



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**ANALISI SPERIMENTALE DELLE PROPRIETÀ
MECCANICHE DEI NERVI NELL'UOMO: CONDIZIONI SANE,
PATOLOGICHE E RIPARAZIONE CHIRURGICA**

Relatore: Prof.ssa Silvia Todros

Laureanda: Aurora Lile

ANNO ACCADEMICO 2022 –2023

Data di laurea 27 settembre 2023

INDICE

Abstract	5
Introduzione	7
Capitolo 1: Anatomia del sistema nervoso	
1.1 Struttura del sistema nervoso	9
1.2 Cellule del sistema nervoso	10
1.3 Sistema nervoso periferico	12
1.4 Struttura dei nervi periferici	13
Capitolo 2: Analisi meccanica dei nervi periferici	
2.1 Prova di trazione	16
2.1.1 Test di micro-trazione	17
2.1.2 Comportamento viscoelastico	19
2.2 Prova di compressione	21
2.2.1 Test di compressione trasversale	21
2.2.2 Test di compressione circonferenziale	22
2.3 Analisi meccanica dinamica	24
2.4 Analisi meccanica dei nervi danneggiati	25
2.4.1 Lesioni dei nervi periferici	25
2.4.2 Prove meccaniche in comparazione con nervi sani	28
Capitolo 3: Riparazione chirurgica	
3.1 Ingegneria tissutale	30
3.2 Neuroguide per la riparazione neurale	31
3.3 Analisi meccanica delle neuroguide	33
3.4 Prospettive future	35
Conclusione	37
Bibliografia e sitologia	38

ABSTRACT

L'obiettivo di questa tesi è quello di proporre un'approfondita analisi sperimentale dei nervi dell'uomo attraverso analisi meccaniche, concentrandosi sullo studio delle condizioni sane, patologiche e degli interventi chirurgici correlati. L'analisi si concentrerà sui nervi periferici i quali rappresentano componenti vitali del sistema nervoso che trasmettono segnali sensoriali e motori tra il cervello e il resto del corpo. Comprendere le proprietà meccaniche di tali nervi è fondamentale per comprendere le loro funzioni normali, nonché le implicazioni patologiche associate a relative malattie o traumi.

In primo luogo, viene introdotto il sistema nervoso e la sua struttura concentrandosi sulla struttura relativa ai nervi periferici.

Successivamente, verranno analizzate le caratteristiche meccaniche dei nervi periferici sani attraverso alcune analisi sperimentali per misurare la resistenza alla trazione, la deformazione e la rigidità dei nervi stessi. Inoltre, viene esaminata la risposta meccanica dei nervi periferici in condizioni patologiche, la quale può fornire indicazioni preziose per la diagnosi precoce e lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate.

Infine, vengono esaminati gli interventi chirurgici correlati al danneggiamento dei nervi e in particolare si tratterà l'importanza delle neuroguide. Questi condotti tridimensionali favoriscono la riconnessione tra le estremità di un nervo che ha subito lesioni o traumi. Vengono studiati i diversi materiali utilizzati e come queste favoriscono o meno la rigenerazione del tessuto danneggiato. Attraverso analisi comparative, vengono valutate le implicazioni meccaniche di tali interventi, fornendo una panoramica dettagliata degli effetti sulle proprietà meccaniche delle neuroguide e sulla loro funzionalità a lungo termine.

INTRODUZIONE

Il sistema nervoso ha un ruolo vitale nel funzionamento del corpo umano: consente la trasmissione di segnali elettrochimici che controllano e coordinano le diverse attività all'interno dell'organismo. L'importanza dei nervi diventa evidente quando consideriamo i possibili danni che essi possono subire. Il loro danneggiamento può essere causato da fattori molteplici quali traumi fisici, malattie o infezioni, comportando l'incapacità di una corretta trasmissione di segnali. Ciò può influire negativamente sulla funzione degli organi interni ad esempio il sistema digestivo, il sistema urinario e persino il sistema cardiovascolare, compromettendo la qualità della vita delle persone colpite. Attraverso una dettagliata analisi meccanica dei nervi dell'uomo, come descritta in questa tesi, è possibile migliorare la conoscenza delle condizioni fisiologiche delle strutture nervose, favorendo una diagnosi precoce e accurata delle patologie correlate al loro danneggiamento. Quest'analisi offre importanti informazioni sulle caratteristiche biomeccaniche dei nervi, quali la resistenza a trazione, compressione e flessione. Vengono effettuati test di trazione, di compressione e analisi meccanica dinamica al fine di misurare la resistenza massima, la rigidità e l'allungamento massimo prima che avvenga la rottura.

Nei casi di patologie nervose, i nervi sono soggetti a maggior fragilità e minor elasticità rendendoli più suscettibili al danneggiamento. In questo caso, un'approfondita analisi meccanica è di rilevante importanza per la comprensione dell'impatto delle patologie sul sistema nervoso. I risultati delle analisi possono essere utilizzati in campo medico per la riparazione chirurgica attraverso protesi compatibili con il tessuto nervoso danneggiato. Ad oggi, la tecnica di riferimento delle lesioni nervose con perdita di sostanza è l'innesto nervoso autologo attraverso neuroguide o guide neurali. Questi condotti cilindrici vengono posizionate tra due estremità del nervo danneggiato al fine di facilitare la ricrescita delle fibre nervose e ripristinare la loro originale funzionalità. È importante sottoporre le neuroguide a un'analisi meccanica e confrontarle con i risultati di un'analisi in condizioni sane per la valutazione dell'efficacia e la sicurezza di questi dispositivi.

Capitolo 1. Anatomia del sistema nervoso

1.1 Struttura del sistema nervoso

Il sistema nervoso è composto principalmente dal cervello, dal midollo spinale, dagli organi di senso e da una rete di nervi che permettono la comunicazione tra questi organi e il resto del corpo.

Al suo interno, si distinguono due strutture principali: il sistema nervoso centrale e periferico [1]. Il primo è localizzato all'interno della scatola cranica ed è costituito da cervello e midollo spinale. D'altra parte, il secondo è composto da fibre nervose e gangli, ovvero un aggregato di tessuto nervoso che contengono gruppi di neuroni.

A sua volta, il sistema nervoso periferico si suddivide in due ulteriori grandi gruppi: il sistema nervoso autonomo, il quale regola la contrazione dei muscoli involontari degli organi interni e delle ghiandole, e il sistema nervoso somatico, composto da fibre nervose responsabili dei movimenti volontari e dell'elaborazione delle informazioni provenienti dagli organi sensoriali.

All'interno dell'organismo umano, il sistema nervoso svolge un ruolo fondamentale perché è capace di collegare e coordinare le diverse parti del corpo, regolando sia le funzioni volontarie che quelle involontarie.

Le caratteristiche distintive del sistema nervoso includono l'irritabilità e la conducibilità [2]. L'irritabilità si riferisce alla capacità di convertire gli stimoli provenienti dall'ambiente esterno in impulsi nervosi, mentre la conducibilità è l'abilità di trasmettere i segnali nervosi sia all'interno della cellula, sia ad altri neuroni e alle cellule effettrici (organi che possono rispondere attivamente a un impulso nervoso).

Data l'elevata importanza del sistema nervoso, si può concludere che l'interruzione del normale flusso di segnali nervosi può portare a gravi conseguenze, ad esempio perdita del controllo motorio o alterazioni delle funzioni autonome. Pertanto, è essenziale identificare la gravità delle lesioni nei nervi, specialmente quelli che compongono il sistema nervoso periferico, e valutare la potenziale riparazione dei tessuti neurali tramite interventi chirurgici. Per comprendere tutto ciò, è importante fare uno studio preliminare dell'anatomia nei nervi e delle cellule costituenti.

1.2 Cellule del sistema nervoso

Il tessuto nervoso è costituito da cellule aventi una morfologia specifica chiamate neuroni o cellule nervose, i quali sono responsabili della trasmissione d'informazioni attraverso segnali di tipo elettrico o chimico.

Il neurone rappresenta la più piccola unità strutturale e funzionale del sistema nervoso. Le sue caratteristiche fisiologiche e chimiche consentono l'acquisizione, l'integrazione e la trasmissione degli impulsi nervosi, oltre alla produzione di sostanze chiamate neurotrasmettitori. Inoltre, il neurone è una cellula che persiste nel tempo senza sottoporsi a divisione cellulare e ha capacità rigenerative limitate. Dopo una lesione, il nervo è in grado di rigenerarsi solo se il corpo cellulare d'origine rimane intatto.

Il neurone può assumere diverse forme in base alla funzione che deve svolgere, tra cui forma fusata, globosa, piriforme e piramidale.

Nello specifico, ogni neurone (Figura 1.1) è composto dai seguenti elementi: [2]

- **Corpo cellulare (o soma):** contiene il pirenoforo, il quale contiene a sua volta il nucleo e il citoplasma. È la parte centrale del neurone nella quale avvengono le attività cellulari essenziali per il funzionamento del sistema nervoso quali la sintesi proteica e l'elaborazione dei segnali elettrici provenienti da altre cellule nervose;
- **Dendriti:** brevi prolungamenti citoplasmatici del pirenoforo che si estendono con estremità assottigliate. Permettono la ricezione dei segnali elettrici provenienti da neuroni vicini o afferenti e sono in grado di trasmettere tali segnali in direzione centripeta, ovvero verso il pirenoforo;
- **Assone (o neurite):** propaga il segnale nervoso in direzione centrifuga, ossia verso altre cellule distanti dal corpo cellulare. È avvolto da due membrane protettive che impediscono la dispersione degli impulsi elettrici. La membrana esterna è chiamata neurilemma o guaina di Schwann, mentre quella interna è conosciuta come guaina mielinica.

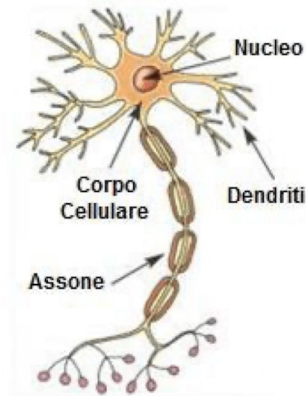


Figura 1.1 : Struttura del neurone [3]

A seconda del numero dei prolungamenti e della regione in cui si trovano, i neuroni si distinguono in: [4]

- Unipolari: possiedono un solo prolungamento assonico;
- Bipolari: hanno due prolungamenti situati ai poli opposti, come un assone e un dendrite;
- Pseudo-unipolari: sembrano avere un solo prolungamento con forma a T, che deriva dalla ramificazione del singolo assone. Entrambi i rami, sebbene siano dotati di membrana mielinica, svolgono funzioni simili a quelle delle dendriti, pur rimanendo un assone;
- Multipolari: presentano molteplici dendriti e un solo assone.

Oltre ai neuroni, il sistema nervoso è formato da un'altra tipologia di cellule fondamentali chiamate le cellule gliali o cellule della nevroglia. Queste cellule hanno la funzione di proteggere, sostenere e nutrire i neuroni. Inoltre, si occupano di regolare l'omeostasi dei fluidi interstiziali che circondano i neuroni senza generare né condurre segnali elettrochimici.

I neuroni comunicano tra loro attraverso connessioni intercellulari chiamate sinapsi (Figura 1.2). La comunicazione sinaptica avviene mediante l'uso di sostanze di natura chimica chiamate neurotrasmettitori, i quali si legano a recettori specifici sulla membrana della cellula successiva. Questo legame attiva la cellula successiva, che a sua volta genera un nuovo impulso nervoso e trasmette il segnale lungo tutto l'assone.

In questo modo, la trasmissione dell'impulso nervoso si ripete lungo il percorso neurale, permettendo la corretta comunicazione e la trasmissione delle informazioni nel sistema nervoso.

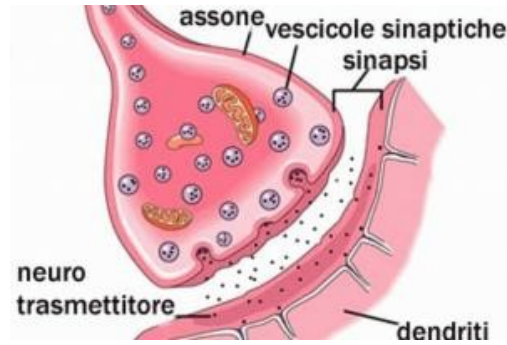


Figura 1.2: Schema sinapsi e trasmissione [5]

1.3 Sistema nervoso periferico

Il sistema nervoso periferico è costituito da un complesso di nervi e gangli, la cui funzione principale è quella di connettere il sistema nervoso centrale al resto dell'organismo.

Il sistema nervoso periferico può essere suddiviso in due parti: sistema nervoso somatico e autonomo. [6]

Il sistema nervoso somatico è composto da due tipi di fibre nervose: le fibre sensoriali (o afferenti) e le fibre nervose motorie (o efferenti). Le fibre nervose sensoriali trasmettono le informazioni sensoriali dal corpo al sistema nervoso centrale, invece, le fibre nervose motorie portano i segnali motori dal sistema nervoso centrale ai muscoli scheletrici consentendo il controllo dei movimenti volontari del corpo. Complessivamente, questo sistema ha la funzione di controllare i movimenti di tutti i muscoli volontari e raccogliere le informazioni che provengono dagli organi di senso.

D'altra parte, il sistema nervoso autonomo controlla le funzioni involontarie del corpo e può essere a sua volta suddiviso in due categorie: il sistema nervoso simpatico, il quale reagisce a situazioni di pericolo istantaneamente, e il sistema nervoso parasimpatico che favorisce il rilassamento e il riposo del corpo.

Per questo motivo, il sistema nervoso autonomo è responsabile di tutte le funzioni spontanee dell'organismo, controllando funzioni di vitale importanza quali il respiro e il battito cardiaco.

1.4 Struttura dei nervi periferici

I nervi sono un insieme di assoni organizzati in una precisa struttura anatomica nella quale è possibile identificare una ripetizione di funicoli, ovvero un insieme di assoni, e una ripetizione di fascicoli, cioè un insieme di funicoli.

In base alla direzione dell'impulso che trasmettono i nervi, questi sono essere suddivisi in: [7]

- **Motori (o efferenti):** hanno il compito di trasmettere segnali motori dal sistema nervoso centrale verso i muscoli e gli organi bersaglio. Sono formati da fibre nervose che si originano dai neuroni motori (o motoneuroni) situati nel cervello o nel midollo spinale;
- **Sensoriali (o afferenti):** trasportano i segnali sensoriali dall'intero corpo al sistema nervoso centrale consentendo al cervello di ricevere le informazioni provenienti dall'ambiente esterno e dallo stato del corpo stesso;
- **Misti:** formati sia da fibre nervose sensoriali, sia motorie.

Il tronco nervoso è circondato da tessuto connettivo, il quale comprende tre principali porzioni (Figura 1.3): [7]

- **Epinervio:** rappresenta il rivestimento più esterno. È un tipo di tessuto connettivo caratterizzato da una guaina costituita da fibre di collagene, risultando quindi flessibile ma robusto. La sua principale funzione è quella di fornire protezione ai nervi e resistenza da parte di forze di trazione e compressione esterne. Nelle zone del corpo più soggette a sollecitazioni esterne, la parete esterna tende a essere più spessa;
- **Perinervio:** è uno strato di tessuto che circonda ciascun fascicolo nervoso all'interno dell'epinervio, fornendo ulteriore protezione e supporto. Il perinervio è composto principalmente da tessuto connettivo denso e fibroso. La sua funzione principale è quella di mantenere insieme i fascicoli di assoni all'interno di ciascun

nervo, fornendo loro una struttura di sostegno. Inoltre, il perinervio svolge il ruolo di barriera protettiva, limitando la diffusione di potenziali danni o infiammazioni da un fascicolo all'altro;

- Endonervio: costituisce il rivestimento dei funicoli. Si tratta di un tessuto connettivo lasso, ricco di fibre di collagene. Ha la funzione di fornire una barriera protettiva per ciascuna fibra nervosa, isolandola dalle altre e riducendo il rischio d'interferenze elettriche tra di loro. Inoltre, contribuisce a fornire sostegno meccanico e protezione contro stress fisici e movimenti del corpo.

Questi involucri connettivi svolgono la funzione di proteggere e rigenerare le fibre nervose in conseguenza a lesioni o tensioni esterne, favorendo il passaggio di vasi sanguigni per nutrire il nervo stesso.

La maggior parte dei nervi all'interno dell'organismo è rivestita da numerosi strati di tessuto composto da un grasso (lipoproteina) chiamato mielina, la quale stratificandosi, forma la guaina mielinica. Nel sistema nervoso periferico, questa guaina viene prodotta da cellule specializzate chiamate cellule di Schwann (Figura 1.3), che circondano e che isolano le fibre nervose.

La guaina mielinica svolge il ruolo fondamentale d'isolamento del nervo facendo sì che gli impulsi elettrici vengano condotti lungo le fibre nervose in maniera veloce e precisa. Complessivamente, la guaina mielinica presenta delle interruzioni chiamate nodi di Ranvier, i quali non sono mielinizzati, ma sono ricchi di canali ionici e molto sensibili agli stimoli elettrici. Attraverso la fibra mielinica, il potenziale d'azione, ovvero l'impulso elettrico, non viene trasmesso in modo continuo lungo la membrana cellulare dell'assone. Invece, a causa delle proprietà isolanti della guaina mielinica, il potenziale si propaga solamente nei punti in cui la guaina è assente. In questo modo, l'impulso "salta" da un nodo all'altro viaggiando a una velocità fino a 200 volte più elevata. Se non ci fosse la guaina mielinica, il segnale si sposterebbe a una velocità compresa tra 0.5 e 2 m/s, ma grazie alle fibre mieliniche, la velocità di trasmissione può raggiungere i 100 m/s. [8]

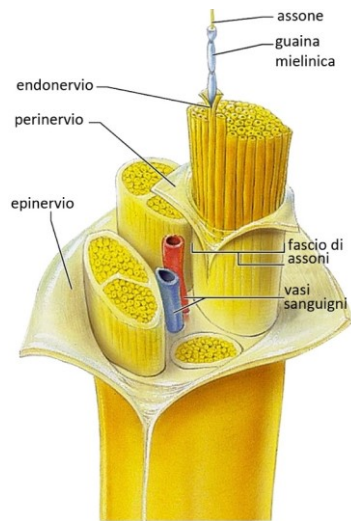


Figura 1.3: Struttura nervo periferico [9]

Capitolo 2. Analisi meccanica dei nervi periferici

Uno studio approfondito delle proprietà biomeccaniche dei nervi periferici è fondamentale per la comprensione delle funzioni nervose, per la rilevazione e il trattamento di eventuali danni neurali. Per questo motivo, vengono effettuate prove sperimentali in laboratorio nelle quali si analizzano le varie proprietà fisiche d'interesse dei nervi periferici quali resistenza, tensione di rottura o di snervamento.

2.1 Prova di trazione

La prova di trazione sul nervo periferico è una procedura molto utilizzata per la comprensione della risposta dei nervi alle sollecitazioni meccaniche e per valutare la loro resistenza e adattabilità.

Questa tecnica consiste nell'utilizzo di una sezione di nervo ottenuto da animali da laboratorio o campioni umani (solitamente cadaveri). Il provino viene quindi sottoposto a deformazione a velocità costante tramite una forza di trazione monoassiale che agisce ortogonalmente sulla sezione trasversale del provino. Il carico è inizialmente nullo e poi viene aumentato fino al raggiungimento del valore massimo che provoca la rottura del materiale, oltre il quale quest'ultimo non ritorna più alla sua forma originaria. Durante la prova di carico, il provino (Figura 2.1) viene bloccato tra due morsetti che tengono saldamente il campione in un'ampia area mentre le ganasce iniziano a muoversi a velocità costante. In questo modo, nel materiale comincia a manifestarsi uno stato di tensione monoassiale e si genera una forza di trazione che agisce nella stessa direzione di spostamento della trasversa.

Sulla macchina è presente una cella di carico che misura, in funzione del tempo, la forza applicata al campione in esame. Inoltre, è generalmente presente un estensimetro, ovvero un dispositivo che misura l'allungamento locale del provino in conseguenza allo spostamento imposto alla trasversa.

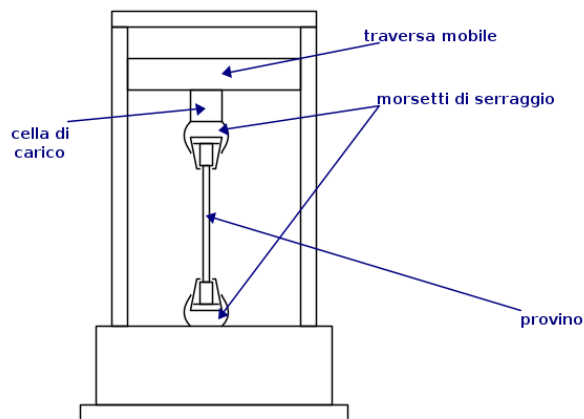


Figura 2.1: Macchina di trazione [10]

Grazie agli estensimetri e alle celle di carico, si misurano i valori di deformazione e forza a intervalli di tempo costanti, ottenendo infine un grafico tensione-deformazione. Questo grafico è importante perché fornisce informazioni essenziali sulle proprietà meccaniche del materiale, quali la resistenza del campione in esame, la capacità del materiale di deformarsi senza rompersi (comportamento duttile) o di rompersi senza una significativa deformazione plastica (comportamento fragile).

2.1.1 Test di micro-trazione

Per quanto riguarda lo studio della riparazione del nervo periferico, nel 2005 Wong [11] progettò il primo sistema di prova per misurare le proprietà meccaniche dei nervi in vitro, denominato macchina di micro-trazione, utilizzando come campioni i nervi sciatici dei ratti.

Questo apparato sperimentale (Figura 2.3) è costituito da un controllore a microprocessore, il quale permette un allungamento di 100 mm. Vengono utilizzate due impugnature in alluminio per bloccare il nervo: una delle impugnature è fissata a una cella di carico con una capacità di 5 N e l'altra è fissata alla testa mobile dello strumento.

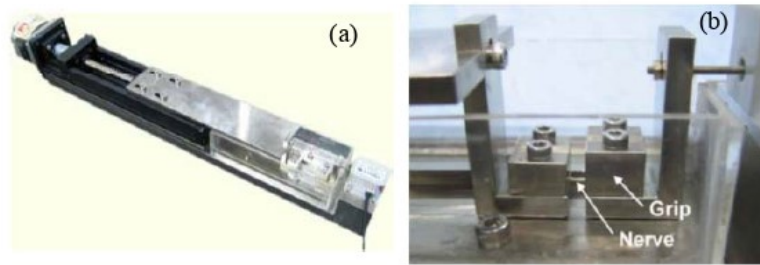


Figura 2.3: (a) macchina di micro-trazione,
(b) campione di nervo e impugnature [11]

Sono stati condotti due tipi di prove: prove di trazione (come spiegato in precedenza) e prove di rilassamento delle tensioni. Quest'ultimo test è stato attuato al fine di valutare l'effetto dei processi viscosi che si manifestano all'interno del tessuto nervoso quando è soggetto a una deformazione che poi viene mantenuta costante nel corso del tempo. Nel caso in cui il materiale sia viscoelastico, l'esperimento dimostra che la tensione necessaria per mantenere la deformazione al livello imposto diminuisce gradualmente nel tempo, seguendo un andamento esponenziale. Tale riduzione prosegue fino a raggiungere un valore limite noto come tensione all'equilibrio termodinamico.

Utilizzando la macchina di micro-trazione imponendo una velocità di deformazione di 0.02 1/s , il modulo elastico vale $6.58 \pm 3.22 \text{ MPa}$ e la tensione di rottura vale $0.91 \pm 0.18 \text{ MPa}$. Successivamente viene imposta una velocità di deformazione maggiore pari a 0.2 1/s . In questo modo, i valori del modulo elastico e della tensione di rottura variano e valgono rispettivamente: $12.56 \pm 4.11 \text{ MPa}$ e $0.77 \pm 0.27 \text{ MPa}$ [11].

Nel grafico sottostante viene riportata l'ampiezza del potenziale d'azione composto del nervo in esame, ovvero quando il nervo viene stimolato da un'attività elettrica esterna, in relazione al livello di deformazione applicando due diverse velocità di deformazione. Si può notare come la diminuzione del potenziale d'azione non dipenda tanto dalla velocità di deformazione, quanto dal livello di deformazione e quindi quanto il nervo è stato allungato in risposta al carico applicato.

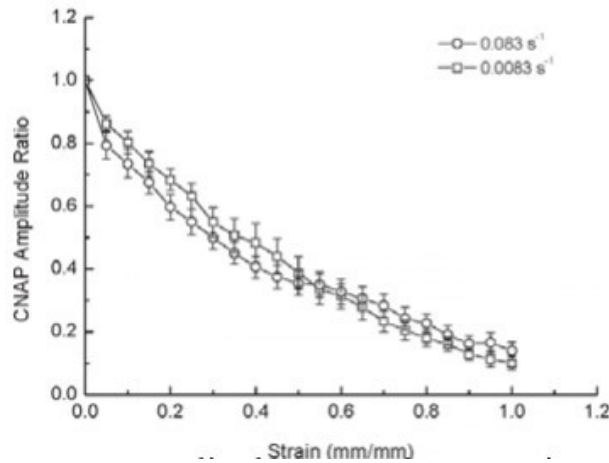


Figura 2.4 [11]

2.1.2 Comportamento viscoelastico

Grazie a quest'analisi, si è dimostrato che il nervo periferico presenta un comportamento viscoelastico ovvero presenta sia una componente elastica che viscosa.

L'elasticità del tessuto nervoso permette al materiale di tornare alla sua forma originale una volta rimossa la forza di carico.

Questa caratteristica è essenziale per il buon funzionamento dei nervi periferici per diversi motivi:

- **Trasmissione di segnali:** l'elasticità dei nervi consente loro la trasmissione di segnali elettrici in modo efficiente dal corpo al sistema nervoso centrale. Quando il nervo viene sottoposto a uno stimolo, ad esempio un impulso nervoso sensoriale o un segnale motorio del cervello, la sua elasticità gli consente di deformarsi per permettere al segnale di propagarsi lungo la fibra nervosa. Una volta che il segnale viene trasmesso, il nervo torna rapidamente alla sua forma originale in modo tale da essere pronto per la successiva trasmissione;
- **Adattabilità ai movimenti:** poiché i nervi periferici attraversano le diverse parti del corpo e sono soggetti a movimenti costanti, il comportamento elastico permette loro di adattarsi alle variazioni di forma e posizione dei tessuti circostanti. Questo li rende in grado di seguire i movimenti di muscoli, articolazioni e organi all'interno dell'organismo;

- Riparazione e recupero: l'elasticità consente il recupero e la guarigione rapida dei nervi periferici dopo eventuali lesioni o danni tornando alla loro forma originale;
- Riduzione di tensioni meccaniche: viene ridotto l'accumulo di tensione durante il movimento e l'attività sportiva, riducendo il rischio di lesioni o danni da sovraccarico.

D'altra parte, la viscosità permette ai nervi di subire deformazioni permanenti o permette il rilassamento sotto l'applicazione di una deformazione costante nel tempo.

È una proprietà fondamentale che influisce su diversi fattori quali:

- Protezione dai danni: la viscosità del tessuto nervoso consente di assorbire e dissipare energia generata da urti o compressioni, riducendo il rischio di danni nervosi;
- Velocità di conduzione: la viscosità influisce sulla velocità di conduzione della propagazione del segnale. Questo parametro è molto importante per la valutazione e la diagnosi di disturbi neurologici. Viene stimato che la velocità di conduzione del nervo è solitamente di circa 50 m/s [12], se questo parametro cala o aumenta allora bisogna ricorrere a un'analisi neurologica approfondita per identificare eventuali traumi o disturbi nervosi;
- Riparazione dei danni: insieme all'elasticità, la viscosità permette di ricostruire il tessuto nervoso danneggiato. Ciò fornisce al nervo una certa capacità plastica che consente ai nervi di riorientare i loro collegamenti danneggiati e adattarsi ai nuovi percorsi. Questo avviene solamente quando il danno non è troppo grave, in caso contrario, ad esempio quando il carico di trazione risulta eccessivo o ciclico per un periodo di tempo molto prolungato, la viscosità del tessuto non è sufficiente a garantire una completa ripresa della funzionalità del nervo stesso.

In conclusione, si osserva come la coesistenza dell'elasticità e della viscosità all'interno del tessuto nervoso siano fondamentali per il corretto funzionamento del sistema nervoso periferico garantendo la massima resistenza ed efficienza.

2.2 Prova di compressione

La prova di compressione sul nervo periferico è una prova estremamente importante per caratterizzare il comportamento del materiale sotto diversi carichi di compressione.

I dati del test forniscono risultati sotto forma di un diagramma sforzo-deformazione riguardo numerose proprietà meccaniche del materiale quale il limite elastico, il punto di snervamento e, in alcuni casi, la resistenza alla compressione.

A differenza della prova di trazione, nella prova di compressione il provino viene schiacciato con una forza nota.

2.2.1 Test di compressione trasversale

Il test di compressione trasversale è una delle prove meccaniche più utilizzate per stabilire le proprietà meccaniche trasversali della singola fibra nervosa. Si basa sull'applicazione di una forza di compressione in direzione perpendicolare alle fibre che costituiscono il tessuto nervoso preso in esame.

Una delle prime applicazioni di questo test per l'analisi dei nervi di origine umana fu nel 2004, in cui Ju [11] utilizzò una macchina di compressione trasversale per progettare elettrodi metallici per protesi neurali.

L'apparecchio di compressione (Figura 2.5) è costituito da quattro parti: un trasduttore elettrico di forza, una piattaforma di supporto, una piastra mobile e una fotocamera montata su un microscopio per registrare le immagini della sezione trasversale del nervo e ricostruire il corrispondente modello bidimensionale. La piattaforma ha un'accuratezza di $0.5 \mu\text{m}$ per ogni gradino e il trasduttore di forza ha una capacità completa di 9.8 N e una risoluzione di 4.9 mn .

Generalmente, sono prove molto complicate poiché tra il provino e i piatti della macchina si può creare attrito che introduce uno stato di tensione tridimensionale, il quale può provocare deformazione e rottura del provino in esame.

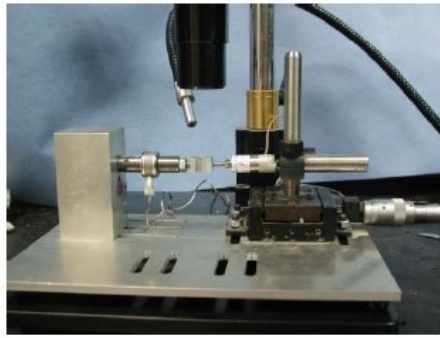


Figura 2.5: Macchina di compressione trasversale [11]

Utilizzando come campione il nervo sciatico di un coniglio, si osserva che il modulo di Young è pari a 41.6 ± 5.0 kPa. Confrontando il seguente risultato con i dati della simulazione del modello ad elementi finiti eseguiti con un software all'interno del macchinario, viene tratta la seguente conclusione: il fascicolo è la parte del nervo periferico che sopporta maggiormente il carico di compressione, mentre il tessuto connettivo circostante (composto da epinervio, endonervio e perinervio) è quello che ne sopporta di meno.

Per questo motivo, il tessuto connettivo è relativamente delicato e ha una resistenza al carico inferiore rispetto ad altri tessuti come il tessuto osseo o muscolare. Questo può mettere a rischio la sua funzione principale ovvero quella di proteggere e fornire supporto strutturale ai nervi. Infatti, se il carico di compressione supera la capacità del tessuto connettivo di proteggere il nervo, può verificarsi una lesione dei fascicoli nervosi.

2.2.2. Test di compressione circonferenziale

Il test di compressione circonferenziale è una procedura meccanica utilizzata per valutare la resistenza e la deformabilità del nervo in campione quando questo viene sottoposto a una forza di compressione lungo tutta la sua circonferenza.

Nel 2006, Ju [11] utilizzò questo test per valutare indirettamente la pressione normale esercitata sulla superficie nervosa del nervo sciatico di un coniglio.

Venne utilizzata una macchina (Figura 2.6) dotata di un misuratore che utilizza la tecnica della velocimetria laser Doppler per misurare la perfusione del sangue del nervo rispetto al sito compresso. L'apparato di compressione circonferenziale è stato progettato su

misura e consiste in uno supporto che consente la traslazione lineare (precisione di 0.5 μm), un trasduttore di forza (capacità di 1 N e risoluzione di 4.9 mN), una piattaforma di supporto e un pistone metallico che realizza la compressione nervosa. La forza che comprime il campione nervoso è una forza radiale, ovvero agisce in tutte le direzioni della circonferenza del campione. Inoltre, sia i dati di pressione che quelli di perfusione sono stati digitalizzati e archiviati in un computer per un'analisi *offline*.

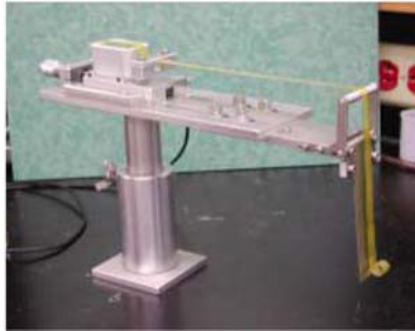


Figura 2.6: macchina di compressione circonferenziale [11]

I risultati mostrano che il modulo di Young del nervo sciatico in direzione trasversale è pari a 66.9 ± 8.0 kPa. Inoltre, la perfusione di sangue del nervo inizia a diminuire a una pressione media di 30.5 mmHg e raggiunge un livello inferiore stabile del 30% del valore di precompressione a 102.8 mmHg.

Quest'analisi è servita a comprendere l'importante relazione che coesiste tra la perfusione del sangue e il comportamento elastico del nervo: una buona perfusione sanguigna fornisce ai nervi l'ossigeno e i nutrienti necessari per svolgere le loro funzioni principali, ma influisce anche sulla salute e la resistenza del tessuto nervoso stesso. Infatti, un adeguato apporto di sangue può contribuire a mantenere l'integrità strutturale del nervo e la sua capacità di adattarsi a sollecitazioni meccaniche esterne.

Successivamente, nel 2010, Chen [6] utilizzò lo stesso metodo per studiare gli effetti del diabete sull'elasticità nel nervo. Comparando il test eseguito su due ratti sani e due ratti diabetici, osservò che in questi ultimi ratti il modulo elastico e la circolazione sanguigna erano notevolmente dimezzate.

2.3 Analisi meccanica dinamica

I test di trazione e compressione sopracitati si basavano sull'analisi statica per la comprensione delle proprietà meccaniche del campione in esame, applicando una forza sempre costante.

Esiste in letteratura un'altra tipologia di esame chiamato Analisi Meccanica Dinamica (*Dynamic Mechanical Analysis*, DMA) la quale può essere effettuata sia applicando una forza di compressione che di trazione.

Questa metodologia di studio implica l'utilizzo di sollecitazioni meccaniche che variano nel tempo con un andamento sinusoidale, su un campione a una specifica temperatura. In questo modo, si esaminano le caratteristiche viscoelastiche del campione, emulando le situazioni dinamiche effettive a cui i materiali potrebbero trovarsi esposti, come vibrazioni, impatti o movimenti veloci.

Dal punto di vista strumentale, il detector ha la seguente configurazione (Figura 2.7): il campione è fissato nella testa dello strumento e a esso viene applicata una forza sinusoidale tramite la sonda. La deformazione provocata da questa forza viene solitamente rilevata attraverso l'utilizzo di un trasduttore di forza o di un dispositivo induttivo di misurazione dello spostamento (LVDT). Successivamente, viene analizzata la connessione tra la deformazione subita e la forza applicata. Tracciando un grafico che rappresenta la forza o la deformazione rispetto alla temperatura (o al tempo), è possibile estrarre dati significativi riguardanti attributi chiave del materiale, come la sua elasticità e viscosità.

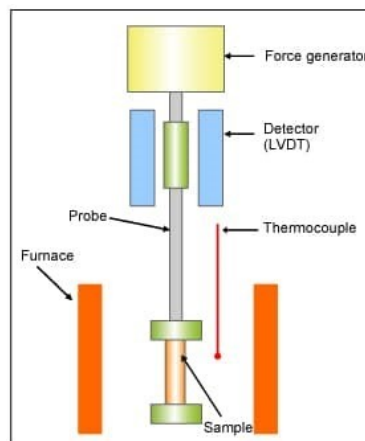


Figura 2.7: Diagramma a blocchi di un DMA [13]

Le prime DMA effettuate su nervi periferici furono le seguenti:

- Test di trazione (Huang, 2007) [11]: vengono effettuate prove di carico ripetute di trazione su campioni di nervi sciatici appartenenti a ratti sani e ratti affetti da stenosi spinali. Poiché quest'ultima rappresenta una patologia nella quale avviene il restringimento del canale spinale attraverso il quale passa il nervo, i risultati mostrano rilevanti alterazioni tra il nevo con stenosi spinali e il nervo sano. Le proprietà che furono maggiormente aggravate furono la risposta alla fatica, la deformazione del nervo e la trasmissione degli impulsi nervosi;
- Test di compressione (Chen et al., 2010): furono effettuate prove di carico ripetute di compressione su campioni di nervi sciatici tra ratti sani e ratti diabetici. I risultati mostrarono che i nervi dei ratti diabetici hanno minore ampiezza di risposta viscosa. Ciò significa che il materiale presenta una risposta al carico meno deformabile, in altre parole non è in grado di adattarsi a carichi dinamici o sollecitazioni ripetute nel tempo. Nei soggetti affetti da diabete, i nervi periferici possono essere danneggiati a causa delle fluttuazioni del livello di zucchero nel sangue causano dolori e debolezza fisica compromettendo la qualità della vita quotidiana.

2.4 Analisi meccanica dei nervi danneggiati

L'analisi meccanica dei nervi danneggiati è un'importante area di studio che mira a comprendere le modificazioni strutturali e funzionali dei nervi periferici in seguito a lesioni o malattie. Prima di tutto, è importante specificare le tipologie di lesioni che i nervi periferici possono subire e, in base a queste, si analizzano le rispettive proprietà meccaniche per una diagnosi maggiormente accurata e tempestiva.

2.4.1 Lesioni dei nervi periferici

La lesione dei nervi periferici rappresenta un problema clinico universale con un'incidenza stimata tra i 13.9 e 23 casi su 100.000 persone all'anno [14]. Contrariamente

ai nervi presenti nel sistema nervoso centrale, quelli che fanno parte del sistema nervoso periferico dimostrano una naturale capacità di rigenerazione a seguito di un danno. Nei casi di lesioni minori, i pazienti possono sperimentare una ripresa relativamente semplice della struttura dei nervi, mentre nelle lesioni più gravi, i pazienti spesso affrontano una significativa compromissione delle funzioni motorie, sensoriali e del sistema nervoso autonomo.

Ci sono tre principali modi in cui un nervo periferico può subire un infortunio (Figura 2.8):

- Tensione: sebbene i nervi siano di natura elastica, la sua struttura può subire danni se la tensione esercitata su di esso supera la massima capacità di allungamento;
- Compressione: comporta un danneggiamento degli assoni ostacolando il passaggio di segnali elettrici oppure il passaggio di sangue, comportando la morte delle cellule nervose;
- Lacerazione: si verifica quando il nervo viene tagliato, schiacciato o lacerato, interrompendo la continuità del nervo stesso.

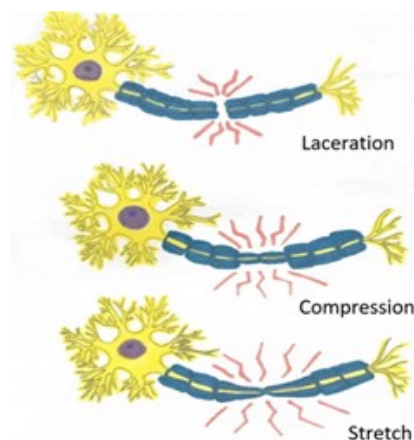


Figura 2.8: Tipologie d'infortunio del nervo [15]

Nella letteratura, è comune classificare la lesione dei nervi periferici attraverso due principali sistemi che si basano sulla valutazione dell'estensione della rottura della struttura anatomica del nervo.

Il primo è il sistema proposto da Herbert Seddon nel 1943 [16] il quale, in base alla gravità della lesione, si suddivide in tre ulteriori categorie:

- Neuroprassia (o blocco transitorio): quando nessuna parte del nervo è stata recisa e c'è la possibilità che il nervo si riprenda in poco tempo senza alcun intervento chirurgico;
- Assonotmesi: quando l'assone e la guaina vengono recise, ma il resto della struttura del nervo rimane intatta e di solito i pazienti recuperano completamente la funzione nervosa;
- Neurotomia: la lesione più grave in quanto comporta una lesione completa del nervo creando una lacuna nel sito dell'infortunio e di conseguenza c'è bisogno di un intervento chirurgico.

La seconda classificazione è stata proposta nel 1951 da Sunderland [14] il quale suggerisce una suddivisione in cinque gradi, a seconda dell'entità del danno al nervo:

- Lesione di I grado: rappresenta un blocco fisiologico della conduzione locale nella quale il nervo è irritato o contuso, ma la sua struttura di base è intatta. Non c'è una rottura dei fasci nervosi o del tessuto connettivo e in genere il recupero alla condizione fisiologica sana non prevede la necessità di un intervento chirurgico;
- Lesione di II grado: le fibre nervose sono danneggiate, ma l'epinervio rimane intatto. Le fibre danneggiate possono rigenerarsi se le condizioni sono favorevoli, ma potrebbe essere necessario un intervento chirurgico per aiutare nella guarigione;
- Lesione di III grado: in questo caso vi è una rottura del perinervio e danni alle fibre nervose. Tuttavia, l'epinervio rimane intatto. Le probabilità di recupero sono variabili e potrebbe essere necessario un intervento chirurgico per unire i fasci di fibre danneggiate;
- Lesione di IV grado: le lesioni di quarto grado coinvolgono una rottura dell'epinervio e danni più estesi alle fibre nervose. Anche se i tentativi di riparazione spontanea possono essere fatti, spesso è necessario un intervento chirurgico per riunire le fibre nervose e facilitare la guarigione;
- Lesione di V grado: è la lesione nervosa più grave, in cui vi è una distruzione completa del nervo. Tutte le strutture del nervo, compresi i vari strati di tessuto connettivo, sono danneggiate. In questi casi, il recupero spontaneo è raro e il trattamento può includere il trapianto di tessuto nervoso o altre opzioni avanzate.

Questa classificazione è spesso utilizzata per valutare le lesioni nervose traumatiche, specialmente durante interventi chirurgici o trattamenti ortopedici.

2.4.2 Prove meccaniche in comparazione con nervi sani

Nel 2006, Kimberly S. Top e Benjamin S. Body [17] eseguirono numerose prove meccaniche sui nervi periferici danneggiati per conoscere la loro risposta meccanica. Questo studio ha permesso di conoscere le diverse lesioni che subisce il nervo a seconda della forza di carico a cui viene soggetta per poi valutare in modo adeguato la riparazione chirurgica del nervo stesso.

Il primo test eseguito è quello di trazione nella quale i nervi sono stati esposti a vari livelli di tensione longitudinale. Si è visto come la risposta del tessuto dipenda principalmente dalla grandezza e dalla durata della tensione di trazione applicata. Difatti, se la lunghezza del nervo viene allungata del 6-8% rispetto alla lunghezza iniziale e la durata della forza applicata è breve, allora il tessuto nervoso non presenta rilevabili danneggiamenti. Invece, se la lunghezza del nervo si allunga più del 12% allora ciò può causare al soggetto danni a lungo termine. Ciò si verifica principalmente a causa di traumi quali lesioni da incidenti automobilistici o infortuni sportivi (ad esempio cadute o torsioni violente). In questi casi, la valutazione tempestiva della lesione è essenziale per massimizzare la possibilità di recupero fisiologico.

Il processo di allungamento del nervo può influenzare in modo significativo la guaina mielinica che svolge un ruolo importante nel rivestimento degli assoni dei nervi e questo può avvenire in diversi modi:

- **Assottigliamento:** l'estensione del nervo causa la riduzione della parete di guaina mielinica. Questo può provocare gravi conseguenze quali il ritardo della conduzione di segnali elettrici o la diminuzione della sensibilità che comporta una scarsa comunicazione tra nervi e muscoli;
- **Distorsione:** in questo caso il nervo cambia temporaneamente la sua struttura e la sua posizione rispetto all'assone. Ciò influisce maggiormente sulla rapidità e sulla precisione della trasmissione delle informazioni nel sistema nervoso;

- Rottura: questo accade quando l'allungamento è eccessivo o traumatico, portando l'interruzione della continuità del nervo.

Il secondo test effettuato è quello di compressione attraverso una forza di contrazione trasversale. Si è dimostrato che se la forza di compressione applicata al nervo è di bassa magnitudine e viene applicato per un lungo periodo di tempo, i cambiamenti strutturali del nervo sono significativi.

Per stimare la gravità delle lesioni da compressione, non viene considerata come in precedenza la variazione della lunghezza del nervo, quanto la riduzione della pressione del flusso sanguigno all'interno del nervo. Infatti, se la pressione sanguigna diminuisce da 3 a 5 mm Hg [17], allora non ci sono significative alterazioni del funzionamento nervoso, mentre se la pressione aumenta di 20-30 mm Hg [17], allora si verifica una lesione neurale.

Quest'ultimo fenomeno è molto comune nelle malattie croniche quali la neuropatia periferica, ovvero un disturbo nervoso che coinvolge il malfunzionamento o il danneggiamento dei nervi periferici. Questa condizione può essere causata da diabete, alcolismo, infezioni batteriche o malattie autoimmuni. Di conseguenza, la neuropatia periferica comporta un restringimento o danneggiamento dei vasi sanguigni che, non fornendo un'adeguata irrorazione sanguigna, causa l'atrofizzazione e la riduzione delle dimensioni dei nervi.

Capitolo 3: Riparazione chirurgica

3.1 Ingegneria tissutale

L'ingegneria tissutale rappresenta un campo interdisciplinare che ha segnato notevoli avanzamenti nell'ultimo decennio e continua a progredire. Attraverso questa metodologia, si può non solo esercitare un controllo preciso sulle cellule e il loro ambiente, ma anche generare tessuti e persino organi complessi capaci di integrarsi con le strutture biologiche del paziente stesso. Quest'approccio coinvolge l'utilizzo congiunto di cellule vitali, tecniche ingegneristiche avanzate e competenze nel campo dei biomateriali biocompatibili, insieme a fattori di natura biochimica e fisica come i fattori di crescita. Di conseguenza, l'ingegneria tissutale offre un ampio spettro di alternative tessutali che presentano maggiore flessibilità e costi inferiori rispetto all'utilizzo tradizionale di tessuti biologici naturali.

Il processo tipico per utilizzare questa tecnica si compone delle seguenti fasi: [2]

- **Prelievo del tessuto:** tramite biopsia, viene prelevato un piccolo campione di tessuto dal paziente;
- **Isolamento delle cellule:** le cellule vengono isolate dalla matrice extracellulare del tessuto prelevato, con quest'ultimo che viene rimosso, lasciando soltanto le cellule;
- **Coltura cellulare:** le cellule coltivate vengono fatte proliferare;
- **Deposizione su un substrato (*scaffold*):** le cellule vengono collocate sulla superficie di un substrato, che può essere costituito da matrice extracellulare o da altri biomateriali appropriati sia dal punto di vista biochimico che dal punto di vista meccanico;
- **Sviluppo del tessuto ingegnerizzato:** la matrice viene arricchita con fattori di crescita e stimolata attraverso stimoli meccanici. Questo costrutto unisce le cellule autologhe del paziente con lo *scaffold*;
- **Produzione del costrutto ingegnerizzato:** impianto nel paziente per sostituire il tessuto o l'organo danneggiato.

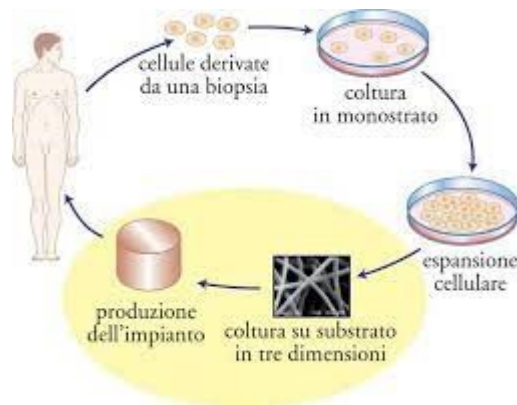


Figura 3.1 Ciclo di un processo d'ingegneria dei tessuti [2]

3.2 Neuroguide per la riparazione neurale

Le neuroguide sono condotti artificiali progettati per indirizzare la rigenerazione dei nervi, realizzati utilizzando materiali sintetici o naturali. Queste strutture tubulari sono cucite o fissate ai due estremi del nervo danneggiato, creando un collegamento tra le sezioni distali e prossimali. Questi condotti svolgono un duplice ruolo: da un lato, fungono da guida per favorire la rigenerazione degli assoni, mentre dall'altro, agiscono come barriera contro la formazione di tessuto cicatriziale, creando un ambiente favorevole alla rigenerazione del nervo.

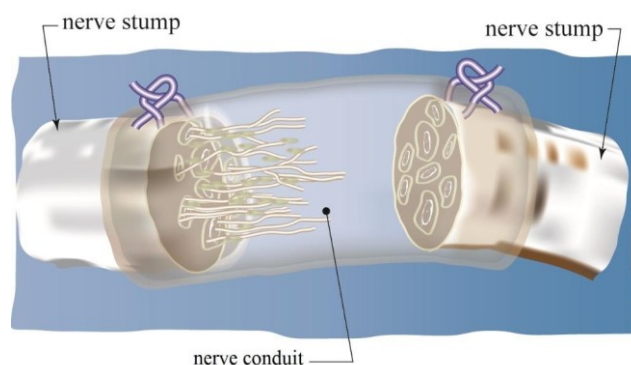


Figura 3.2: Riparazione nervo attraverso una neuroguida [18]

Affinché il nervo danneggiato riacquisisca le sue caratteristiche iniziali, è necessario

sviluppare delle neuroguide aventi i seguenti requisiti: [19]

- Materiale duttile e flessibile: in modo da prevenire la compressione degli assoni rigeneranti e limitare l'infiammazione dei tessuti;
- Dimensioni longitudinali appropriate per facilitare il superamento del *gap* nervoso senza tensione;
- Diametro interno e spessore della parete tali da non influenzare la velocità di rigenerazione del nervo e la rivascularizzazione del tessuto;
- Porosità e permeabilità rispetto alle sostanze in grado di facilitare la crescita assonale e al contempo impermeabili a quelle che possono rallentarla; devono quindi essere semipermeabili, per consentire la diffusione di ossigeno e sostanze nutritive dal liquido interstiziale al tessuto nervoso attraverso i pori nella parete del condotto;
- Biodegradabili, pur mantenendo un'architettura meccanicamente stabile durante il processo di rigenerazione ma, allo stesso tempo, resistenti allo strappo delle suture e all'infiammazione dei tessuti;
- Facilmente reperibili e avere un costo adeguato.

Uno dei primi materiali impiegati nella fabbricazione di neuroguide fu il silicone grazie alle sue buone proprietà meccaniche e alla sua inerzia chimica e biologica [20]. Tuttavia, questo è un materiale non biodegradabile né permeabile alle grandi molecole e questo ne ha limitato fortemente l'utilizzo per la realizzazione di neuroguide.

Attualmente, i materiali utilizzati per la realizzazione di neuroguide possono essere di natura biologica o sintetica.

I materiali polimerici di origine naturale sono particolarmente efficaci nell'agevolare la rigenerazione degli assoni, grazie alla loro capacità di rilasciare fattori di crescita e di favorire la proliferazione delle cellule nervose. Questi polimeri sono costituiti da proteine come collagene, gelatina, trombina e fibrinogeno, oppure da polisaccaridi come cellulosa, chitina e chitosano. Nonostante creino un ambiente propizio per le cellule, presentano proprietà meccaniche limitate.

Nella fabbricazione di neuroguide si sta affermando l'utilizzo di polimeri sintetici, ovvero polimeri artificiali come il poli (ϵ -caprolattone) (PCL), l'acido polilattico (PLA), l'acido poliglicolico (PGA) e il poli (acido lattico-co-glicolico) (PLGA). Questi polimeri

possiedono buone proprietà meccaniche, ma sono meno adatti a favorire la proliferazione cellulare. Per questo motivo, spesso si utilizza una miscela contenente sia polimeri naturali, i quali forniscono un ambiente biomimetico per la rigenerazione cellulare, che polimeri sintetici, che forniscono un supporto strutturale appropriato.

3.3 Analisi meccanica delle neuroguide

Prima di progettare le neuroguide, è importante analizzare le proprietà meccaniche dei diversi materiali che possono essere utilizzati per questi dispositivi. Quest'analisi viene fatta principalmente per i seguenti motivi:

- **Sicurezza del paziente:** siccome le neuroguide vengono inserite vicino ai nervi e al midollo spinale, devono essere realizzate in modo tale da evitare danni a tessuti circostanti e da ridurre il rischio di rotture o danni durante l'intervento chirurgico;
- **Minimizzazione del trauma:** le guide per nervi devono essere maneggevoli e flessibili per facilitarne l'inserimento all'interno del tessuto nervoso;
- **Riduzione dei rischi post-operatori:** le analisi meccaniche contribuiscono a identificare e prevenire potenziali problemi che possono accadere dopo l'operazione chirurgica.

Il materiale più utilizzato per realizzare le neuroguide è l'acido poliglicolico (PGA). Inoltre, la neuroguida viene solitamente rivestita di collagene, il quale contribuisce alla struttura e alla stabilità del tessuto stesso.

Nel 2006 in Giappone, alcuni ricercatori [19] hanno eseguito vari test su campioni di neuroguide con questi materiali per verificarne le proprietà meccaniche. Furono effettuati esperimenti in vitro, nella quale i tubi furono immersi in soluzione salina a 37 °C per vari periodi di tempo (0 e 3 giorni, e 1, 2, 4, 6, e 8 settimane) per esaminare come le proprietà meccaniche variassero a seconda del tempo di immersione. Inoltre, fecero alcune analisi sperimentali anche in vivo dove i campioni, sterilizzati con gas di ossido di etilene, furono impiantati per via sottocutanea nella parte posteriore di otto conigli di genere maschili di vario peso (2.5-3.0 kg). I risultati furono poi rappresentati graficamente attraverso una curva forza-deformazione in funzione del tempo. Entrambe le prove furono eseguite tramite un test di compressione con piastre parallele e con una cella di carico di 10 kg.

I risultati evidenziarono che il PGA è un polimero con elevata bioassorbibilità favorendo la crescita di fibre nervose durante la sua rigenerazione, evitando eventuali interventi chirurgici per rimuovere il materiale dopo che il tessuto si rigeneri. Inoltre, grazie ai test in vivo, risulta che i condotti cilindrici sono soggetti a forze più grandi quando la superficie aumenta, quindi per avere un'elevata resistenza meccanica è meglio che il tubo abbia un diametro relativamente piccolo. Infine, si è visto che il collagene, dopo 2 settimane, si dissolse nel liquido immerso, indicando che la degradazione del tubo nervoso non avviene solo per idrolisi con acqua ma per combinazione di idrolisi semplice e degradazione enzimatica nei tessuti. Ciò favorisce la crescita delle fibre nervose e la rigenerazione del tessuto originale.

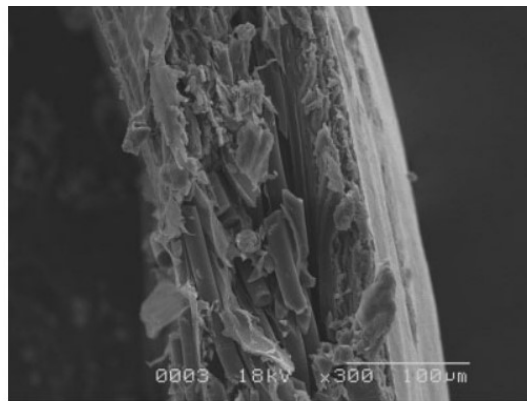


Figura 3.3: Immagine al microscopio elettronico a scansione di una neuroguida rivestita di collagene [19]

Rivestire la neuroguida con PGA e collagene risulta una soluzione molto valida, ma viene utilizzata solamente per nervi sensoriali che difetti nervosi inferiori a 30 mm. Se le lesioni dei nervi sono di dimensioni maggiori o non comprendono i nervi sensoriali, allora bisogna ricorrere a un altro tipo di materiale.

La soluzione fu quella di realizzare una neuroguida intrecciando un monofilamento di acido polilattico (PLLA) con un polifilamento di acido poliglicolico (PGA).

Per studiare le proprietà meccaniche di questo materiale, le fibre di PLLA e PGA sono state inserite in una macchina con 48 mandrini. Ogni mandrino conteneva una fibra in PLLA e quattro fibre in PGA.

Una macchina di trazione è stata utilizzata per testare la rigidità della guida, mediante l'acquisizione della forza risultante e dei dati di spostamento.

I risultati mostrarono che la rigidità del tubo era rimasta quasicostante, mentre l'elasticità era scesa solamente del 25% rispetto all'elasticità nella sua condizione a riposo. Ciò significa che il tubo presenta una sufficiente rigidità da resistere alla pressione proveniente dai tessuti circostanti, rispetto ai tubi di PGA che non possono mantenere un'adeguata rigidità a elevate forze di compressione. Inoltre, l'elasticità del tubo PLLA-PGA fa sì che esso resista a trazione in direzione assiale causata da movimenti articolari.

Inoltre, poiché il PGA presenta una velocità di degradazione più rapida rispetto al PLLA attraverso idrolisi, il PGA viene utilizzato per il rivestimento interno del tubo nervoso, mentre il PLLA costituisce lo strato esterno fornendo supporto meccanico. Questo design, quindi, guida le fibre nervose attraverso il tubo durante la rigenerazione favorendone la ricrescita, anche se le lesioni nervose presenti sono di elevata entità.

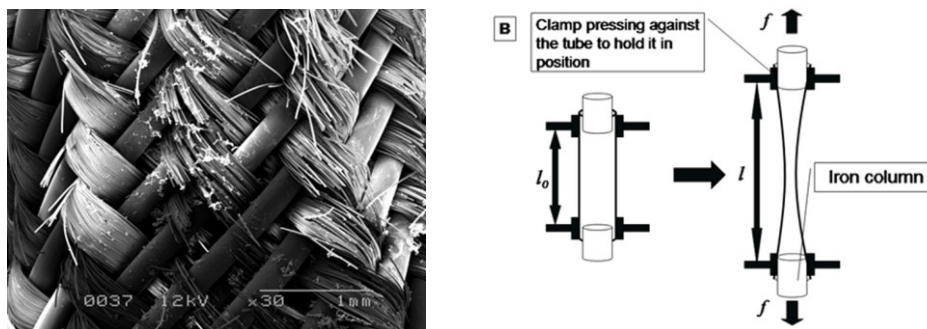


Figure 3.4: (Destra) Microscopi elettronici a scansione del tubo PLLA-PGA [19]
 (Sinistra) Schema della prova di trazione dove l_0 è la lunghezza iniziale del tubo, l è la lunghezza del tubo sotto tensione [19]

3.4 Prospettive future

Affrontare le sfide delle lesioni nervose costituisce un compito notevole nell'ambito della medicina rigenerativa; tuttavia, le prospettive future sono sempre più promettenti grazie all'evoluzione delle tecnologie e dei materiali. Secondo la letteratura scientifica [19], i materiali polimerici a matrice composita, sia di origine naturale sia sintetica, possono rappresentare una soluzione affidabile per la creazione di condotti nervosi. Questi materiali permettono una facile modifica delle loro proprietà e consentono l'incorporazione di fattori di crescita per i nervi e di cellule ausiliarie, fattori cruciali per

garantire la corretta rigenerazione del tessuto nervoso danneggiato, mantenendo nello stesso tempo le necessarie proprietà meccaniche.

Nonostante i risultati promettenti dell'impiego dei condotti nervosi per la riparazione dei nervi periferici, specialmente in situazioni che coinvolgono nervi di minor diametro e spazi ridotti, è necessario condurre ulteriori ricerche al fine di comprendere meglio l'efficacia di tali condotti nei casi di nervi periferici di dimensioni maggiori e con spazi più estesi.

Questo fatto è stato affermato grazie ad uno studio condotto da Moore et al. [21], su due danni al plesso brachiale, un nervo mediano e un nervo ulnare riparati con collagene e condotti nervosi PGA. Le lesioni erano di dimensioni considerevoli e nessuno dei pazienti ha recuperato la funzione motoria o sensoriale. Gli autori hanno formulato l'ipotesi che un diametro e una lunghezza maggiori comportino un volume più esteso, il che potrebbe diluire l'effetto dei fattori neurotrofici responsabili della crescita degli assoni e della ristrutturazione nervosa.

Miglioramenti sia nella progettazione che nel corpo della ricerca potrebbero contribuire a una maggiore comprensione dell'efficacia dei condotti nervosi nei casi di lesioni nervose di ampie dimensioni e con difetti significativi.

Conclusione

In questa tesi, sono stati proposti diversi metodi per analizzare le proprietà meccaniche dei nervi e si è osservato come ogni test effettuato fornisca informazioni diverse riguardo alla struttura del nervo stesso. L'approfondimento delle caratteristiche di resilienza dei nervi sani ha permesso di identificare i meccanismi chiave che sottendono la loro capacità di trasmettere segnali elettrochimici in modo efficace e affidabile.

Inoltre, l'analisi dei nervi danneggiati ci ha fornito un quadro prezioso delle conseguenze meccaniche di lesioni e traumi. Questi risultati rafforzano l'importanza di approcci terapeutici mirati alla rigenerazione dei tessuti nervosi, che tengano conto non solo degli aspetti biochimici, ma anche di quelli biomeccanici.

L'introduzione delle neuroguide come strumento chiave per la riparazione chirurgica dei nervi ha rappresentato un passo avanti significativo nell'ambito della medicina rigenerativa. La progettazione e l'implementazione di tali guide neurali hanno dimostrato di poter influenzare positivamente il processo di rigenerazione.

La comprensione sempre più approfondita delle interazioni tra le proprietà meccaniche dei tessuti nervosi e le strategie di riparazione ci guiderà verso nuovi traguardi nella rigenerazione dei nervi e nel miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da lesioni nervose.

Bibliografia e sitologia

- [1] <https://www.humanitas.it/enciclopedia/anatomia/sistema-nervoso/> (data consultazione: settembre 2023)
- [2] Di Bello C., Bagno A., *Biomateriali dalla scienza dei materiali alle applicazioni cliniche*, Patron Editore, 2016.
- [3] <https://www.chimica-online.it/biologia/dendriti-e-assoni.htm> (data consultazione: agosto 2023).
- [4] <https://www.medicalnewstoday.com/articles/unipolar-vs-bipolar-vs-multipolar-neurons> (data consultazione: settembre 2023).
- [5] <https://glottodidattica.wordpress.com/tag/neurolinguistica/page/2/> (data consultazione: settembre 2023).
- [6] <https://www.humanitas.it/enciclopedia/anatomia/sistema-nervoso/> (data consultazione: settembre 2023).
- [7] <https://www.osteolab.net/snp/> (data consultazione: settembre 2023)
- [8] <https://www.chimica-online.it/biologia/guaina-mielinica.htm> (data consultazione: agosto 2023).
- [9] <http://superagatoide.altervista.org/snp.html> (data consultazione: agosto 2023).
- [10] <https://www.electroyou.it/asdf/wiki/la-prova-di-trazione-sui-materiali-metallici> (data consultazione: agosto 2023).
- [11] Ming-Shaung JU, Chou-Ching K. LIN, Cheng-Tao C., *Researches on biomechanical properties and models of peripheral nerves - a review*, Journal of Biomechanical Science and Engineering, 2017, 12, 16-00678.
- [12] <https://www.nurse24.it/studenti/indagini-diagnostiche/elettromiografia-esame-funzionale-muscoli-nervi.html> (data consultazione: agosto 2023).
- [13] <https://www.alfatest.it/approfondimenti/analisi-termo-meccanica-tma-e-analisi-dinamico-meccanica-dma> (data consultazione: agosto 2023).
- [14] Yi S., Zhang Y., Gu X., et al., *Application of stem cells in peripheral nerve regeneration*, Burns Trauma, 2020, 8:002.
- [15] https://www.physio-pedia.com/Classification_of_Peripheral_Nerve_Injury (data consultazione: agosto 2023).
- [16] Kaya Y., Sarikcioglu L., *Sir Herbert Seddon (1903-1977) and his classification scheme for peripheral nerve injury*, Child's Nervous System, 2015, 31:177–180.

- [17] Kimberly S.T., Benjamin S.B., *Structure and biomechanics of peripheral nerves: nerve responses to physical stresses and implications for physical therapist practice*, Physical Therapy, 2006, 86(1):92-109.
- [18] S. Ichihara, S. Facca, P. Liverneaux, Y. Inada, T. Takigawa, K. Kaneko, T. Nakamura (2015), *Mechanical properties of a bioabsorbable nerve guide tube for long nerve defect*, Chirurgie de la Main, 2015, 34(4):186-92.
- [19] Kang, N., Lee, S., & Gwak, S. (2022). Fabrication techniques of nerve guidance conduits for nerve regeneration. Yonsei Medical Journal, 63(2), 114.
- [20] Gao, S., Chen, X., Lu, B., Meng, K., Zhang, K., & Zhao, H. (2023), Recent advances on nerve guide conduits based on textile methods. Smart Materials in Medicine, 4, 368–383.
- [21] J. Hand Microsurg., *Nerve Repair with Nerve Conduits: Problems, Solutions, and Future Directions*, Journal of Hand and Microsurgery, 2018, 10(2): 61–65.