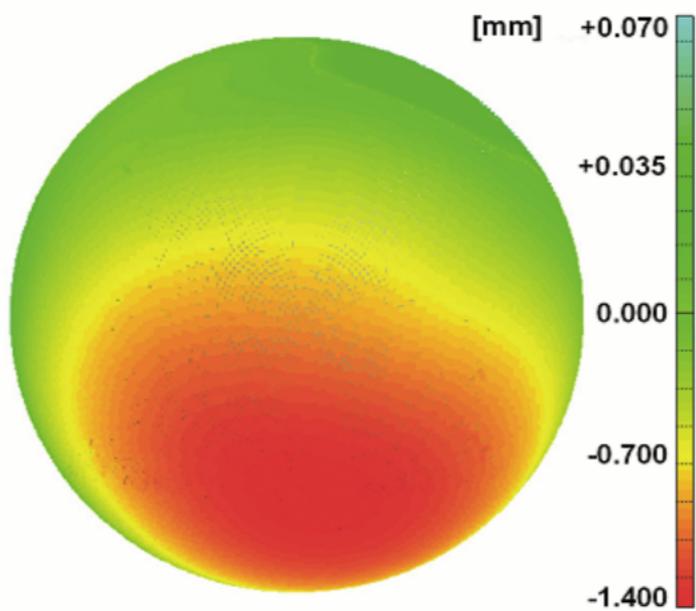
La valutazione radiografica non ha evidenziato differenze tra i due gruppi riguardo l'angolo di abduzione, l'off-set femorale e l'altezza del centro di rotazione. Anche se l'angolo di antiversione media non è risultato essere statisticamente differente tra i due gruppi, un maggior numero di coppe acetabolari erano collocate al di fuori del range ottimale di antiversione nel gruppo di studio ( $p = 0,03$ ). Il numero di outliers combinati era di sei anni nel gruppo di studio e cinque nel gruppo controllo ( $p = 0,07$ ). Nel gruppo di studio c'erano 12 casi (46,2%) da considerare tecnicamente difficili, nel gruppo di controllo invece erano 30 casi (61,2%) ( $p = 0,21$ ). Un rumore udibile è stato rilevato durante il controllo al follow-up in 21 casi (80,7%) nel gruppo di studio e in tre casi (6,1%) nel gruppo di controllo ( $p = 0,001$ ). Lo Harris Hip Score all'ultimo follow-up nel gruppo di controllo era 92,3 (range 76-97).

***Obiettivo n. 4: confrontare i nostri risultati con quelli presenti in letteratura per stilare una linea guida per la diagnosi precoce ed il trattamento di una rottura dell'accoppiamento articolare in ceramica***

Abbiamo trovato 53 studi che descrivessero casi di rottura delle componenti ceramiche utili al nostro confronto. La rottura della testina in ceramica è un evento catastrofico che per lo più fa seguito ad un trauma e vi sono molti articoli che ne descrivono l'occorrenza. La maggior parte di questi studi sono case report o analisi di laboratorio su testine rotte, i rimanenti studi riportano dati sulla incidenza in lavori di tipo retrospettivo. Solo due studi erano focalizzati sui fattori rischio per frattura della testina. La rottura dell'inserto in ceramica è generalmente un evento sottovalutato non direttamente correlato a traumi. L'incidenza riportata varia dallo 0,013% [62] al 1,1% [63]. L'introduzione di nuovi materiali ceramici non ha eliminato il rischio di rottura. Abbiamo trovato 21 studi pubblicati: 8 case report, 8 studi retrospettivi, uno studio caso-controllo, uno studio di laboratorio, e uno studio multicentrico.

## ***DISCUSSIONE***

Scopo di questa ricerca era indagare i possibili meccanismi di fallimento delle protesi d'anca con accoppiamento articolare in ceramica al fine di ottimizzarne la diagnosi precoce e di stilare delle linee guida di diagnosi e trattamento. A tal fine sono stati condotti degli studi clinici e sperimentali che hanno rilevato come contrariamente a quanto creduto le componenti ceramiche in lega di allumina e zirconia possono andare incontro ad un processo di usura in vivo. Lo studio su componenti ceramiche impiantate per fallimento asettico di protesi d'anca ha permesso di stilare una classificazione del grado di usura della ceramica in bassa, a mezza luna o grave. Inoltre ha permesso di comprendere come



prima della rottura la ceramica rilasci dei microcristalli nell'ambiente articolare. L'analisi con macchina CMM ha permesso di stimare la quantità di particelle volumetriche di ceramica disperse nella cavità articolare (figura 10).

Figura 10. Immagine CMM di una testina usurata.

Questo aspetto di rilascio precoce (pre-rottura) di cristalli ci ha indotto a

considerare l'agoaspirato del liquido sinoviale una possibile procedura diagnostica per individuare le componenti ceramiche protesiche in procinto di fallire meccanicamente.

E' stato quindi condotto uno studio di validazione della metodica di agoaspirazione del liquido sinoviale e microanalisi come test diagnostico di rottura della ceramica nel quale abbiamo abbinato i risultati dell'aspirato con i sintomi clinici e TC di 18 pazienti sottoposti a chirurgia di revisione: 16 di loro avevano una forte presenza di particelle di ceramica, e in chirurgia di revisione tutti hanno presentato un danno di uno dei componenti ceramici. In due casi con presenza moderata di particelle ceramiche alla microanalisi del liquido sinoviale, alla revisione chirurgica in un caso è stata trovata

una frattura del bordo del liner, mentre nell'altra un usura lieve della testina. Questi risultati mostrano un alto valore predittivo dell'agoaspirato per una diagnosi precoce di rottura della ceramica quando è stata osservata una forte presenza di ceramica nel liquido sinoviale. Al contrario, in caso di una presenza lieve di particelle di ceramica, un intervento di revisione potrebbe essere discutibile.

Una possibile complicazione dell'agoaspirato potrebbe essere una infezione secondaria della protesi totale d'anca. Nel nostro studio abbiamo eseguito la procedura in asepsi ed evitato i casi di infezioni o comorbidità locali come ematomi o danni neurali.

Inoltre, si deve considerare che i sintomi clinici di otto su nove pazienti non operati con risultato positivo all'agoaspirato sono rimasti invariati ad un follow up medio di 12 mesi. Al follow up dei non trattati non sono stati osservati fallimenti, peggioramento clinico o improvvisa rottura dei componenti ceramici. Quindi la decisione di sottoporre il paziente ad un intervento chirurgico di revisione dovrebbe essere presa non solo sulla base della positività dell'agoaspirato, ma congiuntamente ad una valutazione dei sintomi clinici di ogni singolo paziente.

Un limite di questo studio è il numero relativamente basso di pazienti arruolati, a causa del numero limitato di pazienti che lamentano dolore all'anca e rumore dopo una protesi in ceramica. Tuttavia, il numero dei pazienti era statisticamente rilevante.

A nostra conoscenza, non ci sono altri test diagnostici predittivi come quello da noi proposto per la diagnosi precoce di rottura della ceramica.

Per individuare i fattori predisponenti alla rottura della ceramica articolare nella protesi d'anca abbiamo confrontato i dati demografici, il tipo di ceramica impiegata, l'orientamento delle componenti protesiche di pazienti sottoposti a revisione della protesi d'anca per rottura dell'inserito in ceramica e di pazienti che fossero asintomatici. Un angolo di antiversione fuori del range ottimale di  $15^{\circ} \pm 10^{\circ}$  è risultato essere l'unico fattore di rischio di frattura statisticamente significativo (figura11).

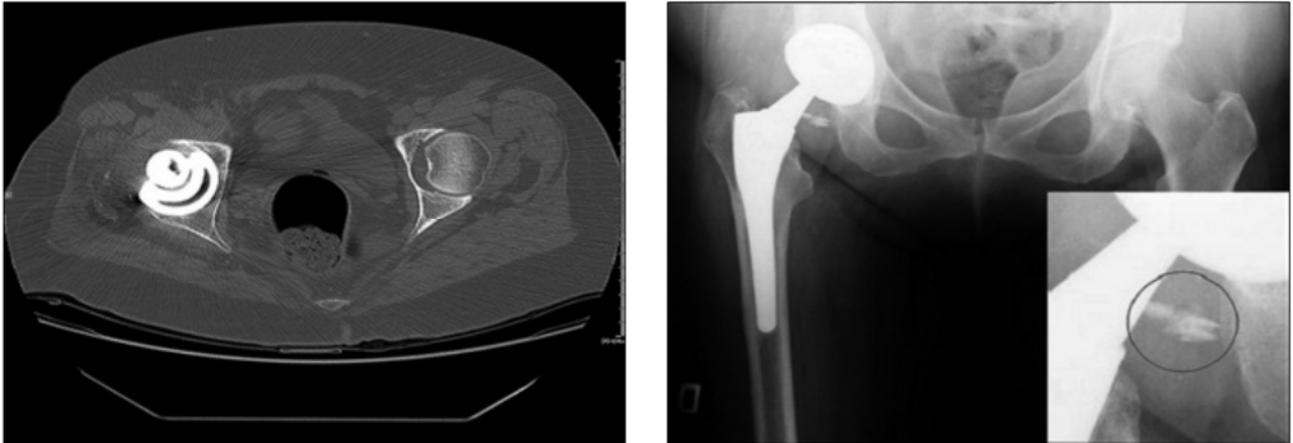


Figura 11. Un angolo di antiversione eccessivo (immagine TC a sinistra) ha portato alla rottura dell'inserto in ceramica con frammentazione del liner (immagine Rx a destra)

Tre studi hanno cercato di valutare l'influenza della posizione della coppa acetabolare sulla rottura dell'inserto tutto in ceramica [64] o tipo sandwich [55,65].

Nessuna correlazione tra orientamento della coppa e rottura della ceramica è stato trovato in due studi [64,65], mentre Ha e collaboratori [55] hanno trovato che l'angolo di antiversione era significativamente maggiore ( $p = 0,005$ ), nella popolazione che aveva avuto una frattura dell'inserto di ceramica sandwich. Gli autori suggeriscono che il malposizionamento della coppa acetabolare possa causare un impingement tra collo dello stelo femorale e bordo acetabolare con conseguente sublussazione della testina e che la ripetizione ciclica di questo meccanismo possa causare la rottura dell'inserto in ceramica (figura 12).

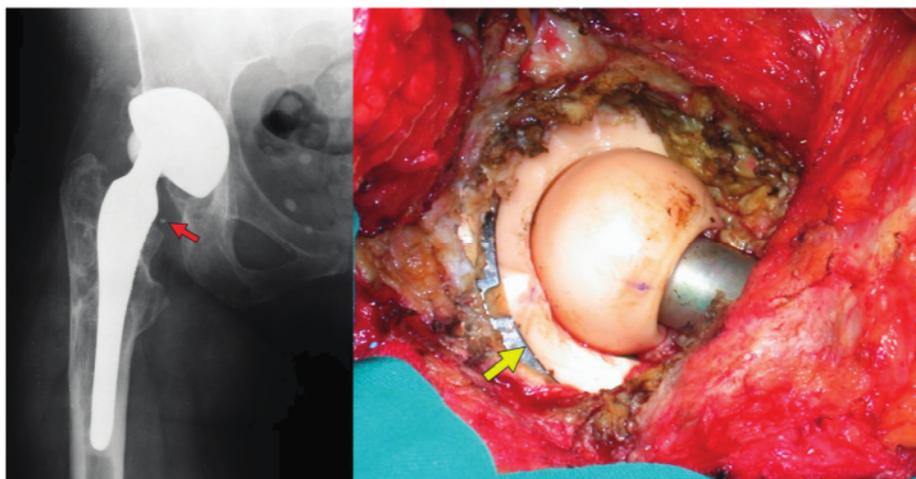


Figura 12. Caso della nostra serie corrispondente alla ipotesi di rottura proposta da Ha e coll.

Tuttavia, il numero molto limitato di casi riportati in questo studio e il particolare disegno dell'inserto a sandwich, in cui uno strato di polietilene è interposto tra il metal back metallico e l'inserto in ceramica rende il confronto con la nostra casistica molto difficile. La maggior parte degli studi presenti in letteratura riguardano inserti ceramici tipo sandwich [55,64,66-73]. La letteratura suggerisce chiaramente di non usare tali dispositivi ibridi; che non sono assolutamente comparabili con gli inserti ceramici tradizionali in termini di design. L'ipotesi più accreditata come fattore eziologico di fallimento dell'impianto è l'impingement tra il collo dello stelo e la componente acetabolare, ma è stato anche ipotizzato che l'innescò della rottura possa dipendere da un errato assemblaggio intraoperatorio [63]. Anche se McAuley e colleghi hanno testato con uno studio sperimentale di laboratorio questa ipotesi confutandola [74].

Solo due studi sono stati condotti specificamente per individuare i fattori di rischio per le rotture della testina in ceramica. Koo et al. riportano 5 fratture della testina su 367 protesi d'anca con testine di ceramica di terza generazione da 28 millimetri [75]. Tutti i componenti fratturati avevano un collo corto e in tutti i casi la frattura aveva coinvolto la porzione circonferenziale della testa, vicino al bordo per l'incastro con il collo protesico. Gli autori hanno postulato che utilizzando testine di 28 millimetri la distanza tra lo scasso per l'incastro con il collo protesico e la superficie esterna della testina di ceramica fosse più piccola rispetto al collo medio e a quello lungo, facilitando così la propagazione di cricche. Questi risultati sono in accordo con il lavoro di Callaway e collaboratori [76], in cui è stato

identificato similmente un maggior rischio di frattura per testine di 28 millimetri a collo corto. Al contrario, in due manoscritti è stato ipotizzato che i disegni a collo lungo potrebbero agevolare le fratture della testina perché la maggiore distanza tra il bordo dello scasso per l'accoppiamento con lo stelo protesico e la superficie esterna della testina stessa aumenta le sollecitazioni in trazione alla giunzione stelo-testina [77,78]. Tuttavia, il numero di casi riportati dagli autori non sono sufficienti per dimostrare questa teoria.

La diagnosi precoce dei fallimenti della ceramica e l'individuazione dei fattori predisponenti il fallimento è molto importante poiché la chirurgia di revisione per componenti ceramici rotti può essere difficile, e potrebbe essere associata a risultati insoddisfacenti [79]. È stato ipotizzato che la presenza di frammenti ceramici taglienti trattenuti nello spazio articolare dopo un fallimento catastrofico potrebbero agire come una pasta abrasiva che riuscirebbe a compromettere le prestazioni di una nuova protesi. Allo stato attuale, non vi è consenso tra la comunità scientifica circa la strategia migliore per affrontare un intervento di revisione in pazienti con fallimento meccanico di una componente ceramica. La revisione dei componenti ceramici rotti deve essere effettuata con urgenza per ridurre il rischio che particelle di ceramica possano danneggiare ulteriormente la protesi [80.]. La chirurgia dovrebbe sempre includere una ampia sinoviectomia e un'irrigazione abbondante dello spazio articolare, poiché la completa eliminazione dei frammenti di ceramica è di fondamentale importanza per aumentare la sopravvivenza della nuova protesi [79-81]. In uno studio retrospettivo sui risultati di 105 revisioni effettuate per teste in ceramica rotte Allain e collaboratori hanno riportato un tasso di fallimento del 31% a una media 3,5 anni di follow-up [79]. Gli autori riportano inoltre che il tasso di sopravvivenza era significativamente diminuito quando non era stata eseguita una sinoviectomia completa. Un altro problema tecnico di questa chirurgia è la scelta del migliore accoppiamento articolare da usare nella revisione e sebbene non siano disponibili studi sufficienti per identificare chiaramente la migliore soluzione protesica, il riutilizzo di un accoppiamento articolare in ceramica sembra ridurre il rischio di usura da terzo corpo e quindi garantire migliori risultati di sopravvivenza a lungo termine.

In conclusione, la protesi con componenti articolari in ceramica nonostante il miglioramento dei materiali desta ancora preoccupazione per la sua intrinseca fragilità. Le ricerche condotte avevano come obiettivo quello di individuare i fattori di rischio per la rottura di un componente ceramico nella protesi d'anca e di individuare una metodica per la diagnosi precoce prima che possa sovvenire un fallimento catastrofico. Abbiamo dimostrato come prima di arrivare ad una rottura massiva la ceramica rilasci delle particelle nell'ambiente articolare, come queste possano essere individuate con una microanalisi del liquido sinoviale e come questo test abbia una elevatissima sensibilità e specificità. I pazienti a rischio di rottura ai quali eventualmente eseguire il test diagnostico sono quelli con un malposizionamento della componente acetabolare a prescindere dal tipo di ceramica impiegata, dalle caratteristiche demografiche e dell'impianto protesico. Il confronto con la letteratura eseguito in maniera sistematica non ha rivelato altri test diagnostici più efficaci rispetto a quello proposto.

## ***BIBLIOGRAFIA***

1. Smith-Petersen M.N. Arthroplasty of the hip. A new method. *J.Bone Joint Surg. Am* 1939;37A:269-271.
2. Judet J., Judet R., La Grange J., Dunoyer J. Resection reconstruction of the hip. Arthroplasty with acrylic prosthesis. E. and S. Livingstone, Edinburgh. 1954.
3. Valls J. A new prosthesis for arthroplasty of the hip. *J.Bone Joint Surg. Br*, 1952 ;34B: 308.
4. ThompsonJE, FerciotT CF, Bartels WW, Webster FS. The light bulb type of prosthesis for the femoral head. *Surg Gynecol Obstet*. 1953 Mar;96(3):301-4.
5. McKeever DC Biomechanics of hip prostheses. *Clin. Orthop*. 1961;19:187-199.
6. Moore A.T., 1963 Hip joint surgery (personal monograph). Columbia, SC.
7. Thompson FR. Two and a half years' experience with a vitallium intramedullary hip prosthesis. *J Bone Joint Surg Am*. 1954 Jun;36-A(3):489-502.
8. Wiles P. The surgery of the oostearthritic hip. *Br. J. Surg.*, 1957-58;45:488-501.
9. McKee GK, Watson-Farrar J. Replacement of arthritic hips by the McKee-Farrar prosthesis. *J Bone Joint Surg Br*. 1966 May;48(2):245-59.
10. Charnley J. Total prosthetic replacement of the hip. *Triangle*. 1968;8(6):211-6.
11. Charnley J. Total hip replacement by low-friction arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1970 Sep-Oct;72:7-21.
12. Charnley J., Low friction arthorplasty of the hip: theory and practice. Springer-Verlag, New York, 112-124. 1979.
13. Hulbert SF,Young RS, Klawitter JJ, Talbert CD, Stelling FH. *J.Biomed.Mater.Res.*, 1970;4:433-456.
14. Boutin, Arthroplastie totale de la anche par prothèse en alumine frittée. Etude expérimentale et premières applications cliniques. *Rev de Chir.Orthop*. 1972;58(3): 229-246.

15. Griss P, Werner E, Buchinger P, Heimke G. Die Mannheimer Oxid-Keramic/Metallverbund-Prothesen. Arch.Orthop.Unfallchir. 1977;87:73-84.
16. Mittelmeier H. Zementlose Verankerung von Endoprothesen nach dem Tragrippenprinzip. Z.Orthop., 1974;112: 27- 33.
17. Oonishi H, Okabe N, Hamaguchi T, Nabeshima T. Orthopedic Ceramic Implant (Japanese Society of Orthopedic Implants), Oonishi H. and Ooi Y.(Eds.) vol.I: p. 157-160.1981.
18. Dorre E e Hubner H. Alumina. Springer-Verlog Berlin, Heidelberg. 1984.
19. Ravaglioli A. e Krajewski A. Bioceramics and the human body. Ravaglioli A. and Krajewski A. (Eds), Elsevier Science Publishers LDT, Essex, England, p. v-vi.1992.
20. Yamamuro T., Kotoura Y., Nakamura T., Kakutani Y., Kitsugi T. Rationales of orthopaedic application of bioceramics. Bioceramics. Oonishi H., Aoki H., Sawai K. (Eds), Vol. I, p: 19-24.1989.
21. Cooke FW. Ceramics in orthopedic surgery. Clin.Orthop. 1990;276:135-146.
22. Agins HJ, Salvati EA, Ranawat CS, Wilson PD, Pellicci PM. The nine to fifteen-year follow-up of one-stage bilateral total hip arthroplasty. Orthop.Clin.North.Am., 1988;19: 517-530.
23. Campbell P, Nasser S, Kossovsky N, Amstutz HC. Mechanism of production and histopathological effects of UHMWPE and metal wear debris in porous and cemented surface replacements. Symposium on Biocompatibility of Particulate Implant Materials, St. John K.(Ed), ASTM Committee F-4 on Med. Surg. Mat. Dev., San Antonio, Texas, Oct. 31, p. 7. 1990.
24. Clarke HJ, Jinnah RH, Cox QGN, Curtis MJ. Computerized templating in uncemented total hip arthroplasty to assess component fit and fill. J. Arthroplasty, 1992;7:235-239.
25. Lombardi JR, Mallory TH, Vaughn BK, Drouillard P. Aseptic loosening in total hip arthroplasty secondary to osteolysis induced by wear debris from titanium alloy modular femoral heads. J.Bone.Joint.Surg. Br. 1989;71B:1337-1342.

26. Davidson JA. Characteristics of metal and ceramic total hip bearing surfaces and their effect on long-term Ultra High Molecular Weight Polyethylene wear. *Clin.Orthop.*1993;294:361-378.
27. Cooper JR, Dowson D, Fisher J, Jobbins B. Ceramic bearing surfaces in total artificial joints: resistance to third body wear damage from bone cement particles. *J.Med.Eng.Technol.* 1991;15(2): 63-67.
28. Clarke IC, Dorlot JM, Graham J. Biomechanical stability and design. *Ann. NY .Acad.Sci.* 1988;523: 292-296.
29. Sedel L, Kerboull L, Christel P, Meunier A, Witvoet J. Alumina on Alumina hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1990;72(4):658-663.
30. Bos I, Meeuwssen E, Henssge EJ, Lohrs U. Differences in polyethylene wear in hip joint prostheses with ceramic and with metal- polyethylene combination of the articulation surfaces-a study of surgical and of autopsy materials. *Z.Orthop.Ihre.Grengzeb.* 1991;129(6): 507-515.
31. Kumar P, Oka M, Ikeuchi K, Shimizu K, Yamamuro T, Okumura H, Kotoura Y. Low wear rate of UHMWPE against zirconia ceramic (Y-PSZ) in comparison to alumina ceramic and SUS 316L alloy. *J Biomed Mater Res.* 1991 Jul;25(7):813-28.
32. Salzer M., Zweymuller K., Locke H., Zeibig A., Stark N., Plenck H., Punzel G. Further experimental and clinical experience with aluminum oxide endoprotheses. *J.Biomed.Mater.Res,* 1976;10(6):847-856.
33. Sedrakyan A, Graves S, Bordini B, Pons M, Havelin L, Mehle S, Paxton E, Barber T, Cafri G. Comparative Effectiveness of Ceramic-on-Ceramic Implants in Stemmed Hip Replacement: A Multinational Study of Six National and Regional Registries. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Dec 17;96(Supplement 1):34-41.
34. Morlock MM, Witt F, Bishop N, Behn R, Dalla Pria P, Barrow R, Dymond I. Wear of a composite ceramic head caused by liner fracture. *Orthopedics.* 2014 Jul;37(7):e653-6.

35. Tai SM, Parker L, de Roeck NJ, Skinner JA. Recurrent catastrophic ceramic femoral head failure in total hip arthroplasty. *Case Rep Orthop*. 2014;2014:837954.
36. Sedel L, Walter WL, Pitto RP. Clinical faceoff: Ceramic-on-ceramic THA: do the advantages outweigh the limitations? *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Oct;472(10):2927-31.
37. Korim M, Scholes S, Unsworth A, Power R. Retrieval analysis of alumina ceramic-on-ceramic bearing couples. *Acta Orthop*. 2014 Apr;85(2):133-40.
38. Abdel MP, Heyse TJ, Elpers ME, Mayman DJ, Su EP, Pellicci PM, Wright TM, Padgett DE. Ceramic liner fractures presenting as squeaking after primary total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Jan 1;96(1):27-31.
39. Traina F, De Fine M, Di Martino A, Faldini C. Fracture of ceramic bearing surfaces following total hip replacement: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2013;2013:157247.
40. Brandt JM, Gascoyne TC, Guenther LE, Allen A, Hedden DR, Turgeon TR, Bohm ER. Clinical failure analysis of contemporary ceramic-on-ceramic total hip replacements. *Proc Inst Mech Eng H*. 2013 Aug;227(8):833-46.
41. Kawano S, Sonohata M, Shimazaki T, Kitajima M, Mawatari M, Hotokebuchi T. Failure analysis of alumina on alumina total hip arthroplasty with a layered acetabular component: minimum ten-year follow-up study. *J Arthroplasty*. 2013 Dec;28(10):1822-7.
42. Koo KH, Ha YC, Kim SY, Yoon KS, Min BW, Kim SR. Revision of ceramic head fracture after third generation ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Jan;29(1):214-8.
43. Malem D, Nagy MT, Ghosh S, Shah B. Catastrophic failure of ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty presenting as squeaking hip. *BMJ Case Rep*. 2013 Feb 20;2013.
44. Squire M, Griffin WL, Mason JB, Peindl RD, Odum S. Acetabular component deformation with press-fit fixation. *J Arthroplasty* 2006;21:72-7.

45. Clarke MT, Lee PTH, Villar RN. Dislocation after total hip replacement in relation to metal-on-metal bearing surfaces. *Journal of Bone and Joint Surgery-British* Volume 2003;85B:650-4.
46. Carvajal Alba JA, Schiffman ED, Scully SP, Parvataneni HK. Incomplete seating of a metal-backed alumina liner in ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty. *Orthopedics* 2010;33:15.
47. Langdown AJ, Pickard RJ, Hobbs CM, Clarke HJ, Dalton DJ, Grover ML. Incomplete seating of the liner with the Trident acetabular system: a cause for concern? *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:291-5.
48. Miller AN, Su EP, Bostrom MP, Nestor BJ, Padgett DE. Incidence of ceramic liner malseating in Trident acetabular shell. *Clin.Orthop.Relat Res.* 2009;467:1552-6.
49. Komistek RD, Dennis DA, Ochoa JA, Haas BD, Hammill C. In vivo comparison of hip separation after metal-on-metal or metal-on-polyethylene total hip arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery-American* Volume 2002;84A:1836-41.
50. Walter WL, Insley GM, Walter WK, Tuke MA. Edge loading in third generation alumina ceramic-on-ceramic bearings: stripe wear. *J Arthroplasty* 2004;19:402-13.
51. Matar WY, Restrepo C, Parvizi J, Kurtz SM, Hozack WJ. Revision Hip Arthroplasty for Ceramic-on-Ceramic Squeaking Hips Does Not Compromise the Results. *Journal of Arthroplasty* 2010;25:81-6.
52. Sexton SA, Yeung E, Jackson MP, Rajaratnam S, Martell JM, Walter WL, Zicat BA, Walter WK. The role of patient factors and implant position in squeaking of ceramic-on-ceramic total hip replacements. *Journal of Bone and Joint Surgery-British* Volume 2011;93B:439-42.
53. Toni A, Traina F, Stea S, Sudanese A, Visentin M, Bordini B, Squarzoni S. Early diagnosis of ceramic liner fracture. Guidelines based on a twelve-year clinical experience. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Dec;88 Suppl 4:55-63
54. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med.* 1998 Apr 30;17(8):857-72.
55. Ha YC, Kim SY, Kim HJ, Yoo JJ, Koo KH. Ceramic liner fracture after cementless alumina-on-alumina total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;458:106-10.
56. Walter WL, Waters TS, Gillies M, et al. Squeaking hips. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90 (suppl 4):102-11.

57. Ghelman B, Kepler CK, Lyman S, Della Valle AG. CT out- performs radiography for determination of acetabular cup version after THA. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467:2362-70.
58. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 1969;51:737-55.
59. Lewinnek GE, Lewis JL, Tarr R, Compere CL, Zimmerman JR. Dislocations after total hip-replacement arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60:217-20.
60. Charles MN, Bourne RB, Davey JR, Greenwald AS, Morrey BF, Rorabeck CH. Soft-tissue balancing of the hip: the role of femoral offset restoration. *Instr Course Lect.* 2005;54: 131-41.
61. Traina F, De Fine M, Biondi F, Tassinari E, Galvani A, Toni A. The influence of the centre of rotation on implant survival using a modular stem hip prosthesis. *Int Orthop.* 2009;33: 1513-8.
62. D'Antonio JA, Sutton K. Ceramic materials as bearing surfaces for total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009 Feb;17(2):63-8.
63. Hamilton WG, McAuley JP, Dennis DA, Murphy JA, Blumenfeld TJ, Politi J. THA with Delta ceramic on ceramic: results of a multicenter investigational device exemption trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Feb;468(2):358-66.
64. Diwanji SR, Seon JK, Song EK, Yoon TR. Fracture of the ABC ceramic liner: a report of three cases. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;464:242-6.
65. Park YS, Hwang SK, Choy WS, Kim YS, Moon YW, Lim SJ. Ceramic failure after total hip arthroplasty with an alumina-on- alumina bearing. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:780-7.
66. Taheriazam A, Mohajer MA, Aboulghasemian M, Hajipour B. Fracture of the alumina-bearing couple delta ceramic liner. *Orthopedics.* 2012 Jan 16;35(1):e91-3.

67. Szymanski C, Guériot S, Boniface O, Deladerrière JY, Luneau S, Maynou C. Sandwich type ceramic liner fracture rate with the Atlas III™ socket: A study of 144 primary total hip replacements at a mean 74 months' follow-up. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011 Sep;97(5):494-500.
68. Park YS, Park SJ, Lim SJ. Ten-year results after cementless THA with a sandwich-type alumina ceramic bearing. *Orthopedics.* 2010 Nov 2;33(11):796.
69. Popescu D, Gallart X, Garcia S, Bori G, Tomas X, Riba J. Fracture of a ceramic liner in a total hip arthroplasty with a sandwich cup. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008 Aug;128(8):783-5.
70. Poggie RA, Turgeon TR, Coutts RD. Failure analysis of a ceramic bearing acetabular component. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Feb;89(2):367-75.
71. Min BW, Song KS, Kang CH, Bae KC, Won YY, Lee KY. Delayed fracture of a ceramic insert with modern ceramic total hip replacement. *J Arthroplasty.* 2007 Jan;22(1):136-9.
72. Hasegawa M, Sudo A, Hirata H, Uchida A. Ceramic acetabular liner fracture in total hip arthroplasty with a ceramic sandwich cup. *J Arthroplasty.* 2003 Aug;18(5):658-61.
73. Hasegawa M, Sudo A, Uchida A. Alumina ceramic-on-ceramic total hip replacement with a layered acetabular component. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Jul;88(7):877-82.
74. McAuley JP, Dennis DA, Grostefon J, Hamilton WG. Factors affecting modular acetabular ceramic liner insertion: a biomechanical analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2012 Feb;470(2):402-9.
75. Koo KH, Ha YC, Jung WH, Kim SR, Yoo JJ, Kim HJ. Isolated fracture of the ceramic head after third-generation alumina-on-alumina total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 Feb;90(2):329-36.
76. Callaway GH, Flynn W, Ranawat CS, Sculco TP. Fracture of the femoral head after ceramic-on-polyethylene total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1995 Dec;10(6):855-9.

77. Aldrian S, Nau T, Gillesberger F, Petras N, Ehall R. Medium-term analysis of modern ceramic-on-ceramic bearing in THA. *Hip Int.* 2009 Jan-Mar;19(1):36-40.
78. Masonis JL, Bourne RB, Ries MD, McCalden RW, Salehi A, Kelman DC. Zirconia femoral head fractures: a clinical and retrieval analysis. *J Arthroplasty.* 2004 Oct;19(7):898-905.
79. Allain J, Roudot-Thoraval F, Delecrin J, Anract P, Migaud H, Goutallier D. Revision total hip arthroplasty performed after fracture of a ceramic femoral head. A multicenter survivorship study. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 May;85-A(5):825-30.
80. Traina F, Tassinari E, De Fine M, Bordini B, Toni A. Revision of ceramic hip replacements for fracture of a ceramic component: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 Dec 21;93(24):e147.
81. Sharma V, Ranawat AS, Rasquinha VJ, Weiskopf J, Howard H, Ranawat CS. Revision total hip arthroplasty for ceramic head fracture: a long-term follow-up. *J Arthroplasty.* 2010 Apr;25(3):342-7.