



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Corso di Studi in Ingegneria Biomedica

**MECCANICA COMPUTAZIONALE PER LA PROGETTAZIONE DI
DISPOSITIVI E INTERVENTI CLINICO-CHIRURGICI:
METODI *IN-SILICO* E CASI DI STUDIO**

Relatore:
Prof. Emanuele Luigi Carniel

Laureanda:
Maddalena Dose

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 17/03/2022

Indice

1	Introduzione	1
2	Modelli computazionali	5
2.1	Generalità	5
2.2	Caratterizzazione geometrica	5
2.3	Caratterizzazione meccanica	8
2.4	Prove di affidabilità	9
2.4.1	Definizione del problema d'interesse e contesto di utilizzo	10
2.4.2	Analisi di rischio	10
2.4.3	Determinazione degli obiettivi di affidabilità	10
2.4.4	Valutazione di affidabilità	10
3	Casi di studio	15
3.1	Tessuti duri mineralizzati	15
3.1.1	Generalità sulle interazioni osso-impianto per protesi articolari	16
3.1.2	Effetto di carico sull'articolazione	17
3.1.3	Risposta dell'osso all'impianto	17
3.1.4	Complicazioni nella sostituzione articolare	18
3.1.5	Analisi di un modello per protesi d'anca: studio delle tensioni per sistemi di fissaggio intramidollare	19
3.2	Tessuti molli	30
3.2.1	Generalità	30
3.2.2	Descrizione di un modello per i tessuti molli	31
3.2.3	Applicazione del modello per tessuti molli al caso delle arterie	32
3.3	La testa del nervo ottico come struttura biomeccanica	36
3.3.1	Anatomia dell'apparato visivo	36
3.3.2	Il glaucoma	38
3.3.3	Biomeccanica della testa del nervo ottico	39
4	Avicenna Alliance	47
4.0.1	Introduzione	47
4.0.2	I risultati	47
4.0.3	Prospettive per il futuro	51

Bibliografia

53

Elenco delle figure

2.1	Quadro di valutazione dell'affidabilità basato sull'analisi di rischio, come proposto nello standard VV-44-2018.[30]	10
3.1	Endoprotesi d'anca (a); modello assisimmetrico (b) dove è fornita indicazione del carico, dei parametri geometrici e del sistema di riferimento.[21]	20
3.2	Le nove componenti del tensore di tensione in coordinate cilindriche.[21]	20
3.3	Le sei componenti indipendenti di tensione e le loro definizioni.[21]	21
3.4	Distribuzione delle forze e del momento agenti sull'anello nodale.[21]	22
3.5	Espressione per le sei componenti di tensione assiale e trasversale [21]	22
3.6	Andamento delle tensioni equivalenti sulla superficie di un femore cadaverico di un paziente di 52 anni, senza impianto e con due endoprotesi di lunghezze differenti. Grafico superiore: σ_{eq} sulla linea 2 con carico M_y ; grafico inferiore: σ_{eq} sulla linea 4 con carico M_x . L'andamento viene calcolato nelle ipotesi di omogeneità, isotropia e elasticità lineare. [20]	23
3.7	Andamento delle tensioni sulla superficie esterna dell'osso, senza impianto e con due endoprotesi di lunghezze differenti, sotto l'effetto di un momento puro.[20]	23
3.8	Distribuzione delle tensioni nel cemento in corrispondenza dell'interfaccia cemento-stelo protesico.[21]	24
3.9	Parametri del modello a trave su suolo elastico per il carico trasversale.[21]	25
3.10	Carico distribuito trasversale $p(z)$ in una sezione circolare; $p_s(z) = p(r_s, z)$ e $p_b(z) = p(r_b, z)$. Nella teoria della trave su suolo elastico $p(r, z) = p(z)$, da cui $p_s = p_b = p$.[21]	26
3.11	Confronto dei valori del momento flettente dello stelo protesico (M_s) e dell'osso (M_b) e del carico distribuito $p(z)$. La curva per $p(z)$ viene calcolata come $p = (p_s + p_b)/2$ per l'analisi FEM, come $p_s = p_b = p$ per il modello analitico.[21]	27
3.12	Parametri del modello a trave su suolo elastico per il carico assiale.[21]	27
3.13	Confronto della tensione assiale per lo stem (s_{zs}), della tensione dell'osso (s_{zb}), tensione di taglio dell'interfaccia cemento-stelo protesico (t_s) e tensione di taglio dell'interfaccia cemento-osso (t_b) con carico assiale di $N_L = -1000N$, calcolate attraverso analisi FEM e modello di trave su suolo elastico.[21]	29
3.14	Sezione trasversale di un'arteria in configurazione stress-free e load-free.[16]	34
3.15	Parametri geometrici e materiali per un'arteria carotidea di coniglio.[18]	35

3.16	Anatomia dell'occhio: a) strutture base dell'occhio di esseri vertebrati; b) ingrandimento della porzione anteriore dell'occhio che rappresenta le strutture coinvolte nella circolazione dell'umor acqueo.[32]	36
3.17	Rappresentazione delle principali sollecitazioni agenti su un guscio sferico sottile (spessore ≤ 0.1 del raggio). Le sollecitazioni principali, σ_1 e σ_2 , sono tra loro uguali e perpendicolari e risiedono nel piano del guscio. La terza sollecitazione, σ_r , ha grandezza minima ed è diretta in direzione radiale.[2]	41
3.18	In figura sono rappresentati lo strato di elementi interno (A) ed esterno (B) del guscio sclerale. L'arrangiamento degli elementi che costituiscono la lamina cribrosa è mostrato in (C); in questo caso si tratta di un unico strato a simulare la posizione posteriore della lamina cribrosa all'interno del canale sclerale. Gli elementi più scuri sono quelli a cui sono state assegnate le proprietà materiali della sclera, quelli più chiari, invece, rappresentano i fasci assonali e presentano proprietà conformi con quelle dei tessuti assonali. (D) fornisce un ingrandimento del doppio strato di elementi che costituiscono il guscio sclerale. (E), infine, mostra i 27 punti di integrazione all'interno di ciascun elemento.[2]	43
3.19	In figura sono rappresentate tre delle regioni in cui sono stati raggruppati gli elementi. (A) rappresenta la regione laminare trabecolare. (B) rappresenta la regione laminare di inserto. (C), infine, rappresenta la regione della sclera peripapillare; quest'ultima è stata ulteriormente suddivisa in regione superiore-inferiore (S, I) e nasale-temporale (N, T). [2]	44
4.1	Paradosso di convalida per un modello.[29]	49

Elenco delle tabelle

3.1	Tabella delle condizioni al contorno per l'osso e lo stelo protesico nel caso di carico trasversale.	26
3.2	Tabella delle condizioni al contorno per l'osso e lo stelo protesico nel caso di carico assiale.	28

Capitolo 1

Introduzione

La complessa strada che porta alla realizzazione di un dispositivo biomedico, o di un intervento clinico-chirurgico, è caratterizzata, tra le altre cose, da elevati costi di sperimentazione; quest'ultima, a sua volta, è contraddistinta da tempi di attesa molto dilatati. Fattori di questo tipo determinano spese per la sanità sempre più alte e un conseguente blocco parziale dell'innovazione. È in questo contesto si può pesare di ricorrere a metodi computazionali, che contribuirebbero al miglioramento dell'intero processo di sviluppo.

Nello sviluppo di dispositivi e di interventi clinico-chirurgici si identificano tre fasi fondamentali: progettazione, trials pre-clinici e trials clinici.

La progettazione di un nuovo dispositivo può nascere dalla necessità di perfezionarne uno preesistente, apportandovi alcune modifiche. È di fondamentale importanza assicurarsi che qualsiasi variazione effettuata non determini un cambiamento del fattore di rischio del dispositivo: l'utilizzo di metodi *in-silico* permetterebbe di effettuare un confronto delle modalità di guasto del nuovo dispositivo rispetto a quello vecchio, senza ricorrere ad una nuova sperimentazione pre-clinica.

Più articolato è il caso in cui un dispositivo debba essere sviluppato *ex novo*. In questo caso si ricorda che il processo ingegneristico di progettazione si suddivide in: design per assemblaggio, design per funzionalità, design per produzione e design per costo. Gli aspetti più complessi, che non possono essere sicuramente trascurati, sono quelli legati alla corretta rappresentazione della specifica anatomia, fisiologia e biologia del paziente, così come quelli legati alle modalità di impianto del dispositivo. Si è osservato che dispositivi nati per rispondere perfettamente alle caratteristiche anatomiche del paziente riscontrano altri tassi di fallimento nei trials pre-clinici: in genere, essi sono progettati per adattarsi ad una anatomia generica e richiedono successive revisioni prima di essere completamente sicuri.[29] L'impiego di modelli computazionali permetterebbe di simulare l'impianto di dispositivi o l'applicazione di trattamenti su un numero elevato di pazienti virtuali, mettendo immediatamente in evidenza gli aspetti che necessitano miglioramenti.

Le verifiche pre-cliniche comprendono test *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, ovvero tutti quei controlli di sicurezza ed efficacia che non richiedono il contatto diretto con il paziente. Nello specifico, i test *in vitro* vengono condotti studiando la reazione di colture di cellule e tessuti a

dispositivi e trattamenti, mentre quelli *ex vivo* di tessuti cadaverici. Per la sperimentazione *in vivo* si utilizzano, invece, modelli animali, le cui caratteristiche devono essere il più possibile simili a quelle dell'uomo. L'utilizzo di modelli animali comporta una grande responsabilità e dovrebbe essere preso in considerazione solamente dopo un'adeguata caratterizzazione preliminare dei dispositivi e dei trattamenti attraverso un'esauriente verifica *in vitro* o *ex vivo*. [9] In alternativa è possibile ricorrere a modelli computazionali che permettono di raffinare le tecniche di sperimentazione, ridurre il numero di animali utilizzati e rimpiazzare la sperimentazione animale con metodi alternativi.

Solamente quando vengano superati i test *in vivo* è possibile procedere alla sperimentazione clinica, che consiste nell'applicazione diretta di un dispositivo o di un trattamento clinico-chirurgico sul paziente. I risultati dei trials clinici vengono espressi in termini di probabilità, o rischio, che si verifichi un determinato risultato/esito in un gruppo di pazienti, detto di trattamento, che si sottopone ad una determinata terapia. La valutazione può riguardare il confronto tra le condizioni del paziente prima e dopo l'applicazione del dispositivo o dell'intervento, oppure il confronto con altri soggetti sani appartenenti a un gruppo adeguatamente scelto, detto di controllo.

Tuttavia, la popolazione dei pazienti coinvolti nei trials clinici risulta essere eterogenea e ciascun paziente può differire dall'altro per severità della patologia che si vuole trattare, per stile di vita o per la presenza di altri disturbi non relazionati a quelli trattati. Dunque, nonostante la sperimentazione clinica possa avere validità in media, essa non tiene conto di eventuali e importanti differenze tra paziente e paziente che possono influenzare in maniera non trascurabile i risultati. [24]

Anche in questo contesto l'utilizzo di modelli computazionali risulta essere di primaria utilità. Essi, infatti, permettono di migliorare la sperimentazione, fornendo informazioni più dettagliate sulle modalità di interazione di un determinato dispositivo con la specifica anatomia del paziente, della quale possono fornire anche una descrizione meccanica, e sugli effetti dannosi a lungo termine. Inoltre, la possibilità di individuare determinate caratteristiche, che fanno sì che un paziente sia a maggior rischio di complicazioni, o di fornire una conferma anticipata del corretto funzionamento di un dispositivo o della sicurezza di un determinato intervento clinico-chirurgico, permette di ridurre la durata attesa dei trials clinici. Infine, aggiungendo pazienti virtuali, è possibile colmare lacune nella variabilità di pazienti reali riducendo il numero della popolazione necessaria per effettuare i test. [29]

Per quanto riguarda i modelli computazionali la letteratura risulta essere molto estesa, rappresentando essi una materia di studio molto ampia. In questa trattazione si cercherà di fornire una visione di insieme di quelli che sono i modelli computazionali e di quali siano gli approcci che ne permettono la realizzazione; questi aspetti sono trattati al Capitolo 2, dove si fornisce una descrizione dei passi fondamentali che portano alla messa a punto di un modello computazionale. Al Capitolo 3, invece, verranno presentati tre esempi di applicazione di modelli computazionali per strutture biologiche. In particolare, si è scelto di trattare un modello d'anca per i tessuti duri mineralizzati, a partire dagli studi condotti dal professor

Hendrik W. J. Huiskes; per i tessuti molli, invece, si è pensato di utilizzare un modello per le arterie, secondo quanto prodotto dal professor Gerhard A. Holzapfel. Come terzo modello, infine, verrà presentato uno studio della testa del nervo ottico come struttura biomeccanica, al fine di analizzare gli effetti della pressione intraoculare sulla nascita, sviluppo e progressione della neuropatia ottica del glaucoma. L'ultimo capitolo, Capitolo 4, sarà, infine, dedicato ad una breve *review* dal Progetto Avicenna, che rappresenta il motore di questa ricerca. Il Progetto, infatti, mette in evidenza quelli che sono i vantaggi e le sfide che un'applicazione globale di modelli computazionali e tecnologia *in-silico* necessariamente comporta. Pertanto, si cercherà di mettere in evidenza questi aspetti, fornendo anche alcune prospettive per il futuro.

Capitolo 2

Modelli computazionali

2.1 Generalità

La messa a punto di un modello per i sistemi biologici permette di simulare il comportamento meccanico di queste strutture, integrando i risultati sperimentali oppure fornendo nuovi risultati laddove la sperimentazione non è sempre possibile.

Nella definizione di un modello computazionale bisogna procedere attraverso la caratterizzazione geometrica e meccanica della struttura di interesse: il primo passo si realizza attraverso modelli virtuali a elementi finiti, il secondo attraverso la formulazione delle equazioni costitutive.[4]. Prove di affidabilità del modello sono, poi, richieste affinché esso possa essere impiegato senza rischi per la sicurezza del paziente.

2.2 Caratterizzazione geometrica

Al fine di ottenere i dati anatomici, necessari alla definizione del modello per la struttura biologica in esame, si utilizzano dati antropometrici e tecniche di *imaging* tridimensionale, come CT e MR. Queste citate rappresentano delle tecniche di diagnostica per immagini: nel primo caso si costruisce l'immagine a partire da un'analisi dell'attenuazione subita da un fascio di Raggi X quando attraversa una sezione corporea, nel secondo caso, invece, l'analisi si basa sul principio della risonanza magnetica nucleare. L'immagine tridimensionale è ottenuta attraverso la concatenazione di più sezioni, definite come dei tagli trasversali attraverso la struttura biologica di interesse. I valori dei pixel della sezione di immagine forniscono una misura delle proprietà locali del materiale: regioni con valori di pixel omogenei rappresentano, in genere, porzioni interne di elementi anatomici, mentre variazioni significative di questi valori sono associate ai bordi dei tessuti.[4]

Il passo successivo è rappresentato dalla segmentazione dell'immagine. In letteratura sono presenti centinaia di tecniche di segmentazione, tuttavia non esiste un singolo metodo che possa essere considerato ottimo per ciascun tipo di immagine; questo perché determinare un unico sistema di comprensione dell'immagine richiede la rappresentazione e l'archiviazione di un grande numero di informazioni, dal momento che un'immagine può descrivere un numero

potenzialmente infinito di possibilità.[13] Di conseguenza, il bisogno di disporre di tecniche di segmentazione automatica rappresenta un ostacolo difficile da superare e, nonostante siano stati fatti dei passi avanti nella ricerca, il procedimento fa ancora, in parte, affidamento sulle competenze di chi, manualmente, deve delineare i bordi delle diverse strutture anatomiche. Un modo per rendere automatico il processo potrebbe essere quello di applicare gli algoritmi basati sulla sogliatura, *thresholding*. Il principio di base è che le strutture e gli organi possiedono caratteristiche distintive e quantificabili, come ad esempio intensità dell'immagine e aspetto, e sono dotati di bordi definiti che li separano da altre strutture circostanti.[31] Questo tipo di algoritmi utilizzano l'informazione contenuta nell'istogramma dell'immagine al fine di definire i valori di soglia, che verranno, in seguito, utilizzati per individuare i voxel con valori compresi nell'intervallo stabilito dai livelli di *threshold*. [23] Le tecniche di accrescimento delle regioni, *region growing*, permettono di superare alcuni limiti della segmentazione a *thresholding*, limitando la regione sulla quale si applica la sogliatura. Il procedimento inizia con la definizione, da parte dell'utilizzatore, di voxel seme, a partire dai quali comincia una ricerca dei voxel circostanti che soddisfano i criteri di soglia stabiliti dall'utente.[23] Se un voxel vicino soddisfa questi determinati criteri, allora esso viene aggiunto all'oggetto e tutti i voxel adiacenti vengono analizzati. Il procedimento prosegue in maniera iterativa finché nell'oggetto di interesse non vengono più inseriti nuovi elementi. Ulteriori esempi di automatizzazione del processo sono segmentazione a spartiacque, metodi di tipo *level set* e algoritmi di riconoscimento dei contorni. Al fine di migliorare la segmentazione delle immagini mediche, vengono introdotte le informazioni anatomiche all'interno degli algoritmi in modo da delineare le strutture anatomiche; questo processo coinvolge, in genere, metodi statistici e strategie di *machine learning*. [31]

A questo punto si procede con l'analisi FEM della struttura e quindi con la discretizzazione dell'immagine. Attraverso il metodo degli elementi finiti si suddivide un dominio complesso in elementi più piccoli, che presentano determinate proprietà fisiche e dimensioni; la risposta di ciascun elemento ad un carico applicato o ad una perturbazione può essere utilizzata per approssimare il comportamento complessivo dell'intero dominio. Per un sistema discreto standard si può individuare un insieme di parametri, detti parametri di sistema, utili a descrivere sia il comportamento del singolo elemento che dell'intero sistema; per ciascun elemento è possibile, poi, calcolare in funzione dei parametri di sistema una serie di quantità. Le equazioni del sistema sono, infine, ottenute attraverso una semplice addizione e le soluzioni per le variabili di sistema possono essere calcolate dopo aver imposto le necessarie condizioni al contorno.[33] Un approccio analogo può essere applicato anche al metodo degli elementi finiti:

- i) Il dominio viene suddiviso, attraverso linee o superfici immaginarie, in un determinato numero di elementi finiti;
- ii) Si assume che gli elementi siano interconnessi a livello di un numero discreto di punti nodali, localizzati ai bordi e, occasionalmente, all'interno;
- iii) Si sceglie un insieme di funzioni che descrivano, in maniera univoca, lo stato di spostamento di ciascun elemento e dei suoi bordi in termini di spostamento nodale;

- iv) Lo stato di deformazione di ciascun elemento è definito, in maniera univoca, dalle funzioni di spostamento in termini di spostamento nodale. Queste deformazioni, assieme alle deformazioni inizialmente presenti e alle proprietà costitutive del materiale, definiscono lo stato di sollecitazione dell'elemento e, quindi, anche dei bordi;
- v) Si determina un sistema di forze equivalenti, concentrate nei nodi e in equilibrio con le sollecitazioni ai bordi e qualsiasi carico distribuito. La definizione di queste forze equivalenti viene fatta, generalmente, applicando il principio del lavoro virtuale, che è una particolare relazione matematica nota come forma debole del problema.

In questo tipo di analisi si ricerca una funzione incognita, che si può denominare come u , tale che soddisfi una specifica serie di equazioni differenziali; la funzione u può essere una quantità scalare oppure un vettore di più variabili. Dal momento che il metodo degli elementi finiti è un metodo di approssimazione, la soluzione cercata sarà nella forma approssimata:

$$u \approx \hat{u} = \sum_{a=1}^n N_a \tilde{u}_a = [N_1, N_2, \dots, N_n] \begin{Bmatrix} \tilde{u}_1 \\ \vdots \\ \tilde{u}_n \end{Bmatrix} = N\tilde{u} \quad (2.1)$$

dove N_a sono le così dette *shape functions*, funzioni di forma, scelte in modo da restituire il corretto spostamento dei punti nodali, quando vengano inserite le coordinate dei corrispondenti nodi.

La precisione del metodo dipende fortemente da come le funzioni di forma riescono a descrivere il campo di spostamento reale. Esse sono scelte in maniera arbitraria e introducono un'approssimazione, laddove il campo reale di spostamento non sia descrivibile mediante la formulazione analitica adottata. Per assicurare la convergenza del metodo al risultato corretto, si dimostra che le funzioni di forma devono essere scelte in base a tre criteri:

- A. Le funzioni di forma devono essere in grado di rappresentare correttamente i moti rigidi: non devono generare deformazioni nell'elemento. Infatti, le funzioni di forma devono essere in grado di rappresentare la distribuzione dello spostamento il più fedelmente possibile; questo non accade se le funzioni scelte sono tali per cui si verifichi una deformazione quando l'elemento è soggetto a uno spostamento rigido ai nodi;
- B. Le funzioni di forma devono essere tali che, se lo spostamento nodale è compatibile con una condizione di deformazione costante, allora tale deformazione deve essere correttamente riprodotta;
- C. Le funzioni di forma devono essere scelte in modo tale che le deformazioni alle interfacce tra gli elementi siano finite, benchè possano essere discontinue. Questo criterio comporta una certa continuità di spostamento: nel caso in cui la deformazione sia definita attraverso le derivate prime, allora è sufficiente che lo spostamento sia continuo (continuità C_0); se la deformazione è descritta, invece, attraverso le derivate seconde, allora devono essere continue anche le derivate prime (continuità C_1).

Dunque il processo di risoluzione tramite metodo degli elementi finiti di un problema può essere riassunto nei seguenti passi fondamentali:

- Definizione del problema da risolvere in termini di equazioni differenziali; costruzione della forma integrale del problema come lavoro virtuale, formulazione debole;
- Selezione del tipo e dell'ordine degli elementi finiti da utilizzare;
- Definizione della mesh del problema; questo comporta la descrizione della disposizione dei nodi e degli elementi, così come la specifica delle condizioni al contorno e dei parametri per la formulazione utilizzata;
- Calcolo e assemblaggio delle matrici degli elementi;
- Risoluzione delle risultanti equazioni lineari per i parametri incogniti;
- Output dei risultati per le variabili nodali e degli elementi.

2.3 Caratterizzazione meccanica

La risposta meccanica dei tessuti biologici dipende, in generale, dalla struttura interna, ovvero dalla distribuzione, concentrazione e direzione delle componenti microstrutturali. Un modello costitutivo si propone di fornire una descrizione del comportamento meccanico delle strutture biologiche attraverso relazioni matematiche, le quali descrivono lo stato di tensione a cui il materiale è sottoposto attraverso funzioni di campo.[4] Dal punto di vista matematico, l'utilità delle equazioni costitutive è quella di descrivere la relazione tra le equazioni di campo cinematiche, meccaniche e termiche e di permettere la formulazione di problemi di meccanica del continuo; dal punto di vista fisico, le equazioni costitutive definiscono una serie di materiali ideali, che possono essere utilizzati come modelli per materiali reali. Tuttavia, bisogna notare che non è possibile un'equazione che sia in grado di rappresentare un determinato materiale nel suo intero raggio di applicazione, dal momento che materiali diversi si comportano diversamente quando sottoposti a livelli di carico variabili, come ad esempio la risposta elastica-plastica all'aumento della tensione. Pertanto, si può pensare che le equazioni costitutive siano rappresentative di un determinato comportamento, piuttosto che di un particolare materiale.[22]

Le equazioni costitutive vengono formulate in due modi. Si può pensare di postulare la loro forma base attraverso basi sperimentali: ne sono esempio le legge di Hooke della viscoelasticità, che descrive il comportamento di solidi elastici, e la legge di Newton della viscosità, che descrive il comportamento dei fluidi viscosi. In tempi recenti, le leggi costitutive vengono formulate anche applicando un rigido approccio assiomatico, basato su quelli che sono noti come i principi di coerenza, invarianza delle coordinate e di indifferenza del quadro. In generale, un sistema di equazioni costitutive comprende: una legge di conduzione del calore, che mette in relazione il vettore del flusso di calore con il gradiente di temperatura; un'equazione calorica di stato, che determina la specifica energia interna in termini di temperatura e altre funzioni di campo;

una legge materiale, che consiste in una serie di equazioni, ciascuna delle quali fornisce una specificazione di una componente di tensione in termini di altre funzioni di campo.[5]

2.4 Prove di affidabilità

Indipendentemente dal campo di impegno del modello sviluppato, è possibile ottenere una completa fiducia nella simulazione computerizzata solamente quando siano verificate a fondo le basi matematiche del modello e ne siano convalidati i risultati attraverso confronti con dati sperimentali.

Nella pratica attuale, non è ancora possibile applicare una procedura di controllo standard, dal momento che la tecnologia è in continua evoluzione; nonostante questo, si può fare affidamento su delle *linee guida*.

Nello specifico si deve verificare che le equazioni matematiche che regolano il modello siano correttamente implementate e che esso descriva accuratamente il problema fisico considerato. Inoltre, è necessario effettuare una valutazione dell'errore e dell'incertezza, al fine di convalidare le previsioni ottenibili attraverso suddetto modello.

La verifica e la convalida sono processi attraverso i quali è possibile dare credibilità al modello computazionale. In particolare la verifica permette di stabilire se un'implementazione modellistica rappresenta accuratamente la descrizione concettuale del modello. Attraverso la convalida, invece, si effettua un confronto tra i risultati computazionali e i dati sperimentali (*golden standard*), al fine di valutare la qualità dell'errore del modello.[1]

In un primo momento si può pensare che i processi di verifica e convalida, V&V da qui in poi (dall'inglese *verification and validation*), siano applicabili esclusivamente su sistemi di cui siano note tutte le variabili, così come la loro influenza sul sistema. È evidente che i sistemi naturali non soddisfano questa semplificazione. D'altro canto, però, l'Ingegneria non si propone di ottenere la verità assoluta; al contrario, si focalizza su un confronto statisticamente significativo tra i risultati computazionali e quelli sperimentali, in modo da valutare errori casuali (statistici) e di bias (sistematici).[15] Un'appropriata V&V, oltre ad aumentare la fiducia nel modello, permette di determinare se esso presenta accuratezza e dettaglio adeguati all'uso previsto; inoltre, consente di individuare e quantificare i limiti di applicazione del modello, impedendo estrapolazioni non corrette.

Dal momento che è il concetto di *errore* a motivare i processi di V&V, è importante fornirne una definizione adeguata: in senso ampio, il termine errore sta ad indicare la differenza tra valori simulati, o dati sperimentali, e la verità. Esistono errori di tipo numerico ed errori di tipo modellistico. I primi si incontrano quando le equazioni matematiche vengono risolte utilizzando tecniche computazionali; ne sono esempio errori di discretizzazione, incompleta convergenza di mesh ed errori di arrotondamento. I secondi invece derivano da assunzioni e semplificazioni nella rappresentazione matematica del problema.[1]

Il modello VV-40-2018, "*Assessing Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation: Application to Medical Device*", ad opera dell' "*American Society of*

Mechanical Engineers", introduce un quadro di valutazione dell'affidabilità basato sull'analisi di rischio, come mostrato in figura 2.1

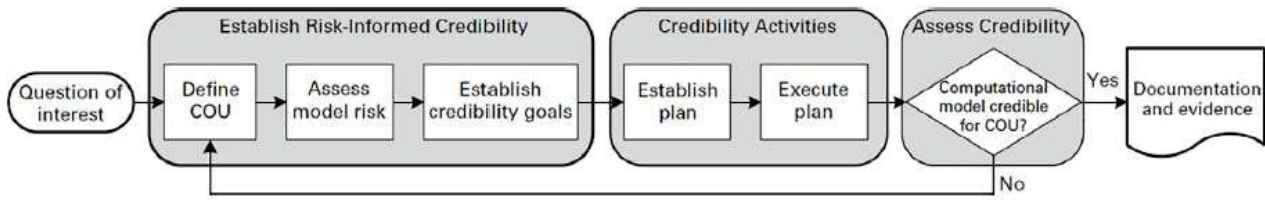


Figura 2.1: Quadro di valutazione dell'affidabilità basato sull'analisi di rischio, come proposto nello standard VV-44-2018.[30]

2.4.1 Definizione del problema d'interesse e contesto di utilizzo

Il processo di valutazione dell'affidabilità comincia identificando il problema di interesse e, quindi, il quesito a cui si cerca di rispondere tramite il modello computazionale. Il passo successivo consiste nella definizione del contesto di utilizzo, in modo da stabilire il ruolo specifico e lo scopo del modello; si provvede, dunque, a fornire una descrizione precisa di come i risultati verranno, in seguito, utilizzati per rispondere al problema d'interesse. Nella descrizione del contesto di utilizzo bisogna includere anche dati sperimentali e storici, che vengono utilizzati dal modello nel processo di *decision making*.

2.4.2 Analisi di rischio

Il rischio è definito come la possibilità che il modello possa condurre a conclusioni false o non corrette, che potenzialmente possono portare a uno o più risultati negativi. È possibile descrivere il rischio come una combinazione tra l'influenza del modello, ovvero il contributo del modello alla decisione in reazione a quello di altre prove disponibili, e le conseguenze della decisione, ovvero l'importanza di un risultato negativo che deriva da una decisione non corretta.

2.4.3 Determinazione degli obiettivi di affidabilità

Dopo aver determinato il rischio del modello, si procede stabilendo gli obiettivi di affidabilità. L'affidabilità del modello fa riferimento alla fiducia nelle capacità predittive dello stesso, che viene ottenuta attraverso una serie di studi V&V. L'obiettivo di questo step è quello di determinare un insieme di requisiti che il modello deve rispettare al fine di assicurare sufficiente credibilità per il contesto di utilizzo.

2.4.4 Valutazione di affidabilità

Gli studi atti a valutare l'affidabilità di un modello possono essere suddivisi in tre categorie: verifica, convalida e applicabilità.

Verifica La verifica è il processo che permette di stabilire se l'implementazione al computer del modello matematico, e la relativa soluzione, sono corrette. Essa si suddivide in due categorie: verifica del codice, *code verification*, e verifica del calcolo, *calculation verification*.

La *code verification* assicura che il modello matematico e gli algoritmi di risoluzione operino come previsto; in genere, si considera la verifica del codice come un'attività di progettazione software, nella quale si verifica che non ci siano errori nella programmazione e che gli algoritmi numerici siano in grado di riprodurre soluzioni note.[1] Tipicamente, gli algoritmi numerici operano nel campo dei metodi degli elementi finiti o delle differenze finite, nei quali il dominio discretizzato viene risolto iterativamente fino a che non siano soddisfatti i criteri di convergenza. Gli errori che possono verificarsi sono: discontinuità, inadeguata convergenza, errori di programmazione, arrotondamenti inadeguati del computer. Nella valutazione degli errori numerici è consigliato seguire una procedura gerarchica di test; questi ultimi comprendono confronto con le soluzioni analitiche esatte, soluzione semi-analitica di equazioni differenziali attraverso integrazione numerica e soluzione numerica di equazioni alle derivate parziali, che descrivono il dominio del problema.[15]

La *calculation verification* permette di determinare se il modello discretizzato rappresenta correttamente il modello matematico; essa valuta gli errori che possono nascere a seguito di una non corretta discretizzazione spaziale o temporale, di una scorretta trasformazione delle coordinate ed errori di simmetria, dovuti a diversi tipi di condizioni al contorno.[1] La verifica di calcolo, dunque, si focalizza sullo studio di errori che possono nascere dalla discretizzazione del dominio del problema. Un metodo comune per definire gli errori di discretizzazione nel campo dei metodi FE (*finite element*) prevede di considerare la convergenza delle maglie.[15]

Convalida Il processo di convalida permette di determinare se un modello computazionale descrive accuratamente la realtà fisica. Attraverso il confronto con dati sperimentali è possibile determinare la capacità di previsione del modello; questa pratica risulta particolarmente utile quando sia possibile assicurare l'affidabilità di questi dati. Tuttavia, si possono verificare delle complicazioni dovute principalmente a fattori come la necessità di fare affidamento sulla capacità di terzi di recuperare dati di qualità; oppure si può riscontrare una difficoltà nell'estrapolare l'errore di incertezza sperimentale. Infine, ci possono essere differenze significative all'interno del campione considerato.

La convalida può essere diretta o indiretta. Nel primo caso si effettuano esperimenti sulle quantità di interesse a partire dalla elementare caratterizzazione dei materiali fino ad arrivare ad un'analisi gerarchica del sistema. Nel secondo caso, invece, si utilizzano risultati sperimentali che non possono essere controllati dall'utilizzatore, come ad esempio dati provenienti dalla letteratura o da studi clinici.[15]

La strategia alla base della convalida consiste nell'identificazione e quantificazione dell'errore e dell'incertezza sia del modello concettuale che del modello computazionale. Il processo può essere suddiviso in:

1. *Esperimenti di convalida*, che vengono effettuati al fine di valutare l'accuratezza del mo-

dello computazionale. Questo tipo di sperimentazione deve essere progettata in modo tale da catturare le caratteristiche fisiche essenziali.

2. *Misure di convalida*, che consistono nella misura matematica della differenza tra le previsioni computazionali e i risultati sperimentali. Una misura di convalida ideale rispecchia tutte le assunzioni modellistiche e incorpora stime sugli errori sistematici e randomici nei dati sperimentali.
3. *Valutazione dell'accuratezza*. Per un determinato modello, nella fase di progettazione del processo di convalida, è necessario specificare anche il grado di accuratezza desiderato. È importante essere consapevoli del fatto che un modello può non rientrare nei limiti di tolleranza pre-determinati e, dunque, non essere adatto all'utilizzo inizialmente previsto. In questo caso, la persona destinata a svolgere questi test può riconsiderare l'appropriatezza delle assunzioni modellistiche; in alternativa, è possibile modificare il piano di convalida, al fine di tenere conto delle eventuali discrepanze, purchè l'uso previsto del modello venga correttamente rettificato.[1]

Analisi di sensibilità La maggior parte dei modelli matematici viene sviluppata a partire da considerazioni quali le proprietà fisiche dei materiali considerati e la risposta dinamica o statica dei sistemi di interesse. Tutti i parametri materiali, che siano presi dalla letteratura o che derivino da esperimenti, presentano un determinato grado di errore; esso può dipendere da un'incompleta caratterizzazione del materiale in laboratorio, dalle differenze esistenti tra i vari protocolli di verifica oppure dalla variabilità intrinseca del campione. Questo è particolarmente vero quando si analizzano modelli *subject-specific*, dal momento che gli input del modello possono variare da paziente a paziente, in base a parametri quali sesso, età o patologie presenti.

Gli studi di sensibilità consistono nella modifica degli input di modello al fine di ottenere una migliore comprensione della loro influenza sulle capacità di previsione del modello.[1] È possibile effettuare questi test sia prima che dopo il processo di convalida: se vengono condotti prima, allora permettono l'individuazione di parametri essenziali; se condotti dopo, assicurano che i risultati della sperimentazione rientrino nel campo delle stime iniziali.[15]

Infine è importante fare una distinzione tra studi di sensibilità e taratura del modello. La taratura, infatti, è un processo attraverso il quale gli input del modello vengono regolati, in maniera arbitraria, finchè i risultati della simulazione non si allineano con quelli della sperimentazione.[1] Nonostante la taratura possa dare un'indicazione della capacità del modello di esprimere dati provenienti da esperimenti di convalida, essa non è in grado di provarne la capacità di previsione. Pertanto, la taratura non è una convalida.[1]

Applicabilità Durante la definizione di un modello si procede anche con la descrizione di un insieme di parametri di input, che possono essere variabili o parametrici; l'applicabilità fa riferimento all'intervallo per i parametri di input che caratterizzano o vincolano le attività di convalida. Qualitativamente, quanto più le attività di convalida si avvicinano al contesto di utilizzo in termini di questi parametri, tanto maggiore sarà la fiducia nelle capacità predittive

del modello. Un ulteriore aspetto relativo all'applicabilità è la misura in cui una quantità di interesse del contesto di utilizzo è legata alle misure e alle previsioni del modello dalle attività di convalida. Le attività di convalida sono limitate ad aspetti della prestazione che possono essere direttamente misurati all'interno di un contesto fisico, mentre ciascuna quantità di interesse del contesto di utilizzo può essere immersa più a fondo nel sistema biofisico e risultare non misurabile. La valutazione dell'applicabilità richiede, inoltre, un'attenta valutazione della differenza tra risultati di convalida misurati e le quantità di interesse.

Capitolo 3

Casi di studio

In questa sezione si procederà ad illustrare alcuni casi di studio. In particolare l'attenzione verrà inizialmente focalizzata sugli studi condotti dal professor Hendrik W. J. Huiskes in merito ad un modello di anca per i tessuti duri mineralizzati. Si procederà poi a descrivere un modello per i tessuti molli prodotto dal professor Gerhard A. Holzapfel applicato al caso specifico delle arterie. Infine si proporrà uno studio della testa del nervo ottico come struttura biomeccanica.

3.1 Tessuti duri mineralizzati

A questa categoria di tessuti biologici appartengono le ossa e i denti; in questa trattazione l'attenzione sarà focalizzata sul solo tessuto osseo.

Il tessuto osseo è una forma compatta di tessuto connettivo che, per la presenza di una grande quantità di cristalli di sali minerali, risulta essere il tessuto ideale a svolgere funzioni strutturali e di sostegno: esso, infatti, presenta una considerevole resistenza alla compressione, alla trazione e alla torsione.

Questo tipo di tessuti è formato da cellule caratteristiche, dette *osteociti*, e da una matrice extracellulare. Quest'ultima, a sua volta, si costituisce di una componente organica e una inorganica: nella parte organica si distinguono una parte fibrosa, che è formata per la maggior parte da fibre di collagene di tipo I e che presenta le caratteristiche del tessuto connettivo propriamente detto, e una parte interfibrillare amorfa, costituita da glicoproteine e proteoglicani; cristalli aghiformi di *idrossiapatite* costituiscono, invece, la matrice minerale dell'osso, responsabile delle caratteristiche di rigidità e durezza del tessuto.

In base a criteri strutturali è possibile suddividere il tessuto osseo in due categorie: osso corticale denso, che appare come una massa solida continua, e osso spugnoso, che presenta aspetto alveolare. In generale, nel corso di un intervento di sostituzione articolare, la maggior parte di osso che viene resecato è di tipo spugnoso.[21]

Osservando, invece, la disposizione e la dimensione delle fibre di collagene è possibile individuare due varietà di tessuto osseo. Fibre di collagene di rilevanti dimensioni che si intrecciano in tutte le direzioni, come avviene per il tessuto connettivo denso, sono caratteristiche del tessuto osseo fibroso; esso è il primo ad essere depositato durante i processi di sviluppo e riparazione,

per poi essere sostituito da tessuto osseo lamellare. Quest'ultimo rappresenta il tipo di tessuto osseo più diffuso: esso costituisce la quasi totalità dell'osso compatto e la maggior parte dell'osso spugnoso. La struttura caratteristica del tessuto lamellare è data dalle lamelle ossee, che sono strati ordinati e sovrapposti di fibre di collagene e osteociti. A seconda della loro disposizione si individuano il tessuto lamellare semplice, formato da un numero limitato di lamelle parallele fra loro, e tessuto lamellare osteonico, caratterizzato da lamelle disposte in modo concentrico attorno ad un canale centrale, detto *canale di Havers*, nel quale è contenuto un vaso sanguigno. L'unità fondamentale del tessuto lamellare è denominata *osteone* ed è rappresentata da un gruppo di 8-10 lamelle centrate attorno ad un canale di Havers. Gli osteoni hanno un diametro compreso tra i 150 μm e i 250 μm e si associano tra loro formando lunghe strutture cilindriche, il cui asse longitudinale tende a disporsi parallelamente alle linee di forza cui l'osso è soggetto. A completamento del quadro strutturale dell'osso si definiscono le lacune ossee come piccole cavità della matrice minerale che contengono gli osteociti. Canalicoli ossei si diramano dalle lacune ossee in tutte le direzioni e mettono in connessione lacune vicine, appartenenti sia alla stessa lamella che a lamelle contigue.[9] Le lacune e i canalicoli ossei costituiscono un sistema continuo di cavità ramificate all'interno dell'osso che permette gli scambi metabolici e gassosi tra il sangue che scorre nei vasi contenuti nel tessuto e le cellule.

3.1.1 Generalità sulle interazioni osso-impianto per protesi articolari

In generale è possibile fare una distinzione tra endoprotesi, in cui lo stelo protesico viene fissato all'osso all'interno della cavità midollare, e sostituzione superficiale, in cui l'impianto viene ancorato alla superficie ossea; in entrambi i casi parte dell'osso deve essere resecata. In particolare, quando si utilizza uno stelo intramidollare, la cavità midollare viene pulita e alesata, alternando temporaneamente il sistema vascolare che irradia l'osso.[21] Nella pratica attuale la maggior parte degli impianti articolari viene fissata attraverso cemento acrilico, composto fondamentalmente da *polimetilmetacrilato* (PMMA) in polvere. Durante l'intervento il medico chirurgo prepara una miscela fluida, mescolando il materiale pre-polimerizzato con il monomero liquido; il composto ottenuto penetra nella cavità ossea e polimerizza, conferendo stabilità al sistema protesi-tessuto. Il fattore più importante che determina e condiziona le proprietà del cemento acrilico è rappresentato dalla porosità: pori troppo grandi risultano essere deleteri per le proprietà meccaniche del sistema.[9]

Un impianto articolare artificiale deve essere in grado di approssimare al meglio le funzioni dell'articolazione originaria: il design e i materiali utilizzati devono garantire una performance meccanica adeguata, in modo tale che siano evitate concentrazioni tensionali eccessive, che l'impianto, l'osso e il materiale di fissaggio, così come le relative interfacce, non siano sollecitati oltre i limiti di resistenza e che non si verifichino effetti indesiderati, come la necrosi dell'osso. Inoltre, bisogna fare in modo che l'intervento chirurgico necessario all'impianto sia una procedura standard, riproducibile, il più semplice e veloce possibile.[21]

3.1.2 Effetto di carico sull'articolazione

Il carico agente sull'articolazione è determinato dalla risultante delle forze e dai momenti che ciascuna componente articolare esercita sulle altre; esso dipende dal tipo e dall'intensità del movimento e può essere determinato da forze di gravità, forze di accelerazione, forze muscolari e forza dovute ai vincoli dei legamenti. Utilizzando condizioni di equilibrio e dati ricavati da studi su piastre di forza, studi elettromiografici, studi del movimento e misure antropometriche è possibile ottenere una stima delle forze articolari, che non sono direttamente misurabili.

In generale, anche assumendo lo stesso livello di attività, l'effetto di carico di un'articolazione artificiale non è necessariamente uguale a quello dell'articolazione naturale; infatti, si possono verificare differenze dovute al posizionamento dell'articolazione rispetto all'osso e ai vincoli offerti dalla protesi rispetto a quelli dell'articolazione naturale. Il carico che viene trasferito dal sistema di fissaggio determina, in ultima analisi, la distribuzione delle sollecitazioni. Questo carico, in aggiunta al carico dell'articolazione, dipende dalla geometria dell'impianto. In questo contesto per una protesi d'anca, ad esempio, la lunghezza del collo e l'angolo cervico-diafisario risultano essere parametri molto importanti.[21]

3.1.3 Risposta dell'osso all'impianto

La componente biologica del sistema impianto-osso non rappresenta un'entità statica ma, al contrario, cambia le proprie caratteristiche nel tempo: il tessuto osseo è continuamente depositato e riassorbito in un processo che prende il nome di rimodellamento osseo. Inizialmente, questo processo ha funzione puramente riparatrice del trauma subito a seguito dell'intervento di impianto; con il tempo però il progressivo riassorbimento, dovuto a fattori biochimici e meccanici, può mettere a repentaglio la durata attesa del sistema. Necrosi della parte intera della cortecchia, comparsa di lacune di riassorbimento e apposizione ossea subperiostale sono reazioni comuni, in generale conseguenti all'alterazione del sistema vascolare intramidollare che irradia la cortecchia; è possibile anche il verificarsi della così detta osteoporosi da disuso, per effetto della quale l'osso corticale diventa osso spugnoso, incidendo sulle proprietà meccaniche di resistenza e rigidità. Nel caso specifico dell'impianto di una protesi d'anca, una risposta molto significativa è chiamata riassorbimento del calcar ed è un processo per effetto del quale, come suggerisce il nome, una parte più o meno estesa del calcar viene riassorbita. Il motivo per cui si verifichi questa reazione non è ancora del tutto chiaro. Una prima spiegazione potrebbe ritrovarsi nel danneggiamento del sistema vascolare; in alternativa si può pensare che dipenda da reazioni da corpo estraneo a seguito della presenza di frammenti da usura. Un'ulteriore ipotesi, infine, permetterebbe di spiegare questo fenomeno attraverso effetti tensionali: durante una sostituzione articolare, infatti, l'andamento delle tensioni cambia significativamente, soprattutto nella regione del calcar; al carico articolare si aggiungono componenti non fisiologiche di tensione radiale e di taglio nella superficie interna dell'osso e di tensione circonferenziale nella cortecchia ossea.[21]

3.1.4 Complicazioni nella sostituzione articolare

Le complicazioni che possono verificarsi nel contesto di una sostituzione articolare possono essere suddivise in tre gruppi: complicazioni pre-operatorie, complicazioni precoci, che si verificano fino a quattro settimane dopo l'intervento e che sono, ad esempio, dislocazione dell'articolazione, ematoma, trombosi, reazioni allergiche e prime forme di infezione, e complicazioni tardive, come allentamento asettico, fallimento meccanico delle componenti articolari, frattura ossea, formazione di osso ectopico e infezioni successive.[27]

3.1.4.1 Allentamento protesico

Lo studio dell'interfaccia osso-cemento è quello che principalmente permette di determinare se la sostituzione articolare è avvenuta con successo o meno. Infatti, molte complicazioni hanno origine proprio in questa regione, dove si verificano le interazioni tra materiali biologici e materiali artificiali. Tra cemento acrilico e struttura ossea non è presente alcun legame chimico: incastri meccanici sono possibili tra cemento e osso spugnoso entro certi limiti, che dipendono da diversi fattori come viscosità della miscela di cemento quando viene inserita nella cavità ossea, pressione applicata al cemento durante il fissaggio, pulizia del letto implantare e cambiamenti dimensionali del cemento.[21]

Si definisce allentamento di interfaccia di due superfici in contatto la perdita locale della capacità di trasferire sollecitazioni di trazione e di taglio. In questi termini alcune componenti del complesso osso-interfaccia risultano allentate dall'inizio, anche se solo a livello microscopico.

D'altra parte, il così detto "*clinical loosening*" è associato a dolore, movimento e/o cedimento della protesi rispetto all'osso e, in genere, implica la rimozione e sostituzione dell'impianto. Un'ulteriore forma di allentamento è il "*roentgenological loosening*" per effetto del quale, nonostante il paziente non percepisca cambiamenti significativi, è visibile ai Raggi X una separazione relativamente spessa e/o estesa tra osso e impianto, in genere accompagnata da cedimento protesico. Attraverso alcuni esperimenti effettuati su modelli animali e la valutazione di materiale estratto da pazienti si è potuto concludere che la separazione osservata è costituita principalmente da materiale fibroso; questo strato potrebbe avere effetto dannoso dal momento che contiene un elevato numero di cellule capaci di riassorbimento osseo.[20]

Come si è detto al paragrafo 3.1.3, l'osso è in continuo rimodellamento; questo processo può essere influenzato da sollecitazioni e deformazioni dell'interfaccia, nello stesso modo in cui l'osso adatta naturalmente la sua struttura a diverse condizioni di carico. Questi stimoli biologici e meccanici possono agire riducendo la resistenza della connessione impianto-osso: forti tensioni di interfaccia determinano una prima forma di allentamento di interfaccia; una volta che si ha cedimento locale, si avvia un processo di cedimento generalizzato, che introduce micro-movimenti dell'impianto rispetto all'osso. È altamente probabile che questi micro-movimenti provochino riassorbimento osseo e il progressivo sviluppo del tessuto fibroso osservato ai Raggi X.[20]

3.1.5 Analisi di un modello per protesi d'anca: studio delle tensioni per sistemi di fissaggio intramidollare

3.1.5.1 Generalità

Al fine di determinare se una struttura è in grado di svolgere al meglio le funzioni per cui è stata progettata, è necessario considerare le caratteristiche di resistenza dell'impianto, del cemento di fissaggio, dell'osso e delle relative interfacce, così come la distribuzione delle tensioni. Lo studio di quest'ultima permette di valutare l'influenza di parametri caratteristici sul comportamento meccanico della struttura, attraverso concetti generali che spiegano la relazione tra carico e tensione e tra proprietà meccaniche e proprietà geometriche. L'analisi può essere di tipo sperimentale o teorico. In questo secondo caso si possono avere analisi analitiche, nel qual caso le componenti tensionali vengono espresse tramite equazioni che contengono il carico e i parametri geometrici e materiali della struttura, oppure analisi numeriche, nel caso in cui la soluzione venga ottenuta tramite procedure computazionali.

Per condurre analisi teoriche è necessario definire un modello matematico adeguato della struttura che si intende studiare. Nel caso specifico di protesi intramidollari la descrizione di un simile modello non è semplice. L'osso, infatti, presenta una geometria non regolare e proprietà di non omogeneità, anisotropia e viscoelasticità; inoltre, le caratteristiche meccaniche delle interfacce cemento-impianto e cemento-osso risultano complesse dal momento che si possono verificare fenomeni di allentamento e slittamento.[20]

Un'analisi teorica accuratamente dettagliata dei comportamenti meccanici delle strutture osso-impianto è praticamente impossibile; compromessi modellistici sono essenziali e devono essere attentamente adattati per rispondere correttamente alle finalità dell'analisi. Di frequente, i modelli vengono utilizzati per ottenere concetti generali circa il funzionamento meccanico di queste strutture, grazie ai quali è possibile mettere in evidenza delle tendenze che forniscono linee guida per sperimentazioni successive.

3.1.5.2 Il modello

In questa sezione si provvederà a descrivere un modello per la protesi d'anca secondo il lavoro svolto dal professor Hendrik W. J. Huiskes.

Come modello semplificato (figura 3.1) si considera un'asta di metallo fissata rigidamente all'osso attraverso uno strato di cemento acrilico; si assume che osso e stem abbiano entrambi caratteristiche costanti lungo la sezione trasversale. Inoltre, si suppone che l'osso, lo stelo e lo strato di cemento operino nel campo dell'elasticità lineare, che siano omogenei e isotropi.

Il carico tridimensionale agente sul sistema si costituisce di una componente di sollecitazione assiale (Z), di sollecitazione trasversale (X) e di momento flettente (M). Lo stato di sforzo in un punto generico della struttura è descritto del tensore di tensione tridimensionale in coordinate cilindriche (r, ϕ, z) secondo la configurazione illustrata in figura 3.2.

Le nove componenti di tensione sono invece descritte secondo le definizioni in figura 3.3.

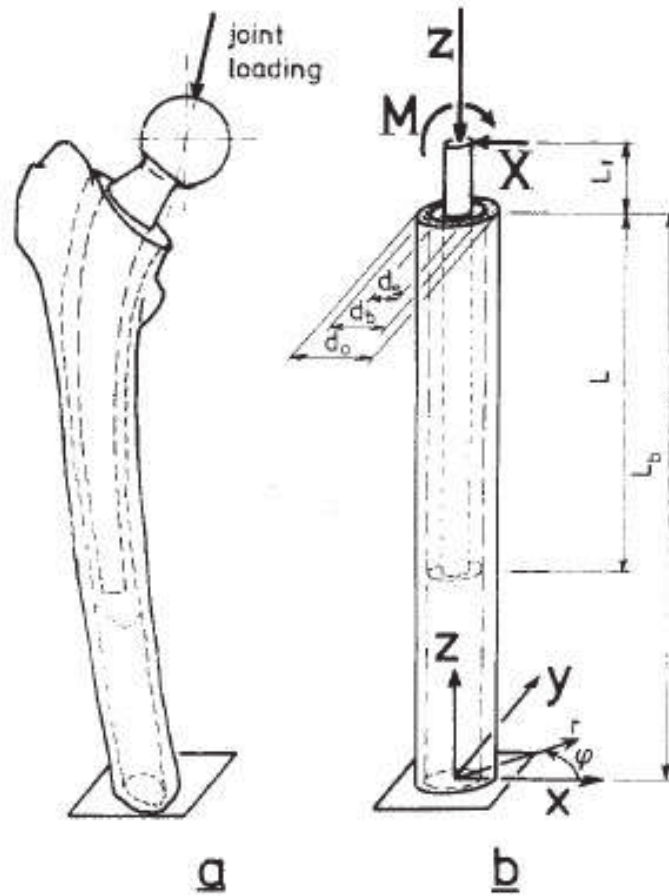


Figura 3.1: Endoprotesi d'anca (a); modello assisimmetrico (b) dove è fornita indicazione del carico, dei parametri geometrici e del sistema di riferimento.[21]

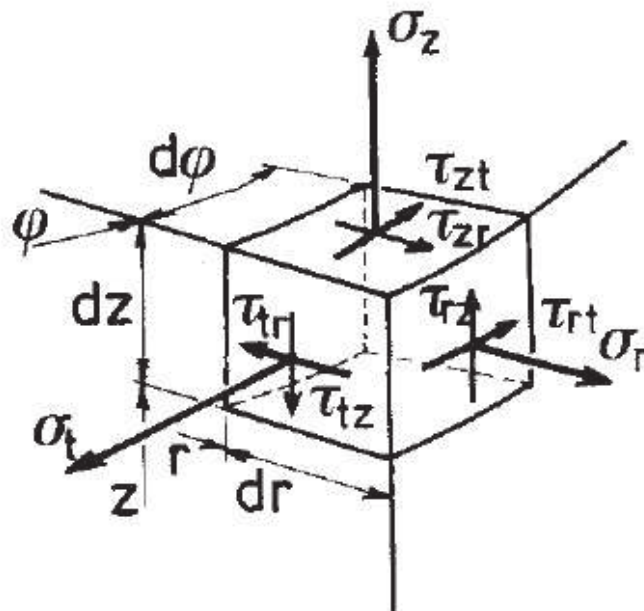


Figura 3.2: Le nove componenti del tensore di tensione in coordinate cilindriche.[21]

Le componenti σ_r , τ_{rt} , τ_{rz} vengono assunte, per la legge di azione e reazione, come continue

stress component	names used	stress component	names used
σ_r	radial stress, transverse stress	$\tau_{rt} = \tau_{tr}$	tangential shear stress, circumferential shear stress
σ_t	tangential stress, circumferential stress, hoop stress	$\tau_{rz} = \tau_{zr}$	axial shear stress, longitudinal shear stress
σ_z	axial stress, bending stress	$\tau_{zt} = \tau_{tz}$	transverse shear stress

Figura 3.3: Le sei componenti indipendenti di tensione e le loro definizioni.[21]

attraverso le interfacce cemento-osso e cemento-impianto; le restanti componenti, dal momento che i materiali presentano moduli elastici diversi, devono essere considerate discontinue.

Lo stato di sforzo della struttura può essere descritto attraverso una tensione equivalente σ_{eq} , funzione delle sei componenti indipendenti. In accordo con Maxwell-Hüber-Hencky-Von Mises si utilizza il criterio della massima energia di deformazione e si descrive σ_{eq} come:

$$\sigma_{eq} = \sqrt{\frac{(\sigma_r - \sigma_t)^2 + (\sigma_r - \sigma_z)^2 + (\sigma_t - \sigma_z)^2}{2} + 3(\tau_{rt}^2 + \tau_{rz}^2 + \tau_{tz}^2)} \quad (3.1)$$

3.1.5.3 Analisi FEM

Per l'analisi FEM tridimensionale del modello si utilizza come elemento una struttura ad anello assisimmetrico e la soluzione completa si ottiene, poi, dalla sovrapposizione dei singoli termini.

Si suppone che i carichi siano distribuiti all'interno dell'anello nodale e che Z, X, e M siano le rispettive risultanti. Questa assunzione permette di affermare che gli effetti del carico agente sulla struttura siano equivalenti a quelli di un carico concentrato sul quale si applicano i principi di De Saint Venant.

Come conseguenza di quanto affermato, le deformazioni e i movimenti che si verificano a seguito della sollecitazione assiale (Z) risultano costanti in ϕ , mentre quelli relativi alla sollecitazione trasversale e al momento torcente (X e M rispettivamente) sono funzioni seno e coseno di ϕ , come illustrato in figura 3.4.

Per le tensioni le espressioni usate sono riassunte in figura 3.5. I termini $\hat{\sigma}_r, \hat{\sigma}_t, \hat{\tau}_{rt}$, etc, indicano le ampiezze delle tensioni e, in un anello nodale, per quanto riguarda $\hat{\tau}_{rt}, \hat{\tau}_{tz}$ sono pari al massimo in $\varphi = \frac{\pi}{2}$, mentre per le altre componenti in $\varphi = 0$.

Le ampiezze delle componenti di tensione vengono calcolate per ciascuna condizione di carico; a partire da queste ampiezze e utilizzando le definizioni presenti in figura 3.5 e l'equazione 3.1 è possibile ottenere le tensioni per ciascun valore di ϕ . A questo punto, si consideri l'andamento delle tensioni equivalenti sulla superficie esterna di un femore da cadavere di un paziente di 52 anni, illustrate in figura 3.6:

Se comparato con l'andamento ottenuto attraverso analisi FEM del modello, come da figura 3.7, si può osservare una concordanza qualitativa tra modello e analisi sperimentale.

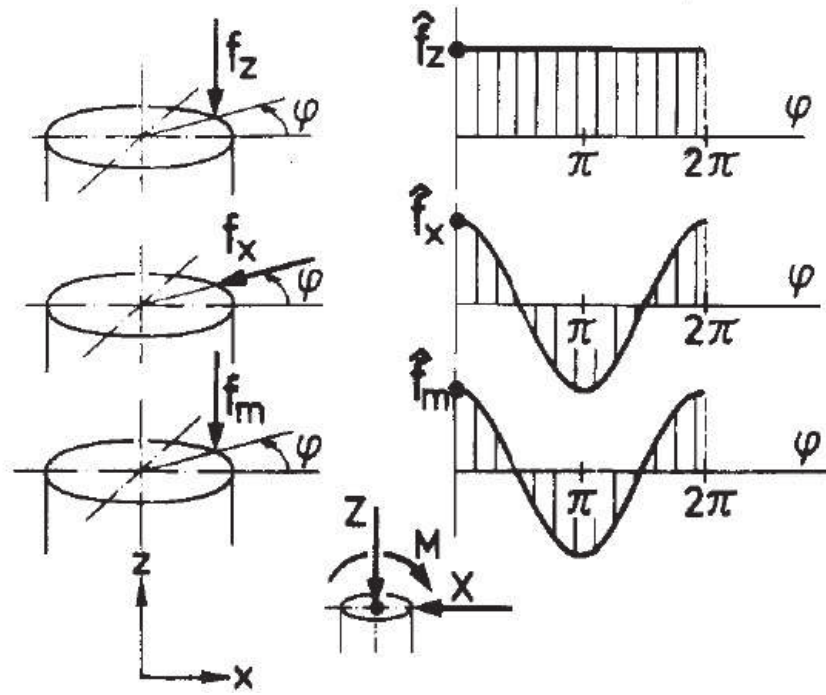


Figura 3.4: Distribuzione delle forze e del momento agenti sull'anello nodale.[21]

stress component		axial loading (Z)	transverse loading (X, M)
radial stress	σ_r	$\hat{\sigma}_r(r,z)$	$\hat{\sigma}_r(r,z) \cos\varphi$
hoop stress	σ_t	$\hat{\sigma}_t(r,z)$	$\hat{\sigma}_t(r,z) \cos\varphi$
axial stress	σ_z	$\hat{\sigma}_z(r,z)$	$\hat{\sigma}_z(r,z) \cos\varphi$
circumferential shear stress	τ_{rt}	0	$\hat{\tau}_{rt}(r,z) \sin\varphi$
longitudinal shear stress	τ_{rz}	$\hat{\tau}_{rz}(r,z)$	$\hat{\tau}_{rz}(r,z) \cos\varphi$
transverse shear stress	τ_{tz}	0	$\hat{\tau}_{tz}(r,z) \sin\varphi$

Figura 3.5: Espressione per le sei componenti di tensione assiale e trasversale [21]

Per quanto riguarda le tensioni calcolate, si raggiungono le seguenti conclusioni:

- Per quanto riguarda lo stelo protesico, la tensione equivalente è praticamente pari alla tensione assiale, dal momento che, rispetto a σ_z , il contributo delle altre componenti risulta trascurabile; lo stem, pertanto, si comporta in accordo con la teoria della trave;
- Quanto sottolineato al punto precedente può essere esteso, entro certi limiti, anche al caso dell'osso; infatti, fatta eccezione per la regione distale, anche in questo caso la tensione equivalente è praticamente pari a σ_z .
- La tensione maggiore si registra in corrispondenza dell'interfaccia cemento-impianto, nelle regioni distale e prossimale, per tutte le componenti di tensione e tutte le configurazioni di carico. Delle sei componenti, σ_r mostra il valore maggiore; se si utilizza σ_{eq} come

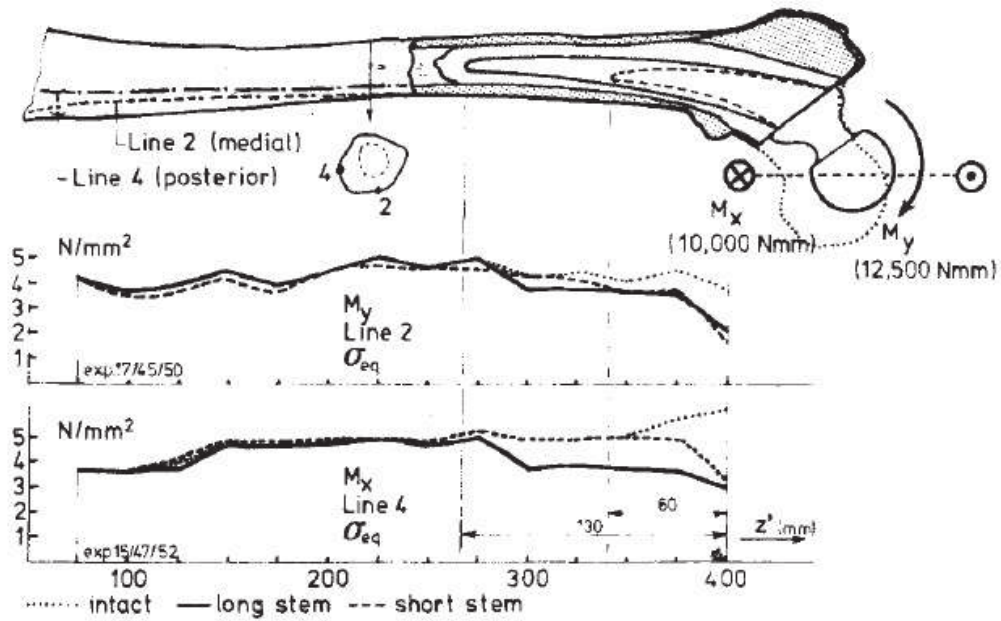


Figura 3.6: Andamento delle tensioni equivalenti sulla superficie di un femore cadaverico di un paziente di 52 anni, senza impianto e con due endoprotesi di lunghezze differenti. Grafico superiore: σ_{eq} sulla linea 2 con carico M_y ; grafico inferiore: σ_{eq} sulla linea 4 con carico M_x . L'andamento viene calcolato nelle ipotesi di omogeneità, isotropia e elasticità lineare. [20]

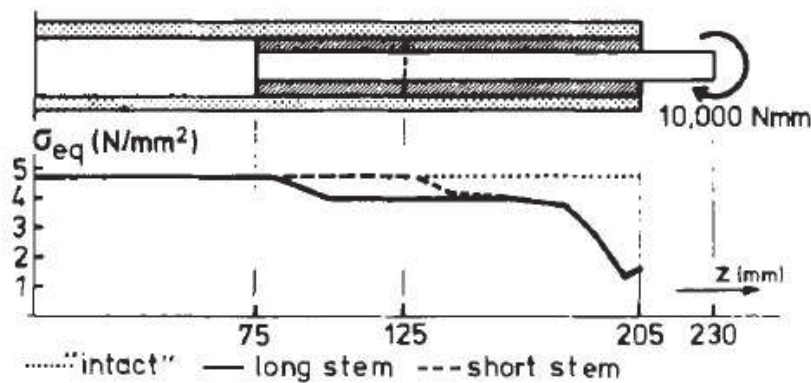


Figura 3.7: Andamento delle tensioni sulla superficie esterna dell'osso, senza impianto e con due endoprotesi di lunghezze differenti, sotto l'effetto di un momento puro.[20]

espressione dello stato di sfrozo, σ_r fornisce un'indicazione del suo valore massimo, mentre τ_{rz} fornisce una buona indicazione del suo andamento essendo funzione di z . (figura 3.8)

- Nonostante la distribuzione delle tensioni cambi a seconda che si consideri come carico una forza assiale o un momento flettente, i risultati del modello, in linea di principio, forniscono le medesime informazioni; pertanto, per una prima caratterizzazione è possibile considerare una sola delle configurazioni di carico.
- Le componenti di tensione in corrispondenza del cemento mostrano alta concentrazione sia nella regione distale che prossimale.

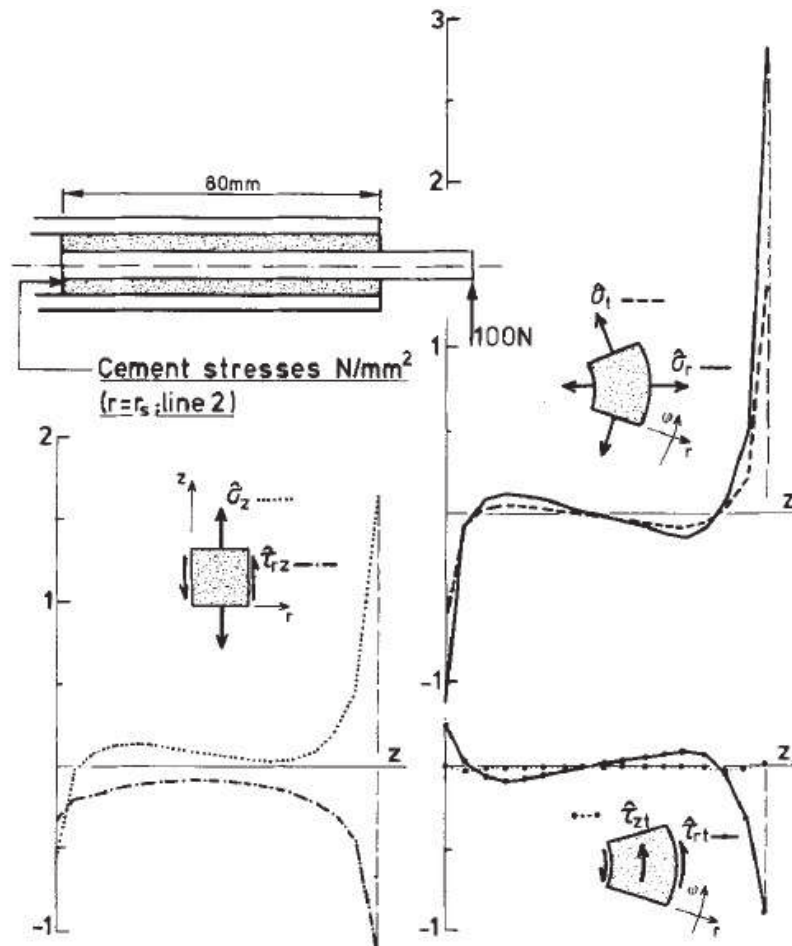


Figura 3.8: Distribuzione delle tensioni nel cemento in corrispondenza dell'interfaccia cemento-stelo protesico.[21]

3.1.5.4 Teoria della trave su suolo elastico

Il comportamento meccanico del modello può essere approssimato applicando la teoria della trave su suolo elastico. In questo paragrafo carico trasversale e carico assiale verranno trattati separatamente, verranno fornite alcune equazioni descrittive del modello e i risultati ottenuti tramite questa analisi verranno confrontati visivamente con quelli derivanti dall'analisi FEM.

Carico Trasversale. Si suppone che lo stelo protesico e l'osso si comportino in accordo con la teoria della trave e che contribuiscano entrambi al suolo elastico l'uno dell'altro.

In questo caso si trascura la resistenza dello strato di cemento alle sollecitazioni assiali e di taglio e la sua elasticità trasversale viene considerata assumendo un insieme continuo di molle lineari.

I parametri del modello sono rappresentati in figura 3.9.

La rigidità trasversale, C_t ($N/(mm^2)$), dello strato elastico viene definita attraverso:

$$p = C_t(u_s - u_b) \quad (3.2)$$

dove $u_s(z)$ e $u_b(z)$ sono le deviazioni, rispetto le configurazioni naturali, dell'asse dello stelo e dell'osso e $p(z)$ (N/mm) è il carico trasversale distribuito, dovuto all'azione che lo strato di cemento esercita sull'osso e sullo stem e viceversa.

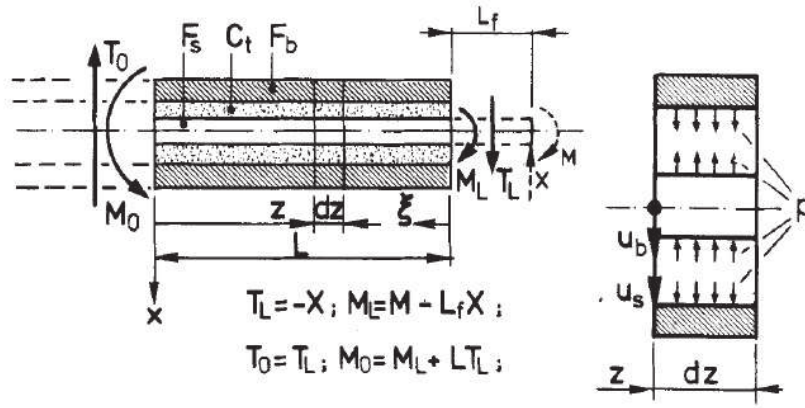


Figura 3.9: Parametri del modello a trave su suolo elastico per il carico trasversale.[21]

Direttamente dalla teoria della trave si possono ottenere due espressioni che legano il momento flettente interno dello stelo, $M_s(z)$, e dell'osso, $M_b(z)$, con il carico distribuito $p(z)$:

$$\frac{d^2 M_s}{dz^2} + p = 0 \quad \text{e} \quad \frac{d^2 M_b}{dz^2} - p = 0 \quad (3.3)$$

oppure, ricordando che $\frac{d^2 M_s}{dz^2} = F_s \frac{d^4 u_s}{dz^4}$ e $\frac{d^2 M_b}{dz^2} = F_b \frac{d^4 u_b}{dz^4}$, si può scrivere:

$$F_s \frac{d^4 u_s}{dz^4} + p = 0 \quad \text{e} \quad F_b \frac{d^4 u_b}{dz^4} - p = 0 \quad (3.4)$$

dove F_s e F_b sono le rigidità flessionali dello stem e dell'osso rispettivamente.

Risolvendo le equazioni si ottiene:

$$u_s(z) = e^{\lambda_t z} D_1(z) + e^{-\lambda_t z} D_2(z) + \sum_{i=0}^3 a_i z^i \quad (3.5)$$

$$u_b(z) = -\frac{F_s}{F_b} e^{\lambda_t z} D_1(z) + \frac{F_s}{F_b} e^{-\lambda_t z} D_2(z) + \sum_{i=0}^3 a_i z^i \quad (3.6)$$

$$p(z) = C_t \left(1 + \frac{F_s}{F_b} \right) (e^{\lambda_t z} D_1(z) + e^{-\lambda_t z} D_2(z)) \quad (3.7)$$

con

$$D_1 = A_1 \cos \lambda_t z + A_2 \sin \lambda_t z \quad (3.8)$$

$$D_2 = A_3 \cos \lambda_t z + A_4 \sin \lambda_t z \quad (3.9)$$

$$\lambda_t = \sqrt[4]{\frac{C_t}{4} \left(\frac{1}{F_s} + \frac{1}{F_b} \right)} = \sqrt[4]{\frac{C_t}{4F_s} \left(1 + \frac{F_s}{F_b} \right)} \quad (3.10)$$

A questo punto $u_s(z)$, $u_b(z)$ e $p(z)$ possono essere calcolati esplicitamente attraverso le costanti A_j , con $j = 1, 2, 3, 4$, e a_i , con $i = 0, 1, 2, 3$, ottenute applicando le condizioni al contorno in tabella 3.1.

OSSO	STELO PROSTETICO
$u_b(0) = 0$	$\frac{d^2 u_s}{dz^2}(0) = 0$
$\frac{du_b}{dz}(0) = 0$	$\frac{d^3 u_s}{dz^3}(0) = 0$
$\frac{d^2 u_b}{dz^2}(L) = 0$	$\frac{d^2 u_s}{dz^2}(L) = \frac{M_L}{F_s}$
$\frac{d^3 u_b}{dz^3}(L) = 0$	$\frac{d^3 u_s}{dz^3}(L) = -\frac{T_L}{F_s}$

Tabella 3.1: Tabella delle condizioni al contorno per l'osso e lo stelo prostetico nel caso di carico trasversale.

Osservando le equazioni 3.5, 3.6 e 3.7 si può concludere che il comportamento meccanico della struttura è determinato principalmente da λ_t . Dalla relazione 3.10 deriva che, quando $F_s \ll F_b$, l'osso può essere considerato una struttura rigida.

In questo caso, il carico distribuito $p(z)$ è il risultato dei contributi σ_r e τ_{rt} , come da figura 3.10

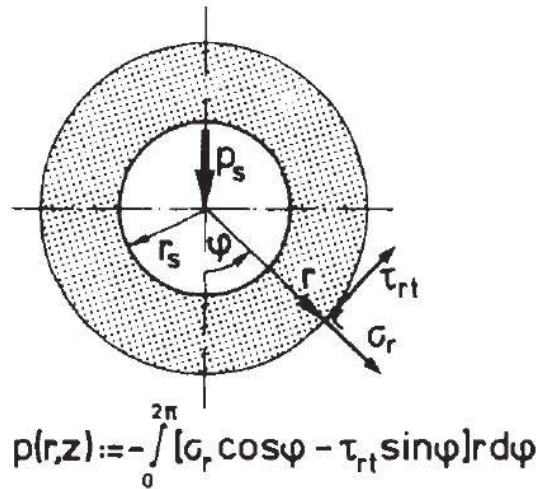


Figura 3.10: Carico distribuito trasversale $p(z)$ in una sezione circolare; $p_s(z) = p(r_s, z)$ e $p_b(z) = p(r_b, z)$. Nella teoria della trave su suolo elastico $p(r, z) = p(z)$, da cui $p_s = p_b = p$. [21]

Un confronto tra i risultati ottenuti tramite analisi FEM e quelli ottenuti attraverso il modello descritto in questa sezione può essere osservato in figura 3.11; si riscontra un'accordanza ottima per M_s e M_b , un risultato soddisfacente si osserva anche per $p(z)$.

Carico assiale. La strategia applicata per il carico trasversale può essere estesa al caso del carico assiale; anche in questo caso si assume che l'osso e il fusto prostetico operino nel campo della teoria della trave e che contribuiscano ciascuno al suolo elastico dell'altro. Lo strato di cemento si assume costituito da un insieme di molle distribuite con continuità.

I parametri del modello sono rappresentati in figura 3.12

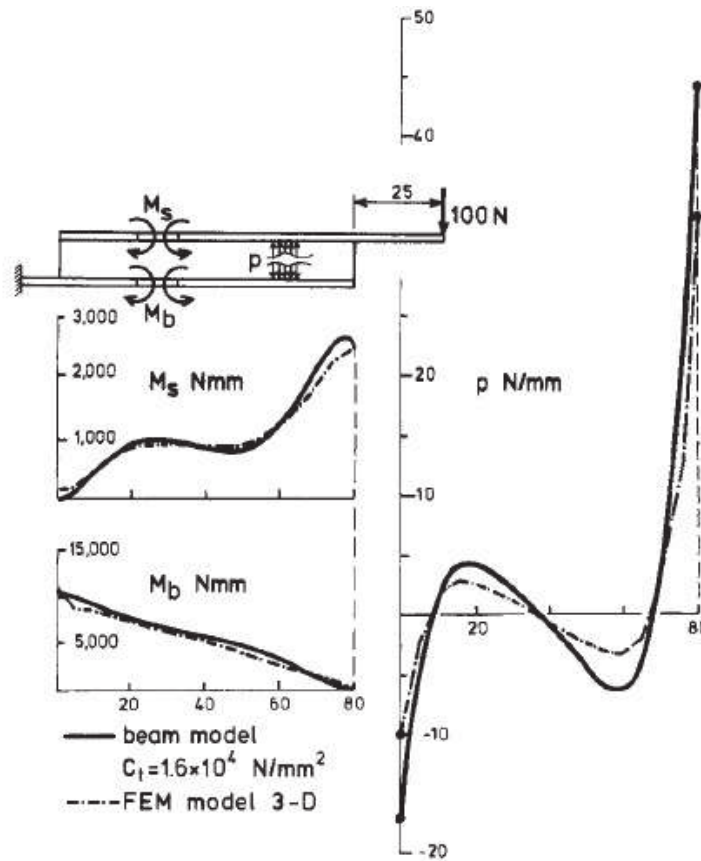


Figura 3.11: Confronto dei valori del momento flettente dello stelo protesico (M_s) e dell'osso (M_b) e del carico distribuito $p(z)$. La curva per $p(z)$ viene calcolata come $p = (p_s + p_b)2$ per l'analisi FEM, come $p_s = p_b = p$ per il modello analitico.[21]

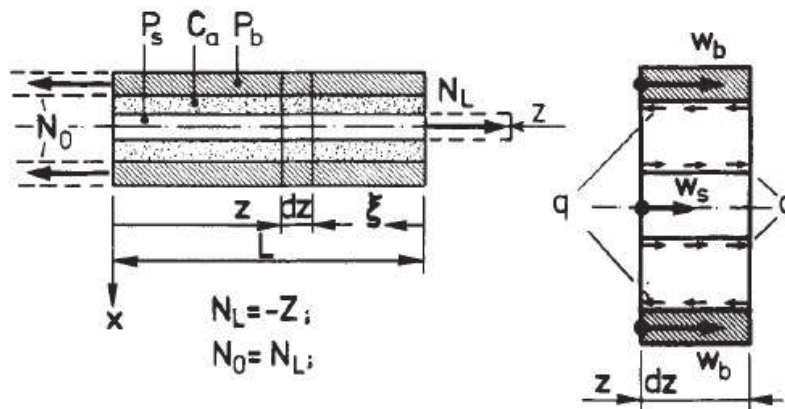


Figura 3.12: Parametri del modello a trave su suolo elastico per il carico assiale.[21]

La rigidità di taglio dello strato di cemento C_a (N/mm^2) è definita, per il carico assiale, attraverso:

$$q = C_a (w_b - w_s) \tag{3.11}$$

dove $w_b(z)$ e $w_s(z)$ sono le deviazioni, rispetto le configurazioni naturali, dell'asse dell'osso e dello stelo protesico, mentre $q(z)$ è il carico assiale distribuito dovuto all'azione che il cemento

esercita sull'osso e sullo stelo e viceversa.

Applicando la teoria della trave si ottiene:

$$N_s(z) + q = 0 \quad \text{e} \quad N_b(z) - q = 0 \quad (3.12)$$

La 3.12 può essere riscritta sapendo che $N_s(z) = P_s \frac{dw_s}{dz}$ e $N_b(z) = P_b \frac{dw_b}{dz}$ ottenendo:

$$P_s \frac{d^2 w_s}{dz^2} + q = 0 \quad \text{e} \quad P_b \frac{d^2 w_b}{dz^2} - q = 0 \quad (3.13)$$

dove P_s e P_b sono le rigidità alla compressione dello stelo e dell'osso rispettivamente.

Risolvendo le equazioni si ottiene:

$$w_s(z) = A_1 e^{\lambda_a z} + A_2 e^{-\lambda_a z} + A_3 + A_4 z \quad (3.14)$$

$$w_b(z) = -\frac{P_s}{P_b} A_1 e^{\lambda_a z} - \frac{P_s}{P_b} A_2 e^{-\lambda_a z} + A_3 + A_4 z \quad (3.15)$$

$$q(z) = -C_a \left(1 + \frac{P_s}{P_b} \right) (A_1 e^{\lambda_a z} + A_2 e^{-\lambda_a z}) \quad (3.16)$$

dove

$$\lambda_a = \sqrt{C_a \left(\frac{1}{P_s} + \frac{1}{P_b} \right)} = \sqrt{\frac{C_a}{P_s} \left(1 + \frac{P_s}{P_b} \right)} \quad (3.17)$$

Le costanti A_i , con $i = 1, 2, 3, 4$, possono essere calcolate applicando le condizioni al contorno in tabella 3.2, ottenendo i valori di w_b , w_s e q .

OSSO	STELO PROSTETICO
$w_b(0) = 0$	$\frac{dw_s}{dz}(0) = 0$
$\frac{dw_b}{dz}(L) = 0$	$\frac{dw_s}{dz}(L) = \frac{N_L}{P_s}$

Tabella 3.2: Tabella delle condizioni al contorno per l'osso e lo stelo protesico nel caso di carico assiale.

Il carico assiale distribuito $q(z)$ è dato dalla risultante della tensione di taglio τ_{rz} . In generale:

$$q(r, z) = \int_0^{2\pi} \tau_{rz}(r, z) r d\varphi \quad (3.18)$$

Se si definisce $t_s(z) = \tau_{rz}(r_s, z)$ e $t_b(z) = \tau_{rz}(r_b, z)$ allora si ha che:

$$q_s(z) = t_s \gamma_s \quad \text{e} \quad q_b(z) = t_b \gamma_b \quad (3.19)$$

dove γ_s e γ_b (mm) sono la circonferenza esterna dello stem e quella interna dell'osso rispettivamente. Per la teoria della trave su suolo elastico $q_s = q_b = q$.

Comparando i risultati ottenuti tramite analisi FEM e quelli analitici derivanti dall'applicazione di questo modello, si può osservare una buona concordanza (figura 3.13).

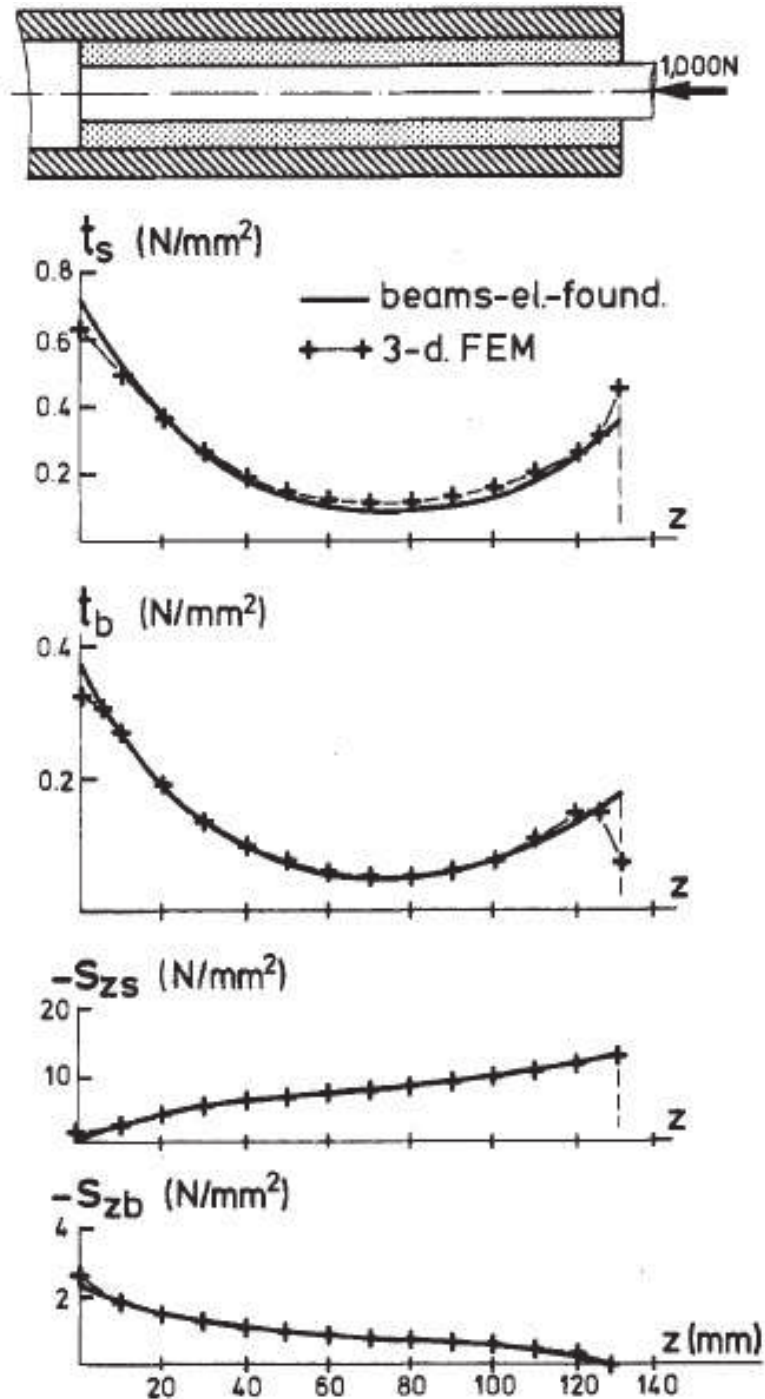


Figura 3.13: Confronto della tensione assiale per lo stem (s_{zs}), della tensione dell'osso (s_{zb}), tensione di taglio dell'interfaccia cemento-stelo protesico (t_s) e tensione di taglio dell'interfaccia cemento-osso (t_b) con carico assiale di $N_L = -1000N$, calcolate attraverso analisi FEM e modello di trave su suolo elastico.[21]

3.2 Tessuti molli

3.2.1 Generalità

I tessuti molli del corpo umano sono costituiti da un numero variabile di cellule immerse in una sostanza complessa chiamata matrice extracellulare; classici esempi sono tendini, legamenti, vasi sanguigni, cartilagine articolare e pelle.

Tra gli elementi che condizionano il comportamento meccanico di questi tessuti ci sono età e specie del soggetto considerato, caratteristiche chimico-fisiche, come temperatura, pH e pressione osmotica, e velocità di deformazione. Inoltre, i tessuti molli possono essere considerati come strutture composite fibrorinforzate; elementi fibrosi, quali collagene ed elastina, si trovano immersi in una matrice isotropica di base: questa caratteristica fa sì che le proprietà meccaniche dipendano anche dalla concentrazione e disposizione di questi elementi.

Il collagene è una proteina strutturale che svolge funzioni di supporto e collegamento. Essa è formata da catene polipeptidiche, dette catene α , intrecciate tra loro a formare una struttura compatta elicoidale. La struttura primaria delle singole catene è caratterizzata dalla frequente, ma non esclusiva, ripetizione di triplette di glicina, prolina e idrossiprolina. Ogni singolo filamento si organizza in una struttura terziaria elicoidale sinistrorsa; tre filamenti si dispongono, quindi, in una super elica destrorsa, che costituisce la struttura quaternaria del tropocollagene, l'unità base del collagene. A questo punto le molecole di tropocollagene si associano tra loro a formare file parallele sfalsate, che rappresentano le microfibrille submicroscopiche. La presenza di legami crociati covalenti tra molecole adiacenti massimizza la resistenza alla trazione delle fibre. Nel collagene le microfibrille si associano tra loro lungo una direzione preferenziale a formare fibrille microscopiche, che a loro volta si organizzano in fibre microscopiche.[9]

L'elastina è una proteina fibrosa che si trova, ad esempio, nel ligamentum nuchae, nelle pareti dell'aorta e nella pelle. Essa è caratterizzata dalla presenza di amminoacidi idrofobici come glicina, alanina e leucina, e da amminoacidi, come desmosina, iso-desmosina e lisino-norleucina, che sono particolarmente adatti alla reticolazione che è alla base delle caratteristiche elastiche di questa proteina. Lo scheletro di questa proteina, infatti, assume una conformazione spiraliforme ad avvolgimento disordinato (*random coil*). Questa particolare struttura permette alla proteina di avere comportamento elastico, ossia essa si estende quando sottoposta all'azione di una forza traente e ritorna alla conformazione di partenza una volta cessata la sollecitazione.[16] In natura, le fibre di elastina sono intrecciate alle fibre di collagene che, essendo dotate di elevata resistenza alla trazione, limitano l'entità della deformazione, impedendo la lacerazione dei tessuti.

La natura composita dei tessuti molli è alla base del comportamento anisotropo di queste strutture: la matrice di base è isotropica ma le componenti fibrose, assumendo una direzione preferenziale, sono responsabili della anisotropia dei tessuti.

La risposta dei tessuti molli alle sollecitazioni è caratterizzata da fenomeni di riarrangiamento strutturale, come il dispiegamento degli elementi fibrosi o il flusso di fasi liquide, che permettono di descrivere la deformazione di queste strutture in termini di variazione non lineare della rigidità.[4]

3.2.2 Descrizione di un modello per i tessuti molli

In questa sezione ci si propone di presentare un modello che descriva il comportamento non lineare e anisotropo dei tessuti molli, seguendo il lavoro proposto dal professor Gerhard A. Holzapfel. Per ogni posizione di riferimento \mathbf{X} di un tessuto si suppone l'esistenza di una funzione Ψ per l'energia libera di Helmholtz così definita:

$$\Psi = U(\mathbf{X}; J) + \bar{\Psi}(\mathbf{X}; \bar{\mathbf{C}}, \mathbf{A}_1, \mathbf{A}_2) \quad (3.20)$$

dove U è il contributo puramente volumetrico (dilatale), mentre $\bar{\Psi}$ è il contributo puramente isocoro (a volume costante); $\bar{\mathbf{C}} = \bar{\mathbf{F}}^T \bar{\mathbf{F}}$ è il tensore destro di Cauchy-Green, con $\bar{\mathbf{F}} = J^{-\frac{1}{3}} \mathbf{F}$ componente unimodulare del gradiente di deformazione \mathbf{F} e $J = \det \mathbf{F} > 0$ rappresenta il rapporto volumetrico locale. Inoltre, \mathbf{A}_1 e \mathbf{A}_2 sono due tensori atti a descrivere il comportamento anisotropo dei tessuti molli; essi sono definiti come i prodotti tensoriali $\mathbf{a}_{0,i} \otimes \mathbf{a}_{0,i}$, dove $\mathbf{a}_{0,i}$, con $i = 1, 2$, sono due vettori unitari associati all'orientamento delle famiglie di collagene nella configurazione di riferimento non deformata del tessuto.

In generale l'attenzione viene focalizzata sulla componente isocora $\bar{\Psi}$; questo perché la maggior parte dei tessuti molli viene considerata incomprimibile. Ricordando, come si è detto, che questo tipo di tessuti si compone di una parte isotropa e una anisotropa, risulta utile considerare la funzione dell'energia $\bar{\Psi}$ così suddivisa:

$$\bar{\Psi} = \bar{\Psi}_{iso}(X; \bar{I}_1) + \bar{\Psi}_{aniso}(X; \bar{I}_4, \bar{I}_6) \quad (3.21)$$

dove l'invariante \bar{I}_1 serve a descrivere l'isotropia, mentre \bar{I}_4 e \bar{I}_6 sono invarianti che descrivono l'anisotropia.

\bar{I}_1 , che rappresenta il primo invariante del tensore $\bar{\mathbf{C}}$, è definito come $\bar{I}_1 = \bar{\mathbf{C}} \mathbf{I}$, con \mathbf{I} tensore unitario del primo ordine; per \bar{I}_4 e \bar{I}_6 , che sono i quadrati dell'allungamento delle direzioni $\mathbf{a}_{0,1}$ e $\mathbf{a}_{0,2}$ rispettivamente, si usano, invece, le definizioni:

$$\bar{I}_4(\bar{\mathbf{C}}, \mathbf{a}_{0,1}) = \bar{\mathbf{C}} \mathbf{A}_1 \quad \bar{I}_6(\bar{\mathbf{C}}, \mathbf{a}_{0,2}) = \bar{\mathbf{C}} \mathbf{A}_2 \quad (3.22)$$

In presenza di basse sollecitazioni le fibre di collagene non sembrano accumulare energia di deformazione e pertanto non risultano attive; si associa, dunque, $\bar{\Psi}_{iso}$ alla risposta meccanica della sola matrice non-collagenosa. Tenendo presente il modello isotropico neo-hookeano, si definisce $\bar{\Psi}_{iso}$ come:

$$\bar{\Psi}_{iso} = \frac{c}{2} (\bar{I}_1 - 3) \quad (3.23)$$

dove $c > 0$ è parametro di sollecitazione del materiale.

Quando il tessuto è sottoposto a elevate sollecitazioni, le fibre di collagene si dispiegano, contribuendo in maniera determinante alla resistenza del materiale alla trazione. La componente anisotropa $\bar{\Psi}_{aniso}$ può essere descritta dalla funzione:

$$\bar{\Psi}_{aniso} = \frac{k_1}{2k_2} \left\{ \exp \left[k_2 (\bar{I}_1 - 1)^2 \right] - 1 \right\} + \frac{k_3}{2k_4} \left\{ \exp \left[k_4 (\bar{I}_6 - 1)^2 \right] - 1 \right\} \quad (3.24)$$

con $k_1 > 0$, $k_3 > 0$ parametri di sollecitazione del materiale e $k_2 > 0$, $k_4 > 0$ parametri adimensionali. La struttura ondulata delle fibre di collagene porta a supporre che esse non siano in grado di sopportare carichi di compressione: le fibre, infatti, cederebbero anche con una piccola sollecitazione. Si può concludere dunque che le fibre di collagene contribuiscono all'energia di deformazione solo in estensione e non in compressione. Per questo motivo il contributo anisotropo si ha solo quando $\bar{I}_4 > 1$ e $\bar{I}_6 > 1$; quando $\bar{I}_4 \leq 1$ e $\bar{I}_6 \leq 1$ allora il tessuto si comporta come un elastico, quindi in maniera isotropa.[19]

A partire dalla funzione 3.20 è possibile derivare il tensore di sollecitazione di Cauchy σ nella forma:

$$\sigma = \sigma_{vol} + \bar{\sigma} \quad \text{con} \quad \sigma_{vol} = p\mathbf{I} \quad \bar{\sigma} = 2J^{-1}dev \left(\bar{\mathbf{F}} \frac{\partial \bar{\Psi}}{\partial \bar{\mathbf{C}}} \bar{\mathbf{F}}^T \right) \quad (3.25)$$

dove si considera un contributo volumetrico σ_{vol} e uno isocoro $\bar{\sigma}$. In questa relazione $p = \frac{dU}{dJ}$ rappresenta la pressione idrostatica; $dev()$ è definito come $dev() = () - 1/3[()]I$, in modo tale che $dev()I = 0$.

Un'espressione costitutiva esplicita per il comportamento isocoro di tessuti connettivi, espressa secondo la descrizione euleriana, si può ottenere considerando la suddivisione additiva 3.21 e le particolarizzazioni 3.23 e 3.24:

$$\bar{\sigma} = cdev\bar{\mathbf{b}} + \sum_{i=4,6} 2\bar{\Psi}_i dev(\mathbf{a}_i \otimes \mathbf{a}_i) \quad (3.26)$$

dove $\bar{\mathbf{b}} = \bar{\mathbf{F}}\bar{\mathbf{F}}^T$ è il tensore destro di Cauchy-Green; inoltre le funzioni:

$$\bar{\Psi}_4 = \frac{\partial \bar{\Psi}_{aniso}}{\partial \bar{I}_4} = k_1 (\bar{I}_4 - 1) \left\{ \exp \left[k_2 (\bar{I}_4 - 1)^2 \right] - 1 \right\} \quad (3.27)$$

$$\bar{\Psi}_6 = \frac{\partial \bar{\Psi}_{aniso}}{\partial \bar{I}_6} = k_3 (\bar{I}_6 - 1) \left\{ \exp \left[k_4 (\bar{I}_6 - 1)^2 \right] - 1 \right\} \quad (3.28)$$

sono funzioni scalari. $\mathbf{a}_i = \bar{\mathbf{F}}\mathbf{a}_{0,i}$, con $i = 1,2$, sono le forme euleriane dei corrispondenti vettori unitari $a_{0,i}$.

L'espressione 3.26 richiede di definire cinque parametri c, k_1, k_2, k_3, k_4 la cui interpretazione può essere fatta sulla struttura istologica, ad esempio matrice di base e fibre di collagene.

3.2.3 Applicazione del modello per tessuti molli al caso delle arterie

Utilizzando il quadro costitutivo per tessuti molli elaborato da Gerhard A. Holzapfel e descritto nella precedente sezione, si provvede ora a esporre un modello che rappresenti il comportamento

meccanico di arterie sane e giovani.

Le arterie sono vasi sanguigni e sono fundamentalmente di due tipi: elastiche e muscolari. Aorta, carotide e arteria iliaca appartengono alla prima categoria, costituita da arterie di diametri considerevoli, in genere localizzate nei pressi del cuore, che mostrano comportamento elastico; arteria femorale, arteria celiaca e arterie cerebrali sono invece arterie muscolari, presenti nella periferia dell'organismo, che sono caratterizzate da diametro minore e mostrano comportamento viscoelastico.[14]

Le pareti arteriose si compongono di tre strati, detti tonache, che sono intima, media e avventizia. In generale sono interessate del comportamento meccanico delle arterie sane solamente tonaca media e avventizia, che sono quella mediana e quella più esterna rispettivamente. Esse, infatti, supportando la maggior parte delle sollecitazioni, sono responsabili della resistenza delle arterie. La tonaca intima mostra scarse caratteristiche meccaniche nelle arterie di individui sani, mentre acquista importanza rilevante nelle arterie più anziane, perdendo elasticità e diventando più spessa (arteriosclerosi); inoltre, cambiamenti della tonaca intima, dovuti a patologie come l'aterosclerosi, determinano alterazioni significative delle proprietà meccaniche.

Quando l'arteria è sottoposta a pressione fisiologica, quindi a una sollecitazione poco considerevole, le proprietà delle pareti arteriose dipendono dalla sola tonaca media. Essa si organizza in una rete complessa formata da fibre di elastina e collagene, matrice di proteoglicani e cellule muscolari lisce; la presenza di quest'ultimo tipo di cellule è responsabile del caratteristico comportamento viscoelastico. Quando la sollecitazione aumenta la tonaca avventizia, formata da un complesso di collagene ed elastina, si trasforma in un tubo rigido, impedendo il sovraccarico e la rottura dell'arteria.[17] Test sperimentali mostrano che tonaca media e tonaca avventizia hanno comportamenti elastici diversi; la tonaca media risulta essere più rigida di quella avventizia: in assenza di carichi, il valore medio del modulo di Young per la tonaca media risulta essere un ordine di grandezza superiore a quello della tonaca avventizia.[18]

Nel modello che si andrà a descrivere verranno considerate solo la tonaca media e quella avventizia, dal momento che, come si è detto in precedenza, nelle arterie sane la tonaca intima non mostra comportamento meccanico rilevante. Si va a considerare ciascuno strato come un materiale composito formato da due famiglie di fibre di collagene immerse con continuità in una matrice non collagenosa; le fibre si organizzano in maniera simmetrica rispetto l'asse di un cilindro: ogni tonaca, dunque, viene considerata come cilindricamente ortotropica e si comporta come un così detto laminato bilanciato angolo-strati.[16]

A partire dalle equazioni 3.23 e 3.24 è possibile ottenere due espressioni per l'energia di deformazione di tonaca media e tonaca avventizia, rispettivamente:

$$\bar{\Psi}_M = \frac{c_M}{2} (\bar{I}_1 - 1) + \frac{k_{1M}}{2k_{2M}} \sum_{i=4,6} \left\{ \exp \left[k_{2M} (\bar{I}_{iM} - 1)^2 \right] - 1 \right\} \quad (3.29)$$

$$\bar{\Psi}_A = \frac{c_A}{2} (\bar{I}_1 - 1) + \frac{k_{1A}}{2k_{2A}} \sum_{i=4,6} \left\{ \exp \left[k_{2A} (\bar{I}_{iA} - 1)^2 \right] - 1 \right\} \quad (3.30)$$

dove si è utilizzata la medesima espressione per l'energia di deformazione, facendo, però, ricorso

a parametri materiali differenti: c_M, k_{1M}, k_{2M} per la tonaca media e c_A, k_{1A}, k_{2A} per la tonaca avventizia. Le costanti c_M e c_A sono associate alla matrice non collagenosa, che è responsabile della risposta isotropa dei tessuti; le costanti k_{1M}, k_{2M} e k_{1A}, k_{2A} sono associate al contributo anisotropo del collagene.

Gli invarianti sono definiti come $\bar{I}_{4j} = \mathbf{A}_{1j} \bar{\mathbf{C}}$ e $\bar{I}_{6j} = \mathbf{A}_{2j} \bar{\mathbf{C}}$, con $j = M, A$. I tensori strutturali, che caratterizzano le tonache, sono dati da:

$$\mathbf{A}_{1j} = \mathbf{a}_{0,1,j} \otimes \mathbf{a}_{0,1,j} \quad \mathbf{A}_{2j} = \mathbf{a}_{0,2,j} \otimes \mathbf{a}_{0,2,j} \quad \text{con } j = M, A \quad (3.31)$$

dove i vettori direzionali $\mathbf{a}_{0,1,j}$ e $\mathbf{a}_{0,2,j}$ hanno forma in coordinate cilindriche:

$$[\mathbf{a}_{0,1,j}] = \begin{bmatrix} 0 \\ \cos \beta_j \\ \sin \beta_j \end{bmatrix} \quad [\mathbf{a}_{0,2,j}] = \begin{bmatrix} 0 \\ \cos \beta_j \\ -\sin \beta_j \end{bmatrix} \quad (3.32)$$

Gli angoli β_j , $j = M, A$, sono quelli che si formano tra le fibre di collagene e la direzione circonferenziale di tonaca media e avventizia.

Tensioni residue In generale le arterie vengono considerate come dei tubi cilindrici con un determinato spessore. Quando viene applicata un'incisione longitudinale, si osserva che le pareti arteriose tendono ad aprirsi: l'improvviso rilascio della tensione residua fa sì che si abbia il passaggio da una sezione circolare (configurazione *load-free*) ad un settore (configurazione *stress-free*), caratterizzato da un determinato angolo di apertura. Pertanto, anche in assenza di sollecitazioni le arterie non si trovano in una configurazione *stress-free* (o *strain-free*).[6]

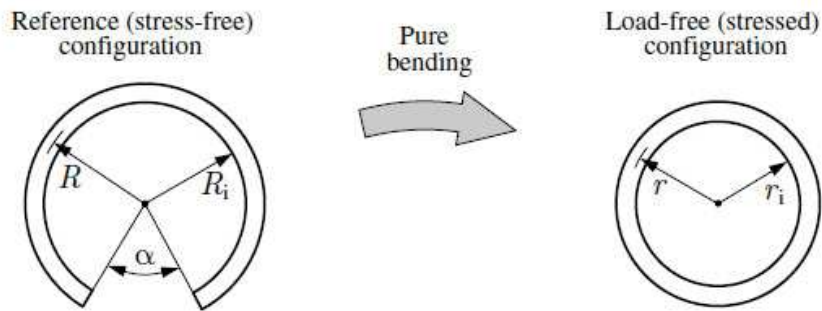


Figura 3.14: Sezione trasversale di un'arteria in configurazione stress-free e load-free.[16]

Risulta, dunque, di fondamentale importanza considerare le tensioni residue caratteristiche di questi tessuti, dal momento che esse influenzano la globale risposta pressione/raggio delle pareti arteriose, così come la distribuzione stress-deformazione. Ad esempio, si può pensare di misurare l'energia di deformazione a partire dalla configurazione *load-free*, includendo, poi, le tensioni residue; in alternativa si considera la funzione per l'energia, relativa alla configurazione *stress-free*, e si determinano le deformazioni necessarie a ottenere la configurazione *load-free*. [16]

Tenendo presente la condizione di non comprimibilità, il raggio r dell'arteria nella configurazione *load-free* può essere ottenuto a partire dal raggio R della corrispondente configurazione *stress-free* secondo la relazione:

$$r = \sqrt{\frac{R^2 - R_i^2}{k\lambda_z} + r_i^2} \quad \text{dove} \quad k = \frac{2\pi}{2\pi - \alpha} \quad (3.33)$$

dove r_i e R_i sono i raggi interni associati alle due configurazioni. L'allungamento assiale è indicato come λ_z e il parametro k è una misura convenzionale dell'angolo di apertura nella configurazione *stress-free*.

Determinazione dei parametri materiali Dopo fissaggio e colorazione di un campione di tessuto è possibile ricavare l'orientamento delle fibre di collagene a partire dall'elaborazione delle immagini istologiche. L'angolo β , e quindi i vettori unitari $\mathbf{a}_{0,1}$ e $\mathbf{a}_{0,2}$, sono individuati dal valore medio della corrispondente distribuzione statistica.

Utilizzando algoritmi di ottimizzazione, come quello di Levenberg-Marquardt, è possibile applicare le equazioni ai dati sperimentali, ricavando, in questo modo, i valori dei parametri materiali associati al modello.[18]

Considerando, come esempio, l'arteria carotidea di un coniglio si ottengono i parametri geometrici e materiali presenti in figura 3.15:

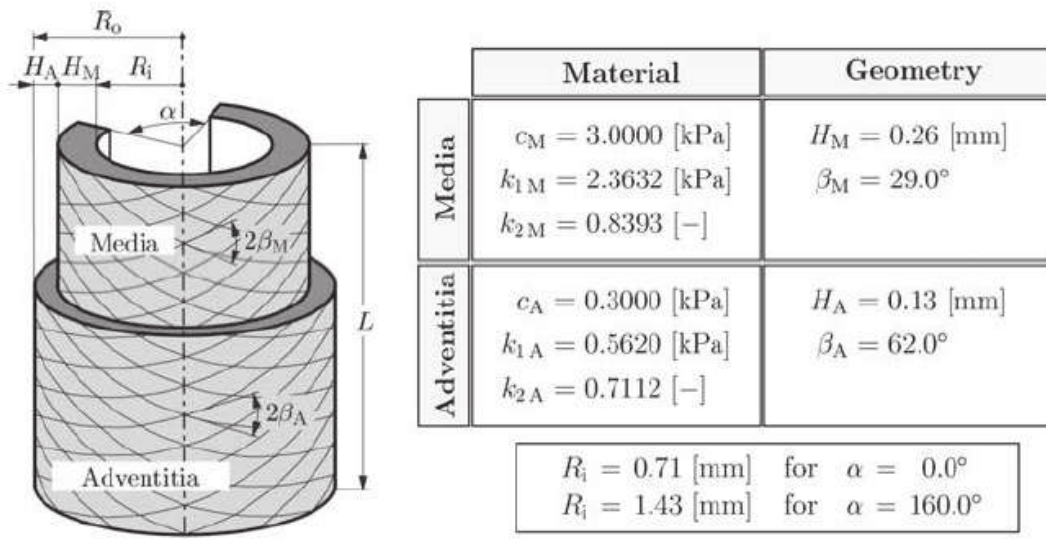


Figura 3.15: Parametri geometrici e materiali per un'arteria carotidea di coniglio.[18]

Come usare il modello Le funzioni per l'energia di deformazioni sono state definite in modo da essere adatte all'impiego di software a elementi finiti, che operino in campo non lineare. In alternativa, si possono usare dei pacchetti software matematici disponibili in commercio, come *Mathematica* o *Maple*. [16]

3.3 La testa del nervo ottico come struttura biomeccanica

3.3.1 Anatomia dell'apparato visivo

L'apparato visivo è l'insieme di organi deputati alla percezione visiva, processo che inizia con la trasmissione della luce riflessa dagli oggetti all'interno dell'occhio.

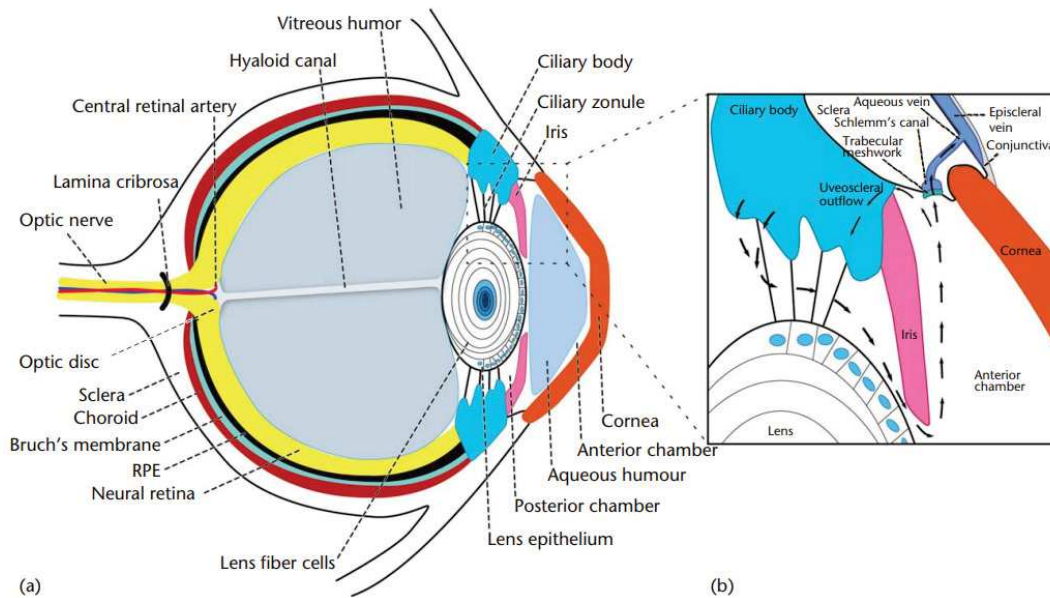


Figura 3.16: Anatomia dell'occhio: a) strutture base dell'occhio di esseri vertebrati; b) ingrandimento della porzione anteriore dell'occhio che rappresenta le strutture coinvolte nella circolazione dell'umor acqueo.[32]

L'apparato visivo si compone di: *bulbo oculare*, *organi accessori*, suddivisi in apparato protettore, con funzione intuitivamente protettiva, e apparato motore, che muove il bulbo oculare, e *vie ottiche*, ovvero le vie nervose che trasmettono gli impulsi nervosi. Il bulbo oculare è contenuto all'interno dell'*orbita*, una cavità a forma di piramide quadrangolare tronca; quest'ultima racchiude anche il *nervo ottico*, i vasi arteriosi e venosi, gli annessi oculari (ghiandole e vie lacrimali, muscoli oculari, ciglia, palpebre) e il tessuto adiposo, che funge da cuscinetto atto ad ammortizzare la struttura.

L'attenzione verrà focalizzata ora sul bulbo oculare. Il nostro occhio rappresenta una struttura sferoidale, ma non una sfera; esso presenta un polo anteriore, che corrisponde al centro della cornea, un polo posteriore, che corrisponde al centro della sclera, e un punto nodale, posto subito dopo il cristallino. Tre sono le tonache che compongono la parete dell'occhio: *tonaca fibrosa*, lo strato più esterno e più rigido, che costituisce l'involucro protettivo dell'occhio e quello che dona resistenza al bulbo; *tonaca vascolare*, lo strato intermedio; *tonaca nervosa*, lo strato più interno. Ai fini di questa trattazione, si metterà, ora, in evidenza la struttura della tonaca fibrosa, con particolare attenzione alla sclera.

La tonaca fibrosa si compone di *cornea*, *sclera* e *limbus*.

La *cornea* è una struttura trasparente, costituita da collagene, che occupa la porzione anteriore della tonaca fibrosa. Presenta una struttura microscopica che comprende: *epitelio*, con

funzione protettiva; *membrana di Bowman*, membrana di collagene che conferisce resistenza alla struttura; *stroma*, costituito da fibre di collagene disposte in strati paralleli; *membrana di Descemet*, membrana elastica di collagene; *endotelio*, che ha lo scopo di mantenere l'idratazione corneale, trovandosi a contatto con l'umor acqueo. Le funzioni principali della cornea sono protezione e rifrazione.

Posteriormente alla cornea è ubicata la *sclera*. Essa si presenta opaca alla vista e, come la cornea, è costituita da fibre di collagene, in questo caso, disposte in maniera disordinata. La funzione principale della sclera è quella da fornire sostegno e protezione; inoltre, funge da struttura resistente all'estensione, sostenendo le forze generate dalla IOP, pressione intraoculare. Nella sclera sono presenti due principali aperture: il forame anteriore e quello posteriore, anche detto canale sclerale. Quest'ultimo risulta molto importante dal punto di vista clinico dal momento che il terzo interno della sclera forma una struttura specializzata, chiamata *lamina cribrosa*, attraverso la quale escono le fibre provenienti dalla retina che vanno a costituire il nervo ottico. Per proteggere gli assoni delle cellule gangliari retiniche, i quali passano dall'ambiente ad alta pressione dell'occhio a quello a bassa pressione nello spazio cerebrospinale retrobulbare, la lamina cribrosa si è sviluppata in una struttura complessa composta da una rete 3D di fasci flessibili di tessuto connettivo; in questo modo essa provvede al sostegno strutturale e funzionale degli assoni in questa regione anatomica. Le arterie ciliari posteriori corte, che forniscono nutrimento alla testa del nervo ottico, penetrano nella sclera peripapillare ad alimentare i capillari contenuti all'interno dei fasci laminari. Il sistema vascolare intra-sclerale e intralaminare è unico nel suo genere dal momento che è racchiuso all'intero di tessuto connettivo di supporto, all'interno della parete sclerale adiacente alla lamina cribrosa o all'interno del fascio laminare stesso. Lo strato superficiale della sclera prende il nome di *episclera*; al di sotto si trova, poi, la sclera propriamente detta, che rappresenta il 95% dello spessore della sclera; infine, lo strato più interno prende il nome di *lamina fusca* e rappresenta una superficie molto sottile di colore marrone non vascolarizzata. Nel complesso la sclera è costituita per il 65% di acqua, stabilizzata in una rete disordinata composta da proteine extracellulari solubili e insolubili, insieme ad alcuni fibroblasti. Come si è detto la sclera è costituita per la maggior parte dalla sclera propriamente detta. Dal punto di vista strutturale e della composizione, essa è simile allo stroma corneale: il collagene è il principale costituente insolubile, mentre l'elastina è il componente minore. A differenza della cornea, le fibre di collagene, come si è detto, risultano arrangiate in fasci di dimensioni diverse, altamente intrecciati e diretti in maniera irregolare e non uniforme. Nonostante risulti continuamente sottoposta alla pressione intraoculare, la sclera dimostra una limitata capacità di espansione; questa caratteristica la rende un sistema viscoelastico molto stabile per il globo oculare. Questa proprietà risulta influenzata, almeno in parte, dalla capacità dei glicosaminoglicani (GAGs), che compongono questa struttura, di legare l'acqua: maggiore è la capacità dei GAGs di trattenere l'acqua, maggiore l'espansibilità della sclera. L'espansibilità sclerale mostra una spiccata dipendenza dall'età: tessuti altamente idratati risultano essere molto estensibili, viceversa i tessuti adulti diventano più rigidi dal momento che la loro capacità di trattenere l'acqua diminuisce.[8] Come accade per la maggior

parte dei sistemi viscoelastici, l'abilità di espansione della sclera è proporzionalmente maggiore in corrispondenza di limitati cambiamenti di pressione. Iniziali aumenti di IOP determinano una prima estensione della sclera. Cambiamenti su piccola scala del volume intraoculare in corrispondenza di basse pressioni determinano piccoli aumenti di IOP. A mano a mano che aumenta la pressione, la resistenza ad ulteriori distensioni cresce; pertanto, piccoli cambiamenti di volume intraoculare ad alte pressioni determinano significativi aumenti di IOP.[7]

3.3.2 Il glaucoma

Il glaucoma è una *neuropatia ottica progressiva*. Esistono più tipi di glaucoma, ciascuno dei quali è accumulato agli altri dai seguenti segni clinici: è possibile osservare tipici cambiamenti morfologici delle fibre nervose della testa del nervo ottico, caratterizzati dalla progressiva escavazione del tessuto prelaminare al di sotto dell'anello sclerotico anteriore;[3] a fianco del danno anatomico della testa del nervo ottico, si riscontra una concomitata perdita del campo visivo, che inizia come salto nasale, progredisce come scotoma acuto e termina in una perdita completa dell'emicampo. Entrambi questi aspetti, anatomico e funzionale, sono legati alla morte delle cellule gangliari retiniche.

Evidenze sperimentali mostrano che il danno degli assoni si manifesta a livello della lamina cribrosa. La distribuzione di tensione e deformazione, legata alla pressione intraoculare, determina dei cambiamenti nei tessuti che includono alterazioni, oltre che del tessuto connettivo di supporto della lamina cribrosa e della sclera peripapillare, anche delle componenti cellulari di questi tessuti, come astrociti, cellule gliali, cellule endoteliali e periciti, assieme alle loro membrane basali, e degli assoni delle cellule gangliari retiniche della testa del nervo ottico. Un'esposizione acuta e cronica a livelli patologici comporta il danno tipico del glaucoma. Gli effetti biomeccanici della IOP sui tessuti della testa del nervo ottico ricoprono, perciò, un ruolo fondamentale nello sviluppo e avanzamento della malattia.[12]

Osservando l'anatomia della lamina cribrosa e della sclera peripapillare, è possibile affermare che il meccanismo meccanico e quello vascolare della lesione glaucomatosa sono intrecciati: prima ancora del danno strutturale, una tensione, legata esclusivamente alla pressione intraoculare, è in grado di deformare le strutture di tessuto connettivo che contengono i capillari, modificando l'apporto di sangue agli assoni della porzione laminare; inoltre, il rimodellamento della matrice extracellulare dei fasci laminari può limitare la diffusione delle sostanze nutritive degli assoni delle cellule gangliari retiniche della testa del nervo ottico.[11]

Al fine di includere questi aspetti in un quadro di lavoro globale, si è ipotizzato di considerare la testa del nervo ottico come una struttura biomeccanica. In questo modo, si assume che le tensioni e le deformazioni, legate alla pressione intraoculare, svolgano un ruolo centrale nella fisiologia e fisiopatologia di ciascuno dei tre tipi di tessuto della testa del nervo ottico - tessuto connettivo, il tessuto degli assoni delle cellule gangliari retiniche e tessuto cellulare - così come il flusso volumetrico del sangue che li irradia.[10]

3.3.3 Biomeccanica della testa del nervo ottico

Si ipotizza che i tessuti della testa del nervo ottico siano esposti, in corrispondenza di livelli normali di IOP, a tensioni e deformazioni considerevoli, che aumentano all'aumentare della pressione intraoculare.

È importante sottolineare che le tensioni e le deformazioni, ad un determinato valore di IOP, possono essere fisiologiche oppure patologiche a seconda della risposta dei tessuti interessati. Tensioni e deformazioni fisiologiche determinano un ampio spettro di cambiamenti che sono tipici del normale invecchiamento. Se, invece, si è di fronte a tensioni e deformazioni patologiche si possono osservare alterazioni delle cellule e della microarchitettura dei tessuti che possono essere ricondotte ai due principali segni clinici della presenza di danno glaucomatoso: lesione meccanica del tessuto connettivo di supporto e progressivo deterioramento degli assoni delle cellule gangliari retiniche.[3] Bisogna anche prestare attenzione al fatto che il progredire della neuropatia glaucomatosa è influenzato dall'età dei tessuti in cui si sviluppa; pertanto, nonostante tensione e deformazione legate alla IOP siano centrali in questo processo, è l'insieme del danno risultante ai tessuti, della lesione degli assoni e dell'età dei tessuti che determina il modo in cui una specifica testa del nervo ottico risulta glaucomatosa.

Parlare di testa del nervo ottico come di una struttura biomeccanica significa assumere che il comportamento meccanico della struttura può essere descritto a partire dalla geometria, dalle proprietà materiali, dalle condizioni al contorno e dal carico agente.

I tessuti connettivi della sclera peripapillare, la lamina cribrosa e la parete del canale sclerale supportano le forze esercitate dalla IOP e possono essere considerati, quindi, i tessuti di supporto della testa del nervo ottico. La matrice extracellulare della sclera e della lamina cribrosa è resistente a sollecitazioni di trazione, compressione e taglio. All'interno dei fasci laminari, fibrille di collagene di tipo I e III ed elastina sono orientati in direzione longitudinale all'interno di una matrice densa di proteoglicani.[3] Test meccanici sui tessuti molli hanno permesso di dimostrare che il collagene e l'elastina sono proteine resistenti ad una sollecitazione di trazione (riferimento al paragrafo 3.2.1), mentre la matrice di proteoglicani resiste ad una sollecitazione di compressione. Si ipotizza che la resistenza alle sollecitazioni e la rigidità di questi tessuti siano dovute ai legami reticolati (*cross-linked*) del collagene, così come alle interazioni tra il collagene e i glicosamminoglicani (GAGs) della matrice extracellulare; l'elasticità, invece, definita come la capacità di ritornare alla configurazione iniziale una volta cessata la sollecitazione, è data dal collagene e dall'elastina. Di conseguenza, a determinare le proprietà materiali dei tessuti e, quindi, il comportamento meccanico degli stessi, è la composizione della matrice extracellulare, in particolare la quantità e il tipo di fibre di collagene, elastina e GAGs.

La deformazione a seguito dell'azione della IOP può avere risultati diversi sui tre principali tipi di tessuto della testa del nervo ottico a seconda dello stato dei tessuti connettivi di supporto:[3]

- *Tessuti di supporto non danneggiati.* In questo caso essi operano all'interno dei limiti di elasticità. Le trabecole individuali di tessuto connettivo possono subire, in un secondo momento, delle deformazioni, a seconda del livello di IOP e delle proprietà dei tessuti.

Nel momento in cui la sollecitazione termina, però, termina anche la deformazione; questo implica che la matrice extracellulare non ha subito danni. È importante sottolineare che, nonostante i tessuti della testa del nervo ottico si presentino come inalterati, può comunque verificarsi un danno agli assoni, e al tessuto cellulare, riconducibile alla IOP; detto in altre parole, una deformazione da IOP è in grado di generare un danno al tessuto assonale e cellulare anche a livelli per cui i tessuti connettivi di supporto rimangono integri.

- *Tessuti di supporto danneggiati.* Quando i tessuti vengono sollecitati oltre i limiti di elasticità, agli effetti della deformazione da IOP si aggiungono le risposte patologiche dei tessuti connettivi, come rottura della membrana basale e attivazione delle cellule gliali e degli astrociti. Si ipotizza che la rottura delle fibre di collagene sia il primo stadio dei danni ai tessuti connettivi nel glaucoma, precedendo l'insulto all'elastina, la distruzione della lamina e il rimodellamento della membrana extracellulare.

Al centro della fisiopatologia dei tessuti della testa del nervo ottico soggetta a glaucoma vi è uno schema prevedibile di danno fisico, dovuto al fallimento meccanico della struttura d'interesse. Uno dei principi fondamentali dell'ingegneria strutturale suggerisce che la distribuzione delle tensioni all'interno di una struttura di supporto può essere prevista e che la struttura stessa si deforma e fallisce, in accordo con le proprietà dei materiali costituenti, in maniera prevedibile a seconda della distribuzione delle deformazioni.[2]

La testa del nervo ottico rappresenta un sito di interesse nello studio della patologia del glaucoma dal momento che è lì, e in particolare in corrispondenza della lamina cribrosa, che si verifica il danno agli assoni delle cellule gangliari retinali. Inoltre, essa rappresenta un punto di discontinuità, *weak point*, all'interno del guscio corneale-sclerale; nei sistemi meccanici, una discontinuità di questo tipo può portare ad un aumento delle tensioni e delle deformazioni.[25] La caratterizzazione meccanica della lamina cribrosa risulta essere molto complicata dal momento che, trattandosi di una struttura piccola, fragile e relativamente inaccessibile, non è possibile effettuare delle misurazioni dirette. Una porzione significativa delle informazioni che si hanno sul comportamento biomeccanico della lamina cribrosa in risposta alla IOP è, in realtà, un'informazione sulla superficie della testa del nervo ottico. Ad oggi, molte sono le tecniche utilizzate per la misurazione della deformazione della lamina cribrosa. A questo proposito la modellizzazione computerizzata rappresenta il principale approccio per lo studio della lamina cribrosa e, in generale, della testa del nervo ottico.

Anche in questo caso si possono seguire due approcci, analitico e matematico; quest'ultimo può comprendere modelli generici o occhio-specifici.[25]

3.3.3.1 Modelli Analitici

I modelli analitici sono quei modelli la cui soluzione si presenta in forma chiusa, ad esempio una soluzione in cui le tensioni e le deformazioni possono essere espresse in funzione di espressioni matematiche note.

Come primo passo si consideri l'occhio come una sfera ideale. All'interno delle pareti di un guscio sferico soggetto a pressione, le due sollecitazioni principali risiedono nel piano della parete; la terza, invece, è orientata in direzione radiale e ha grandezza minima, come si osserva in figura 3.17.

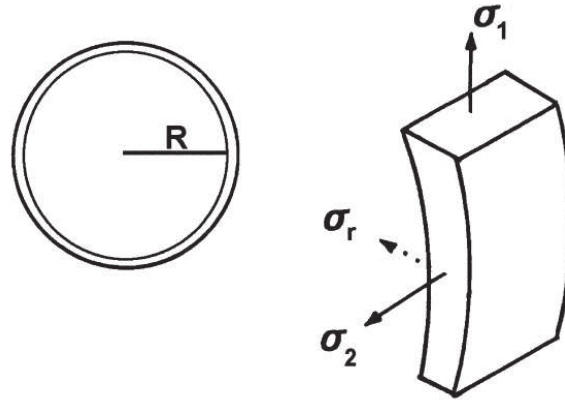


Figura 3.17: Rappresentazione delle principali sollecitazioni agenti su un guscio sferico sottile (spessore ≤ 0.1 del raggio). Le sollecitazioni principali, σ_1 e σ_2 , sono tra loro uguali e perpendicolari e risiedono nel piano del guscio. La terza sollecitazione, σ_r , ha grandezza minima ed è diretta in direzione radiale.[2]

A questo punto, applicando la Legge di Laplace, si mette in relazione la tensione (σ) agente sulle pareti di una struttura a guscio sferico alla pressione (P), al raggio interno (R) e allo spessore (t) del guscio in questo modo:

$$\sigma = \frac{PR}{2t} \quad (3.34)$$

Bisogna, però, considerare il fatto che la geometria delle strutture di interesse risulta più complessa del semplice guscio sferico e il modello proposto non è più applicabile.

In generale, i modelli analitici possono considerare solo geometrie, proprietà meccaniche e condizioni di carico semplificate

3.3.3.2 Modelli Matematici

Il metodo matematico più usato è quello degli elementi finiti, che permette di considerare condizioni più realistiche dei modelli analitici. Una descrizione più approfondita del funzionamento del metodo degli elementi finiti è stata proposta al paragrafo 2.2. Questo tipo di metodi permettono di calcolare le deformazioni di ogni parte di un oggetto quando siano noti il carico meccanico, le proprietà del materiale e la geometria dell'oggetto in analisi. Come si è detto in precedenza, i metodi matematici possono essere generici oppure occhio-specifici.

Modelli matematici generici Si tratta di modelli sviluppati a partire da informazioni generali, basate su una popolazione di campioni. Il vantaggio di questi modelli è la possibilità di parametrizzazione, ovvero sono modelli sviluppati in modo tale che la geometria, le proprietà meccaniche e il carico possano essere variati specificando alcuni valori, detti parametri di alto

livello.[25] In questo modo è possibile ottenere modelli che differiscono l'uno dall'altro solo per un parametro di interesse. Ad esempio si può produrre una sequenza di modelli che sono identici fatta eccezione per la grandezza del globo oculare. Questo permette di isolare e studiare gli effetti del parametro di interesse.

Di seguito si proporranno due modelli matematici generici per lo studio della meccanica della testa del nervo ottico, con particolare attenzione alla risposta della lamina cribrosa.

Il primo modello è nato dalla collaborazione di Anthony J. Bellezza, Richard T. Hart e Claude F. Burgoyne.

Per questa analisi, attraverso software di elaborazione agli elementi finiti, sono stati sviluppati tredici modelli rappresentanti il bulbo oculare come guscio. In figura 3.18 si ha una rappresentazione di questo modello: il guscio sclerale è stato modellizzato utilizzando due strati di elementi finiti, uno interno e uno esterno, mentre i tessuti interni del canale sclerale, formati da un unico strato di elementi, sono stati posizionati adiacentemente allo strato esterno del guscio sclerale. La lamina cribrosa è, infine, rappresentata da elementi che abbracciano la faccia posteriore del canale sclerale, simulando in questo modo la griglia di tessuto connettivo che la contraddistingue.

Dal momento che una soluzione agli elementi finiti costituisce una semplificazione, è importante chiedersi quanto accuratamente il modello rappresenti la realtà. L'accuratezza aumenta all'aumentare del numero di elementi utilizzati. Al fine di determinare il numero necessario di elementi affinché la soluzione possa essere considerata soddisfacente, si è studiato, per ciascun modello, il movimento della medesima porzione di struttura per diverse mesh di elementi finiti. In questo modo è stato provato che una mesh di 900 elementi permette di ottenere una soluzione sufficientemente accurata.[2]

A questo punto, gli elementi finiti sono stati suddivisi in due categorie: elementi assonali, ovvero gli elementi del canale sclerale che non forniscono supporto al carico agente, ed elementi connettivi, ovvero gli elementi della sclera, della lamina cribrosa e della parete del canale sclerale che, invece, fungono da tessuti di supporto; a seconda del tipo di tessuto, a ciascun elemento è stata assegnata una singola proprietà materiale: per la sclera si è scelto un coefficiente di elasticità di 5500 kPa, mentre per la componente assonale si è scelto un valore di 55 kPa, due ordini di grandezza inferiore rispetto a quello sclerale ad indicare che gli assoni difficilmente sono in grado di supportare un carico.

Affinchè sia possibile evitare un moto rigido del modello, i punti nodali in corrispondenza della base del modello, ovvero i punti che rappresentano l'equatore trasversale o anterior-posteriore dell'occhio, sono stati vincolati al solo movimento radiale; gli altri nodi sono stati lasciati liberi di muoversi in ogni direzione.

All'interno di ciascun elemento, il software di analisi FEM ha caratterizzato le sollecitazioni per ventisette punti di integrazione distinti. Per ciascun punto di integrazione, è stato definito il valore della tensione come il risultato della somma vettoriale delle tre principali sollecitazioni agenti su quel punto.

Al fine di determinare per regione la tensione massima in ciascun modello, gli elementi costi-

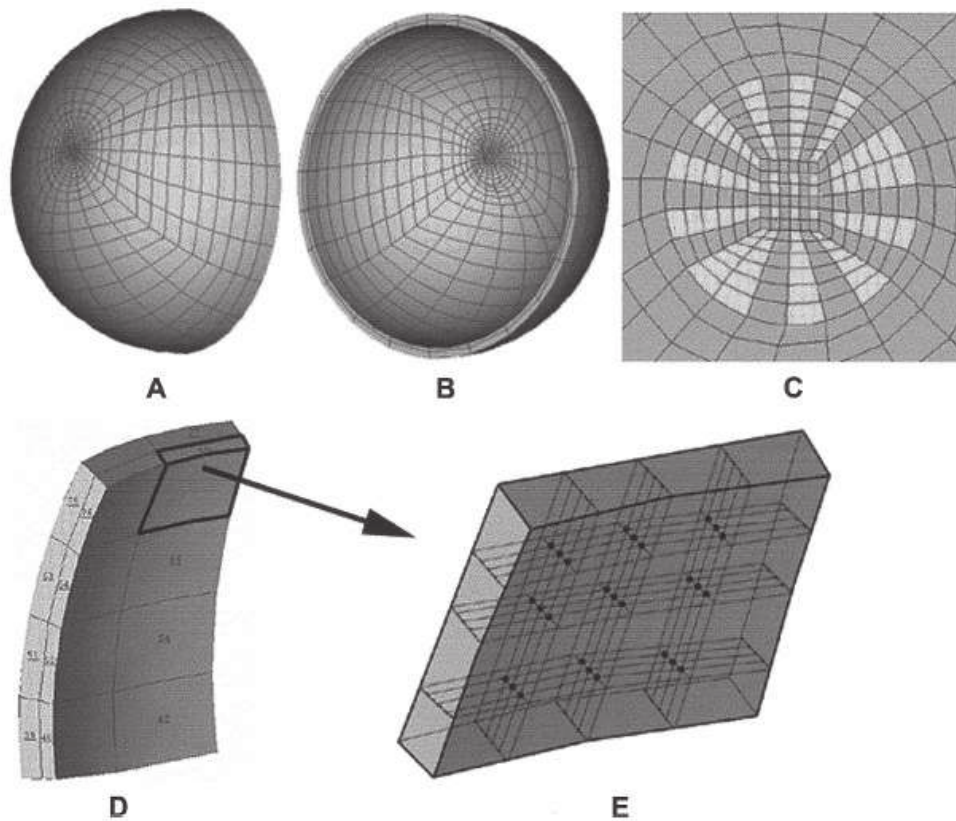


Figura 3.18: In figura sono rappresentati lo strato di elementi interno (A) ed esterno (B) del guscio sclerale. L'arrangiamento degli elementi che costituiscono la lamina cribrosa è mostrato in (C); in questo caso si tratta di un unico strato a simulare la posizione posteriore della lamina cribrosa all'interno del canale sclerale. Gli elementi più scuri sono quelli a cui sono state assegnate le proprietà materiali della sclera, quelli più chiari, invece, rappresentano i fasci assionali e presentano proprietà conformi con quelle dei tessuti assionali. (D) fornisce un ingrandimento del doppio strato di elementi che costituiscono il guscio sclerale. (E), infine, mostra i 27 punti di integrazione all'interno di ciascun elemento.[2]

tuenti sono stati suddivisi in quattro regioni: la regione trabecolare laminare, che comprende gli elementi rappresentanti i tessuti connettivi all'interno del canale sclerale, la regione laminare di inserto, che comprende i singoli elementi che costituiscono gli estremi di ciascun fascio laminare e gli elementi della sclera adiacenti al canale sclerale, la regione della sclera peripapillare, che include gli elementi finiti della II, III e IV fila all'esterno del canale sclerale, e, infine, la regione sclerale posteriore che include i restanti elementi del guscio sclerale posteriore.

A questo punto, si sono analizzati i valori della tensione per ciascuno dei 27 punti di integrazione di ciascuna regione. La sollecitazione maggiore all'interno di ciascuna regione è stata, poi, determinata raggruppando i valori delle sollecitazioni di ciascuno dei 27 punti di integrazione e riportando la media del 5% dei valori maggiori di sollecitazione.

Il secondo modello è nato dallo studio condotto da Ian A. Sigal, in collaborazione con John G. Flanagan, Inka Tertinegg e C. Ross Ethier. L'obiettivo di questo studio è quello di determinare gli effetti della sclera peripapillare e del tessuto neurale pre-laminare e post-laminare sul comportamento meccanico complessivo all'interno della testa del nervo ottico. Sono, perciò, stati introdotti tre modelli della testa del nervo ottico e sono state calcolate le

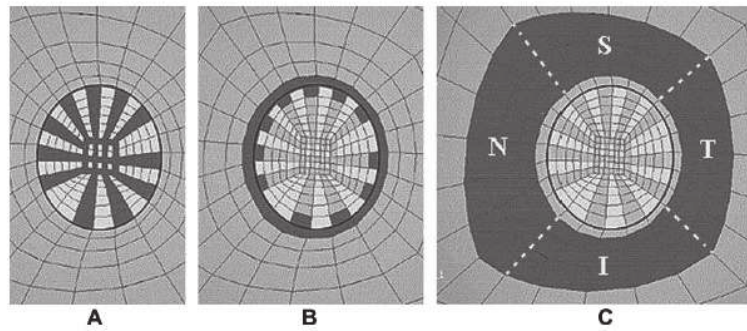


Figura 3.19: In figura sono rappresentate tre delle regioni in cui sono stati raggruppati gli elementi. (A) rappresenta le regione laminare trabecolare. (B) rappresenta la regione laminare di inserto. (C), infine, rappresenta la regione della sclera peripapillare; quest'ultima è stata ulteriormente suddivisa in regione superiore-inferiore (S, I) e nasale-temporale (N, T). [2]

tensioni e le deformazioni agenti sui tessuti di interesse. Sono stati, poi, condotti un'analisi preliminare di sensibilità e uno studio parametrico delle proprietà materiali. I tre modelli sviluppati presentano livelli progressivamente maggiori di realismo e complessità.

MODELLO 1. Nella porzione del bulbo oculare, lontana dalla testa del nervo ottico, il complesso cornea-sclera costituisce un guscio sferico. Nei pressi della testa del nervo ottico, la sclera incorpora il canale sclerale. Il tessuto neurale pre-laminare include una coppa ottica e il bordo peripapillare della testa del nervo ottico. Nella regione più distante dalla testa del nervo ottico, la retina presenta uno spessore costante prima di assottigliarsi fino a raggiungere uno spessore nullo a 120° anteriori all'asse di simmetria. La lamina cribrosa è stata modellata come un semiguscio sferico, concentrico rispetto alla cornea-sclera. Il nervo ottico post-laminare si estende posteriormente a partire dalla lamina e riempie la maggior parte del canale sclerale.

MODELLO 2. Studi precedenti suggeriscono che i vasi retinali centrali esercitano effetto meccanico sulla regione centrale del disco ottico, agendo come dei pioli. Il modello 1 è stato, perciò, modificato in modo da includere un'arteria retinale centrale simmetrica. Si è poi ipotizzato che le pareti dell'arteria centrale siano meccanicamente attaccate al tessuto neurale della testa del nervo ottico e alla lamina cribrosa, forzando una deformazione di insieme. L'estremità anteriore del vaso, invece, è stata modellata come una struttura rigida che segue i movimenti locali dell'interfaccia vitreoretinale. In questo modo viene simulato quanto osservato *in vivo*, ovvero l'albero vascolare tridimensionale si muove assieme all'interfaccia retinale e in tandem con la lamina cribrosa.

MODELLO 3. Questo modello non considera i vasi sanguigni ma prende in considerazione la pia madre e l'assottigliamento della cornea-sclera in corrispondenza della regione della testa del nervo ottico.

Una volta sviluppati questi modelli, è stata applicata una IOP su ciascuna superficie interna dell'occhio, sull'interfaccia vitreoretinale e sulla cornea-sclera; all'interno delle pareti del vaso centrale, dove presente, si è considerata una pressione arteriosa costante. In aggiunta, la testa del nervo ottico è stata esposta alla pressione idrostatica data dal fluido cerebrospinale. Le superfici esterne sono state, infine, sollecitate con una pressione pari a quella atmosferica.

Si è assunto che tutti i materiali presenti operassero nel campo dell'elasticità lineare e che fossero isotropici e non suscettibili di compressione. Pertanto, ciascuno di essi è stato caratterizzato dal solo modulo di elasticità di Young; in particolare, per la sclera si è scelto un valore di 3 MPa, per i tessuti neurali, invece, un valore di 0.03 MPa, anche in questo caso due ordini di grandezza inferiore rispetto ai tessuti sclerali.[26] La caratterizzazione della lamina cribrosa, invece, risulta essere piuttosto complessa; si tratta di una struttura composita, formata da tessuto connettivo forato attraverso cui passano le cellule gliali e le fibre nervose. In questo modello si è scelto di trattare la lamina cribrosa come una struttura omogenea: le tensioni e le deformazioni osservate devono essere interpretate come valori medi, calcolati su una regione di dimensioni superiori ai singoli fori che caratterizzano la lamina. In generale, ci si aspetta che questa struttura sia più rigida dei tessuti neurali e più elastica della sclera; si è scelto, dunque, un valore del modulo di Young pari a 0.3 MPa. Non esistendo, in letteratura, delle misurazioni delle proprietà meccaniche del vaso centrale, si è assegnato alle pareti dell'arteria retinale centrale un valore del modulo di elasticità di 0.3 MPa, simile a quello osservato nei vasi di eguale dimensione presenti nel corpo umano. 0.3 MPa è il valore del modulo di Young per la pia madre.

Una volta terminata la caratterizzazione meccanica di queste strutture, i modelli sono stati creati, risolti e post-processati usando ANSYS 6.1. Sono stati utilizzati elementi bidimensionali composti da 8 punti nodali; le mesh di elementi finiti sono state generate usando una densità non uniforme di elementi.

Un valore tipico del coefficiente di Poisson per materiali che non possono subire compressione è $\nu = \frac{1}{2}$. In questo tipo di studi è comune utilizzare un coefficiente di Poisson vicino, ma non uguale a $\frac{1}{2}$. In questo caso si è scelto un valore pari a $\nu = 0.49$.

Si è, poi, assunto che i punti nodali in corrispondenza dell'equatore si deformino in maniera radiale, simulando, in maniera approssimata, il vincolo anteriore e posteriore dei muscoli extraoculari. I nodi sull'asse di simmetria, invece, sono stati vincolati in modo da rimanere sull'asse stesso.

Al termine di questo studio sono state raggiunte quattro principali conclusioni:

- 1 Una deformazione dell'interfaccia vitreoretinale non corrisponde necessariamente ad una deformazione della superficie anteriore della lamina cribrosa. Quando le pareti della coppa oculare sono sottoposte alla pressione intraoculare, essa agisce inducendo sull'interfaccia vitreoretinale uno spostamento laterale, oltre che posteriore. Questo complesso schema di spostamenti porta ad una condizione in cui l'espansione verso l'interno della coppa oculare non è massima al centro, ma risulta leggermente spostata. La porzione anteriore della lamina cribrosa, invece, non è soggetta a questo tipo di deformazione laterale e non si muove necessariamente allo stesso modo dell'interfaccia vitreoretinale.
- 2 Livelli biologicamente significativi di sollecitazione si producono all'interno della lamina cribrosa nel momento in cui la pressione passa da fisiologica a elevata, anche senza considerare gli effetti di espansione della microarchitettura della lamina stessa.

- 3 Le deformazioni laminari dipendono maggiormente dalla capacità di adattamento della sclera, rispetto a quella della lamina stessa. Questo suggerisce che, al fine di avere una completa comprensione della meccanica della testa del nervo ottico, è necessario comprendere a fondo le proprietà meccaniche e geometriche della sclera, con altrettanta accuratezza di quelle della lamina cribrosa.
- 4 Il vaso retinale centrale non ha effetti significativi sulla biomeccanica della testa del nervo ottico.

Si conclude qui l'exkursus su alcuni modelli matematici generici proposti per la struttura oculare.

È importante, però, sottolineare che, proprio per come sono stati concepiti, i modelli matematici generici non sono in grado di fare previsioni riguardo il comportamento meccanico di uno specifico occhio. Inoltre, le semplificazioni che vengono introdotte potrebbero far tralasciare delle caratteristiche meccaniche, invece, non trascurabili. Per far fronte a questo limite, sono stati sviluppati modelli occhio-specifici. Questo tipo di modelli tende ad essere più complesso; tuttavia, anche in questo caso, sono necessariamente coinvolte delle semplificazioni che devono essere attentamente considerate quando si passa allo studio e all'interpretazione dei risultati

Modelli matematici occhio-specifici I modelli matematici occhio-specifici sono stati sviluppati sulla base di ricostruzioni 3D di occhi umani e di scimmia.

Come i modelli generici sopra presentati, i modelli occhio-specifici comprendono la sclera, la lamina cribrosa, i tessuti nerurali pre e post laminari e la pia madre.

I risultati ottenuti mostrano che il comportamento meccanico della testa del nervo ottico è influenzato, in maniera maggiore, dalla variazione delle proprietà della sclera che dalla geometria, e quindi anatomia, della testa del nervo ottico stessa. Questi modelli hanno confermato quanto osservato nei modelli generici, ovvero che le deformazioni indotte dalla IOP sulla testa del nervo ottico non possono essere considerate come sostitutive di quelle della lamina cribrosa. Inoltre, modelli agli elementi finiti mostrano che, quando la pressione intraoculare aumenta, i tessuti della testa del nervo ottico sono soggetti a diversi tipi di sollecitazione e deformazione: stress tensionale, compressivo e di taglio. Si è osservato che l'entità della deformazione da compressione è maggiore rispetto a quella dovuta alle altre due sollecitazioni; questo aspetto è interessante dal momento che la risposta dei tessuti dipende dall'entità dello stimolo, così come dal suo valore e dall'esposizione temporale. Un risultato sorprendente è che le proprietà della sclera hanno un'influenza maggiore di quanto immaginato sulle proprietà meccaniche della testa del nervo ottico. Ricordiamo che tessuti molli, quale è la sclera, mostra una complessa risposta ai carichi agenti. Il tessuto sclerale, infatti, mostra proprietà non lineari, anisotrope e viscoelastiche. In particolare, per effetto della non linearità, essa varia la propria rigidità quando oggetto di sollecitazione; a seconda della direzione considerata, poi, mostra proprietà diverse per effetto della sua anisotropia; infine, la viscoelasticità del materiale fa sì che essa mostri rigidità maggiore quando caricata in maniera molto rapida.

Capitolo 4

Avicenna Alliance

4.0.1 Introduzione

Come conclusione di questa trattazione si focalizzerà, ora, l'attenzione sul Progetto Avicenna, ad opera dell' "*Avicenna Coordination and Support Action*", sovvenzionato dalla Commissione Europea come parte integrante del Settimo Programma Quadro per la ricerca e lo sviluppo tecnologico (7PQ).

Il Consorzio Avicenna nasce dalla necessità sempre più pressante di fornire delle linee guida utili nel campo dello sviluppo della tecnologia *in-silico*. In particolare, la ricerca si è svolta in un arco di 18 mesi e ha coinvolto 577 esperti da tutto il mondo, appartenenti al mondo accademico e normativo e all'industria biomedica e della simulazione; i risultati sono stati, poi, pubblicati all'interno dell' "*Avicenna Roadmap*". All'interno dell'articolo vengono documentati i primi esempi di trials clinici *in-silico*, ISCT (*in-silico clinical trials*), sono identificati importanti casi di utilizzo di questa tecnologia, applicata all'intero ciclo di sviluppo sia di prodotti medicinali che di dispositivi medici, e vengono messe in evidenza le sfide e gli ostacoli che ne impediscono un'applicazione capillare. Inoltre sono proposte 36 raccomandazioni rivolte ai principali investitori, quali docenti, ricercatori, finanziatori, *policy makers*, produttori, *providers* ed enti di controllo.

4.0.2 I risultati

In alcuni settori, come quello aerospaziale e nucleare, la modellizzazione computerizzata è impiegata in maniera estensiva sia nella fase di progettazione che in quella di messa a punto. Ci si chiede, a questo punto, se la tecnologia *in-silico* può essere applicata, con altrettanta sicurezza, anche nel campo dell'industria biomedica, dove si incontrano sistemi altamente complessi e potenzialmente critici. In realtà, modelli computazionali e simulazioni sono, in parte, attualmente impiegati nello sviluppo di prodotti biomedicali: le compagnie farmaceutiche utilizzano metodi computazionali per stimare la farmacocinetica e la farmacodinamica di nuovi composti; per la progettazione di dispositivi biomedicali si impiegano, ad esempio, principi di fluidodinamica computerizzata per prevedere come il sangue, e altri fluidi corporei, si muovono nell'intorno dell'impianto, oppure analisi agli elementi finiti per assicurare che lo scambio di forze tra il cor-

po e il dispositivo non risulti dannoso per il paziente.[29]. Nonostante l'importanza di queste applicazioni sia innegabile, nella pratica attuale la tecnologia *in-silico* è ancora nelle fasi iniziali del suo sviluppo.

Mettere a punto tecnologie *in-silico*, al fine di raffinare, ridurre e rimpiazzare la sperimentazione *in vivo*, richiede di superare tre principali barriere. In primo luogo, ancora oggi, mancano delle conoscenze tecnologiche di base. In secondo luogo, è necessario accrescere la fiducia in queste nuove tecnologie, con l'obiettivo di poter affidare ad esse un numero sempre maggiore di processi di importanza critica. Infine, affinché si possa procedere ad un'adozione globale di questa tecnologia, bisogna procedere con dei cambiamenti nella pratica commerciale. In questo contesto entrano in gioco tre attori principali, che hanno il compito di affrontare queste sfide: il mondo accademico, gli enti di controllo e le industrie. Tuttavia, le aziende che si occupano di tecnologie computerizzate e simulazione raramente operano nel campo dei prodotti biomedicali, allo stesso modo in cui le industrie biomedicali non operano con tecnologie di simulazione. D'altra parte, i ricercatori necessitano dell'aiuto delle imprese per orientare il proprio lavoro di studio nella direzione richiesta; gli enti di controllo, infine, non sono in grado di sviluppare protocolli adeguati senza la guida di accademici ed esperti.[28]

Da un punto di vista pratico, poi, la natura stessa della ricerca risulta essere molto eterogenea; anche solo analizzando il campo del mondo accademico, si può osservare una collaborazione tra biologi, farmacologi, biochimici, ingegneri chimici, bioingegneri, biofisici, fisiologi e medici; ciascuno di questi esperti si relaziona al problema proposto in maniera differente. Biochimici, biofisici e fisiologi condividono una simile epistemologia, dal momento che la realtà viene investigata attraverso la formulazione di teorie meccaniciste e esperimenti che servono a falsificare queste ultime; questo tipo di *stakeholders* sono completamente a proprio agio con l'idea di un modello predittivo, visto come una concretizzazione della teoria meccanicistica. Gli ingegneri e i medici, nonostante presentino epistemologie diverse, condividono un forte pragmatismo; in questo senso, risulta di primaria importanza l'accuratezza con cui il modello rappresenta la realtà: se il modello è sufficientemente accurato allora non ci sono problemi nel suo utilizzo. La maggior parte dei biologi utilizza dei modelli ma lo fa in termini diversi da quelli previsti e studiati nella roadmap analizzata. Il modello descritto nella pubblicazione, infatti, deve essere interpretato come un'analogia della realtà: il modello non è la realtà. Tuttavia, per un biologo la coltura cellulare su cui opera, ad esempio, rappresenta un sistema omologo a quello del paziente: in questo approccio, pertanto, si assume che il modello sperimentale sia identico alla realtà.[29] Una delle sfide cardine in questa ricerca interdisciplinare riguarda quindi come superare queste differenze epistemologiche; se lo scopo è quello di rendere globale l'adozione della tecnologia *in-silico* per i trials clinici, è necessario sviluppare una narrazione che utilizzi un linguaggio comune e che si focalizzi sui fondamenti epistemologici comuni.

A rallentare l'impiego di metodi *in-silico* nella pratica dei trials clinici concorrono anche fattori non di tipo tecnico. Nel corso della stesura del Progetto, a partire da sondaggi sottoposti agli esperti, sono emerse due principali linee di pensiero. La prima riguarda la difficoltà riscontrata da alcuni sottosettori industriali nel accogliere un tipo di tecnologia, per la quale

la maggior parte degli esperti non risulta ancora qualificata. La seconda, invece, concerne una sorta di resistenza nei confronti del concetto stesso di simulazione: infatti, è ancora largamente diffuso il retaggio culturale che percepisce quest'ultima come falsa, irrealistica e, per questo, non affidabile. Al fine di creare fiducia nell'impiego di ISCT è possibile seguire alcune linee guida. Si può pensare di sviluppare una procedura standard di *code verification*, in modo tale da dimostrare che l'implementazione tramite metodi computazionali sia corretta, e di convalida, al fine di determinare se il modello riproduce il comportamento e le quantità di interesse all'interno del contesto di utilizzo previsto. Inoltre, potrebbe risultare di primaria utilità individuare un approccio di riferimento per la quantificazione dell'incertezza, che è di fondamentale importanza per la valutazione della qualità della convalida.

Si focalizza, ora, l'attenzione sui dispositivi medici e su tutti quei prodotti biomedicali che richiedono una procedura di impianto nel paziente. Un aspetto chiave, nel processo di verifica e convalida, è quello di determinare la credibilità del modello. In un certo senso, il procedimento che permette di stabilire se un modello predittivo è effettivamente accurato nelle sue previsioni si trova al centro di un paradosso: se un modello viene sviluppato al fine di prevedere ciò che non può essere misurato, come si può valutare l'accuratezza di queste stime?[29]

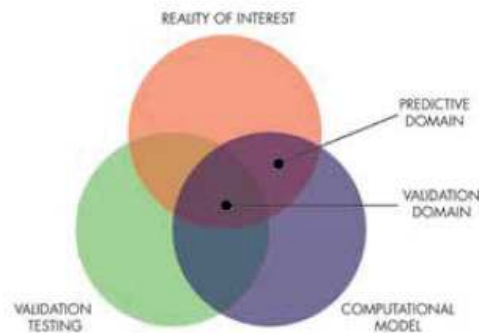


Figura 4.1: Paradosso di convalida per un modello.[29]

In figura 4.1 il dominio della convalida, ovvero lo spazio entro il quale avvengono gli studi di convalida, è dato dalla sovrapposizione tra ciò che è possibile misurare, ciò che il modello può stimare e ciò che è fisicamente rilevante. A questo punto, è necessario assumere che l'accuratezza del modello sia estendibile anche a quella parte di realtà che non è possibile misurare; pertanto, è inevitabilmente presente una componente intrinseca di incertezza. La differenza tra l'accuratezza predittiva all'interno dell'intervallo di applicazione convalidato e quella dell'intero intervallo sul quale si utilizza il modello definisce il rischio che la previsione sia errata, oltre un margine di errore accettabile.[29]

La credibilità del modello può essere presentata come un processo di analisi di rischio come visto al paragrafo 2.4. In questo contesto si individua il primo ostacolo: è necessario sviluppare, per ogni famiglia di dispositivi e per ogni tipo di simulazione, un insieme di prassi, ampiamente testate, che forniscano indicazioni appropriate sulla quantità di prove V&V che un determinato modello richiede al fine di ottenere la credibilità indispensabile per l'uso previsto. Si evidenzia, dunque, la necessità di favorire un tipo specifico di ricerca e sviluppo tecnologico che:

- Conduca revisioni sistematiche al fine di definire, per una famiglia di dispositivi, il contesto di utilizzo e il rischio associato al suo uso, e fornisca requisiti ampiamente giustificati per la credibilità del modello;
- Fornisca misure di verità al suolo per quantità complesse e, più in generale, dati che possono essere utilizzati per la convalida di famiglie di modelli predittivi;
- Conduca studi V&V estensivi al fine di determinare la prassi migliore;
- Renda i modelli interoperabili, in modo che possano mettere alla prova l'impiego l'uno dell'altro.

Un altro aspetto che è emerso durante la stesura del Progetto è quello della riproducibilità, intesa nel senso letterale come la possibilità, da parte di terzi, di riprodurre il risultato previsto. Questa nozione è direttamente legata a quella di trasparenza: finché il modello viene considerato come una scatola nera, che solo un gruppo ristretto di persone è in grado di manovrare, allora determinarne la credibilità rimarrà un processo complesso. È necessario, dunque, contemplare schemi commerciali dove i modelli predittivi vengono sviluppati e convalidati come attività precompetitive e, in seguito, resi accessibili potenzialmente a tutti. Un'idea di questo tipo solleva un serie di questioni etiche, legate alla privacy, alla sicura archiviazione e gestione di *big data* e alla necessità di proteggere i pazienti da un uso dannoso dei propri dati personali; inoltre, è evidente il bisogno di individuare un quadro normativo che prevenga manipolazioni radicali dei dati.

Prodotti biomedicali impiantabili e/o indossabili sono caratterizzati da un complesso processo di progettazione e test pre-clinici, che può essere semplificato come una procedura di analisi di rischio. Dal momento che questo tipo di verifiche richiede molto tempo e risulta essere molto costoso, accade che, in alcuni casi, si cerchi di ovviare al problema assumendo che una certa modifica non alteri il rischio associato ad una determinata modalità di guasto, che magari era stata indicata come bassa nella precedente versione. Nella pratica attuale, vengono applicati metodi di simulazione durante le fasi di design e sviluppo; tuttavia, si tratta di realizzazioni che difficilmente vanno oltre le esigenze di base di ingegneria meccanica per la progettazione di resistenza e di produzione. Un primo motivo è da ritrovarsi nel bisogno di sviluppare, per ogni famiglia di dispositivi e per ogni modalità di guasto, un affidabile indicatore computazionale: esso deve fornire la probabilità che una data modalità di errore si verifichi per uno specifico design.[29] Questo comporta che debbano essere sviluppate tecniche computazionali per ogni modalità di guasto riportata clinicamente; inoltre, queste tecniche di modellizzazione devono essere applicate, in maniera retrospettiva, su ciascun design, ampiamente testato con successo o meno, al fine di acquisire sicurezza in esse. Inoltre, è necessario eseguire in parallelo valutazioni in doppio cieco *in-silico* e sperimentali.

Durante il ciclo di progettazione e sperimentazione è necessario considerare l'ampia variabilità chirurgica e paziente-paziente; emerge, quindi, il bisogno di disporre di una vasta gamma di atlanti statistici di specifici modelli anatomici o anatomo-fisici, approvati e largamente disponibili. Essi vengono inizialmente utilizzati per simulare l'impianto del dispositivo in esame;

successivamente è possibile effettuare una serie di controlli, da quelli geometrici, al fine di stabilire la compatibilità anatomica, a quelli più dettagliati di valutazione funzionale, associati all'analisi di una specifica modalità di guasto; affinché questo processo possa considerarsi efficace, è necessario che esso sia eseguito su migliaia di strutture anatomiche. Sorge, dunque, immediato il bisogno di rendere l'intero processo automatizzato, in modo tale da poter testare nuovi design su centinaia di migliaia di anatomie digitali e analizzare, in maniera automatica, il fitting anatomico, mettendo in evidenza i casi in cui si potrebbero riscontrare dei problemi. In questo contesto, un ciclo di progettazione ISCT-assistito permetterebbe di ottenere un'ampia gamma di risultati di simulazione diversi. Tuttavia, è importante sviluppare tecnologie di informazione e visualizzazione scientifica che permettano un rapido confronto tra le simulazioni e che facilitino la comunicazione con il personale non tecnico del gruppo di design, come ad esempio specialisti clinici o enti di controllo.[29]

Uno degli obiettivi cardine della ricerca ISCT è quello di ridurre, raffinare e rimpiazzare la sperimentazione *in vivo*. Una delle prime sfide da affrontare consiste nell'applicare la tecnologia *in-silico* laddove la sperimentazione clinica non è sufficiente. Non sono, infatti, pochi i casi in cui un dispositivo apparentemente perfettamente funzionante è stato ritirato dal mercato, avendo prodotto effetti nocivi in un numero, seppur piccolo, di pazienti con una combinazione di caratteristiche cliniche rare, ma non del tutto impossibili. Da un punto di vista temporale, durante i trial clinici si osserva un intervallo di tempo finito, tra i sei mesi e i due anni: se gli effetti collaterali compaiono solo in alcuni pazienti e dopo un periodo di tempo superiore a quello di osservazione, risulta molto difficile che i test clinici siano in grado di analizzarli. Tuttavia, usando metodi ISCT è possibile alterare i parametri dei modelli virtuali, andando a considerare fenotipi non comuni, ma non per questo irrealizzabili, e osservando l'accumulo di determinati effetti, osservati durante i trials clinici, in un intervallo di tempo più ampio.

4.0.3 Prospettive per il futuro

L'"*Avicenna Roadmap*" fornisce, come si è detto, 36 raccomandazioni rivolte ai principali *stakeholders*. In questa sezione si cercherà di riassumere quelle più importanti.

Per prima cosa, bisogna incentivare la ricerca, al fine di ottenere modelli *subject-specific* sempre più raffinati; in questo modo è possibile attingere a misure più facilmente riproducibili, riducendo le dimensioni del campione, animale e umano, necessarie per ottenere significatività statistica. Allo stesso modo, modelli di questo tipo hanno la potenzialità di sostituire i trials clinici, integrando e, in alcuni casi, estendendo la ricerca *in vivo* con alternative *in-silico*. Per ottenere risultati di questo tipo è, innanzitutto, necessario diffondere una comprensione maggiore delle possibilità, e dei limiti, dell'applicazione di tecnologie ISCT; si può dunque pensare di istituire programmi Master o PhD, che si concentrino sulla modellizzazione *patient-specific* e sui metodi ISCT, e di introdurre corsi accademici che forniscano un'introduzione a questo tipo di applicazioni.

Nella fabbricazione di prodotti biomedicali, le industrie del settore dovrebbero contribuire a collaborazioni precompetitive allo scopo di:

- a Stabilire, per ogni famiglia di dispositivi, un quadro di valutazione *in-silico*, tale che studi ciascuna modalità di guasto rilevante. Questo permetterebbe ai gruppi di ricerca di estendere il quadro operativo attraverso indicatori sofisticati per diverse modalità di guasto;
- b Valutare, in maniera retrospettiva, una serie di prodotti biomedicali, per i quali è noto il risultato clinico, in modo da rafforzare la fiducia in queste applicazioni;
- c Condurre trials clinici *in-silico* in parallelo a sperimentazione clinica, mettendo, in questo modo, a confronto l'attuale *best practice* con nuovi approcci che incorporano modellizzazione e simulazione.

Agli enti di controllo è affidato il compito di sviluppare un quadro di protocolli standard e di risorse condivise, al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia di prodotti biomedicali usando tecnologie ISCT. È importante definire, per ciascuna famiglia di dispositivi biomedicali, un insieme di prassi che forniscano indicazioni sulla quantità e qualità delle prove V&V richieste. In particolare, in collaborazione con i ricercatori, bisogna diffondere l'utilizzo di revisioni sistematiche, per ottenere, in questo modo, il livello di rischio associato all'impiego di modellizzazione predittiva, e la raccolta di misure assolute che possono essere utilizzate per convalidare famiglie di modelli. Inoltre, è necessario condurre studi V&V in modo tale da stabilire la miglior pratica all'interno della modellizzazione di dispositivi biomedicali.

Infine, in un'economia globalizzata come quella attuale, è fondamentale che le aziende rimuovano il maggior numero possibile di barriere, supportando attivamente la ricerca e lo sviluppo tecnologico in maniera universale. Attualmente, le normative riguardanti l'uso secondario dei dati ai fini della ricerca risultano essere poco chiare e differiscono da paese a paese, anche nel caso di dati in forma completamente anonima; la mancanza di uniformità espone l'organizzazione interessata a potenziali rischi di responsabilità legale. In questo contesto, è impellente la necessità di individuare una normativa appropriata, in modo che siano favoriti la condivisione e il riutilizzo dei dati biomedici per la ricerca. Un approccio che può essere seguito è quello dell'"USA Food and Drug Administration", che, avendo riconosciuto le potenzialità della tecnologia *in-silico*, opera a stretto contatto con il mondo accademico e industriale al fine di sviluppare punti di riferimento e protocolli per assicurarne un impiego sicuro ed efficace.

Bibliografia

- [1] Andrew E Anderson, Benjamin J Ellis e Jeffrey A Weiss. “Verification, validation and sensitivity studies in computational biomechanics”. In: *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering* 10.3 (2007), pp. 171–184.
- [2] Anthony J Bellezza, Richard T Hart e Claude F Burgoyne. “The optic nerve head as a biomechanical structure: initial finite element modeling”. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 41.10 (2000), pp. 2991–3000.
- [3] Claude F Burgoyne et al. “The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage”. In: *Progress in retinal and eye research* 24.1 (2005), pp. 39–73.
- [4] Emanuele Luigi Carniel, Ilaria Toniolo e Chiara Giulia Fontanella. “Computational biomechanics: in-silico tools for the investigation of surgical procedures and devices”. In: *Bioengineering* 7.2 (2020), p. 48.
- [5] DS Chandrasekharaiah e Lokenath Debnath. *Continuum mechanics*. Elsevier, 2014.
- [6] Cheng-Jen Chuong e Yuan-Cheng Fung. “Residual stress in arteries”. In: *Frontiers in biomechanics*. Springer, 1986, pp. 117–129.
- [7] Daniel G Dawson, John L Ubels e Henry F Edelhauser. “Cornea and sclera”. In: *Adler’s Physiology of the Eye* 11 (2011), pp. 71–130.
- [8] Maite Sainz De La Maza, Joseph Tauber e C Stephen Foster. *The sclera*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [9] Carlo Di Bello e Andrea Bagno. *Biomateriali. Dalla scienza dei materiali alle applicazioni tecniche*. Pàtreon Editore, 2016, p. 372.
- [10] J Crawford Downs. “Optic nerve head biomechanics in aging and disease”. In: *Experimental eye research* 133 (2015), pp. 19–29.
- [11] J Crawford Downs, Claude F Burgoyne e Rafael Grytz. “Mechanical strain and restructuring of the optic nerve head”. In: *Glaucoma*. Elsevier, 2015, pp. 67–87.
- [12] J Crawford Downs, Michael D Roberts e Claude F Burgoyne. “The mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma”. In: *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 85.6 (2008), p. 425.

- [13] King-Sun Fu e JK Mui. “A survey on image segmentation”. In: *Pattern recognition* 13.1 (1981), pp. 3–16.
- [14] T Christian Gasser, Ray W Ogden e Gerhard A Holzapfel. “Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations”. In: *Journal of the royal society interface* 3.6 (2006), pp. 15–35.
- [15] Heath B Henninger et al. “Validation of computational models in biomechanics”. In: *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine* 224.7 (2010), pp. 801–812.
- [16] Gerhard A Holzapfel et al. “Biomechanics of soft tissue”. In: *The handbook of materials behavior models* 3.1 (2001), pp. 1049–1063.
- [17] Gerhard A Holzapfel, T Christian Gasser e Michael Stadler. “A structural model for the viscoelastic behavior of arterial walls: continuum formulation and finite element analysis”. In: *European Journal of Mechanics-A/Solids* 21.3 (2002), pp. 441–463.
- [18] Gerhard A Holzapfel, Thomas C Gasser e Ray W Ogden. “A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models”. In: *Journal of elasticity and the physical science of solids* 61.1 (2000), pp. 1–48.
- [19] Gerhard A Holzapfel e Ray W Ogden. “Constitutive modelling of arteries”. In: *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 466.2118 (2010), pp. 1551–1597.
- [20] R Huiskes. “Biomechanics of bone—implant interactions”. In: *Frontiers in biomechanics*. Springer, 1986, pp. 245–262.
- [21] Rik Huiskes. “Some fundamental aspects of human joint replacement: analyses of stresses and heat conduction in bone-prosthesis structures”. In: *Acta Orthopaedica Scandinavica* 51.sup185 (1980), pp. 3–208.
- [22] G Thomas Mase, Ronald E Smelser e George E Mase. *Continuum mechanics for engineers*. CRC press, 2009.
- [23] Dzung L Pham, Chenyang Xu e Jerry L Prince. “Current methods in medical image segmentation”. In: *Annual review of biomedical engineering* 2.1 (2000), pp. 315–337.
- [24] Peter M Rothwell. “Can overall results of clinical trials be applied to all patients?” In: *The Lancet* 345.8965 (1995), pp. 1616–1619.
- [25] Ian A Sigal e C Ross Ethier. “Biomechanics of the optic nerve head”. In: *Experimental eye research* 88.4 (2009), pp. 799–807.
- [26] Ian A Sigal et al. “Finite element modeling of optic nerve head biomechanics”. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 45.12 (2004), pp. 4378–4387.
- [27] Jorge S Siopack e Harry E Jergesen. “Total hip arthroplasty.” In: *Western journal of medicine* 162.3 (1995), p. 243.

- [28] Marco Viceconti, Adriano Henney e Edwin Morley-Fletcher. “In silico clinical trials: how computer simulation will transform the biomedical industry”. In: *International Journal of Clinical Trials* 3.2 (2016), pp. 37–46.
- [29] Marco Viceconti, Adriano Henney e Edwin Morley-Fletcher. *in silico Clinical Trials: How Computer Simulation will Transform the Biomedical Industry*. Gen. 2016. DOI: 10.13140/RG.2.1.2756.6164.
- [30] Marco Viceconti et al. “In silico trials: Verification, validation and uncertainty quantification of predictive models used in the regulatory evaluation of biomedical products”. In: *Methods* 185 (2021), pp. 120–127.
- [31] Adam Wittek et al. “From finite element meshes to clouds of points: a review of methods for generation of computational biomechanics models for patient-specific applications”. In: *Annals of biomedical engineering* 44.1 (2016), pp. 3–15.
- [32] Jie Zhu, Ellean Zhang e Katia Del Rio-Tsonis. “Eye anatomy”. In: *eLS* (2012).
- [33] Olek C Zienkiewicz, Robert L Taylor e Jian Z Zhu. *The finite element method: its basis and fundamentals*. Elsevier, 2005.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare il mio relatore Emanuele Luigi Carniel che mi ha dato la possibilità di studiare un tema di centrale interesse per l'innovazione e il progresso scientifico. Grazie a questa ricerca ho avuto modo di avvicinarmi alla complessa e poliedrica materia della tecnologia *in-silico* e sono entrata in contatto con un mondo appassionante e stimolante che lascia sicuramente spazio a studi ulteriori.

Ringrazio anche la mia famiglia e tutti i miei amici che sono stati il sistema di supporto fondamentale per la conclusione di questo percorso di studi.