

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**



**FACOLTÀ DI INGEGNERIA**

**ANALISI BIOMECCANICA DEI PROCEDIMENTI DI  
RICOSTRUZIONE DELLA PARETE ADDOMINALE  
CON MATERIALI IMPIANTABILI**

Relatore: Prof. ARTURO N. NATALI

Correlatore: Prof. PIERO PAVAN

Laureanda: GIULIA FAVARO

**Corso di laurea magistrale in Bioingegneria**

Anno accademico 2014/2015







# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	1
<b>1 La parete addominale anteriore</b> .....	3
1.1 La parete addominale anteriore.....	3
1.1.1 Descrizione anatomica.....	3
1.1.2 Tessuti costitutivi la parete addominale e loro proprietà.....	6
1.1.3 Stati meccanici agenti sulla parete addominale.....	13
1.2 Patologie comuni della parete addominale in relazione alle tecniche di ricostruzione.....	18
1.2.1 Ernie, aspetti biomeccanici.....	19
1.2.2 Laparoceli, aspetti biomeccanici.....	21
1.2.3 Tecniche di ricostruzione della parete addominale: dalla sutura diretta alle tecniche ‘tension free’.....	22
1.3 Proprietà e requisiti dei materiali protesici per la cura di ernie e laparoceli.....	24
1.3.1 Biocompatibilità e integrazione del biomateriale.....	25
1.3.2 Compatibilità biomeccanica.....	27
1.3.3 Proprietà chimico-fisiche in relazione alla funzionalità meccanica.....	28
<b>2 Impianti protesici nella chirurgia della parete addominale</b> .....	33
2.1 La normativa attinente alla caratterizzazione biomeccanica e all’uso delle reti protesiche.....	33
2.2 Reti protesiche con derivazione da materiali sintetici.....	35
2.2.1 Reti non riassorbibili.....	36
2.2.2 Reti riassorbibili.....	42
2.2.3 Reti composite.....	43
2.3 Reti protesiche con derivazione da materiali biologici.....	46
2.3.1 Origine e trattamento del materiale biologico.....	47
2.3.2 Protesi di derivazione porcina.....	51
2.3.2.1 Permacol™.....	51

2.3.2.2	Surgisis®.....	53
2.3.2.3	Altri materiali.....	54
2.3.3	Protesi di derivazione bovina.....	55
2.3.4	Protesi di derivazione umana.....	56
2.3.4.1	Alloderm®, AlloMax®, FlexHD®.....	56
2.3.4.2	Protesi da banca dei tessuti: Fascia Lata e Pericardio.....	57
2.4	Comparazione tra mesh sintetiche e mesh biologiche.....	60
<b>3</b>	<b>Prove meccaniche su mesh di derivazione sintetica e modellazione costitutiva</b> .....	<b>65</b>
3.1	Prove sperimentali su rete commerciale.....	65
3.1.1	Descrizione della configurazione sperimentale.....	66
3.1.1.1	Apparato di prova.....	66
3.1.1.2	Preparazione dei campioni.....	67
3.1.2	Comportamento elastico: metodi di caratterizzazione e risultati delle prove sperimentali.....	69
3.1.2.1	Prove di trazione monoassiali.....	70
3.1.2.2	Prove di trazione equibiassiali.....	74
3.1.3	Comportamento visco-elastico: metodi di caratterizzazione e risultati delle prove sperimentali.....	77
3.1.3.1	Prove di rilassamento delle tensioni.....	77
3.2	Correlazione funzionale tra le proprietà meccaniche della mesh e gli stati meccanici agenti sulla parete addominale anteriore.....	84
3.3	Modellazione costitutiva: leggi costitutive e definizione dei parametri costitutivi.....	89
3.3.1	Comportamento iperelastico: legge costitutiva e procedure di ottimizzazione.....	89
3.3.2	Comportamento visco-iperelastico: legge costitutiva e procedure di ottimizzazione.....	93
3.3.2.1	Modello visco-iperelastico per la rete commerciale.....	100

<b>4</b>	<b>Modello numerico di una regione della parete addominale anteriore.....</b>	<b>101</b>
4.1	Note informative sui modelli computazionali dell'addome.....	101
4.2	Modelli di biomeccanica computazionale nello studio della parete addominale..	101
4.2.1	Ricostruzione del modello solido virtuale e del modello numerico.....	101
4.2.1.1	Analisi di immagini biomediche e selezione.....	102
4.2.1.2	Elaborazione del modello solido virtuale.....	104
4.2.1.3	Definizione del modello solido virtuale.....	105
4.2.1.4	Definizione del modello numerico da modello solido virtuale...	108
4.2.2	Modellazione costitutiva.....	108
4.2.2.1	Caratterizzazione costitutiva dei tessuti biologici.....	108
4.3	Analisi biomeccanica in relazione all'attività clinica: caso di un laparocoele ombelicale.....	110
4.3.1	Modello computazionale della parete con applicazione della mesh.....	110
4.3.2	Analisi del campo degli spostamenti e tensioni .....	113
	<b>Conclusioni.....</b>	<b>117</b>
	<b>Appendice.....</b>	<b>119</b>
A.	Misure di deformazione.....	120
B.	Misure di tensione.....	123
C.	Formulazione di modelli costitutivi.....	124
D.	Modelli costitutivi iperelastici.....	125
E.	Modelli costitutivi visco-iperelastici.....	128
	<b>Bibliografia.....</b>	<b>133</b>



## INTRODUZIONE

Si stima che ogni anno vengono spesi dai 2.5 ai 3 milioni di dollari per la cura di difetti parietali, in particolare ernie e laparoceli, trattati chirurgicamente tramite l'impiego di reti protesiche. Il successo dell'impianto dipende non solo dalla compatibilità biologica, ma anche dalla compatibilità biomeccanica, infatti la protesi ideale è quella che ripristina la funzionalità del tessuto replicando le caratteristiche meccaniche dei tessuti nativi.

Il seguente lavoro si propone di analizzare il comportamento biomeccanico di una rete sintetica sostitutiva che rappresenta la maggioranza dei materiali impiegati in questo ambito clinico, e questa caratterizzazione è svolta tramite prove sperimentali e metodi computazionali. Tutto lo studio è stato fatto previa un'analisi isto-morfometrica del distretto anatomico e un'attenta disamina della prassi chirurgica.

Oggetto del primo capitolo è la parete addominale anteriore, in cui sono presentati dettagli isto-morfometrici di alcune strutture anatomiche particolarmente coinvolte nell'attività clinica esaminata. Si distinguono le due patologie più comuni della parete, e si confrontano due tecniche di ricostruzione. La tecnica attualmente impiegata prevede la riparazione con una mesh chirurgica che deve essere in grado di resistere e mimare alcuni stati meccanici agenti sulla parete addominale stessa.

Nel secondo capitolo si illustrano due categorie di tessuti sostitutivi utilizzati: di derivazione sintetica e di derivazione biologica. Per ciascuna si mettono in evidenza vantaggi e svantaggi, e si mettono a confronto. Un aspetto importante è l'esiguità di informazioni qualitative e quantitative sulle proprietà meccaniche delle mesh chirurgiche impiegate.

Nel terzo capitolo si illustrano le prove sperimentali condotte presso i laboratori del CMBM (*Centre of Mechanics of Biological Materials*) con le quali si valutano importanti caratteristiche meccaniche su una rete sintetica commerciale. La strumentazione consente di svolgere anche prove biassiali per una valutazione più realistica dello stato meccanico subito dall'impianto nelle condizioni in vivo. Dai dati sperimentali estrapolati, si formula il modello costitutivo che meglio interpreta la risposta meccanica del tessuto, stimando i parametri costitutivi tramite una procedura di ottimizzazione. Questi ultimi saranno impiegati nel successivo capitolo.

Il quarto capitolo prevede un'analisi numerica che integra le informazioni ottenute dalle prove sperimentali, in modo da ottenere una caratterizzazione meccanica del materiale il più completa possibile. Per poter condurre questa analisi è stato realizzato un modello solido virtuale di una regione della parete addominale anteriore. L'analisi numerica consente non solo di stimare l'interazione della protesi con i tessuti nativi, ma anche di esaminare aspetti legati al sistema di fissazione della rete nel sito.

# **CAPITOLO 1**

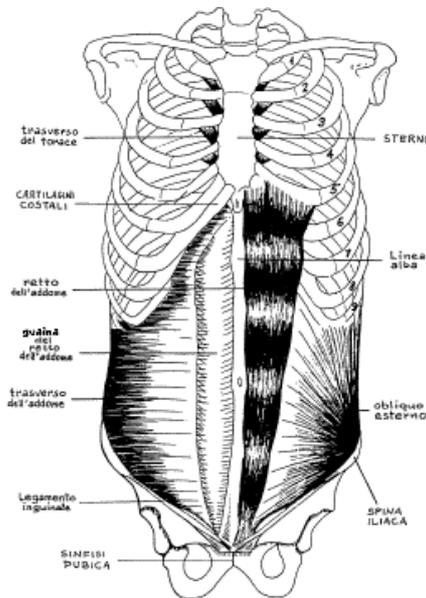
## **LA PARETE ADDOMINALE**

### **1.1 La parete addominale anteriore**

Le pareti addominali costituiscono nel loro insieme una unità anatomo–funzionale che partecipa attivamente alla statica e alla dinamica dell’addome e, di riflesso, alla funzionalità di tutto l’organismo. Su di esse il chirurgo interviene per il trattamento di affezioni locali e gli interventi chirurgici sulle pareti addominali devono essere condotti sulla base di una precisa conoscenza della loro struttura. La conoscenza della struttura e delle proprietà dei tessuti è necessaria non solo al medico, ma anche al bioingegnere che si occupa della progettazione e realizzazione dei dispositivi protesici che andranno a contatto con essa. A tal fine l’ingegnere biomedico ne studia anche il comportamento meccanico. La conoscenza ingegneristica delle prestazioni e delle funzionalità biomeccaniche dei tessuti e dei loro componenti è infatti essenziale per una corretta impostazione dei problemi ingegneristici di riparazione della parete addominale.

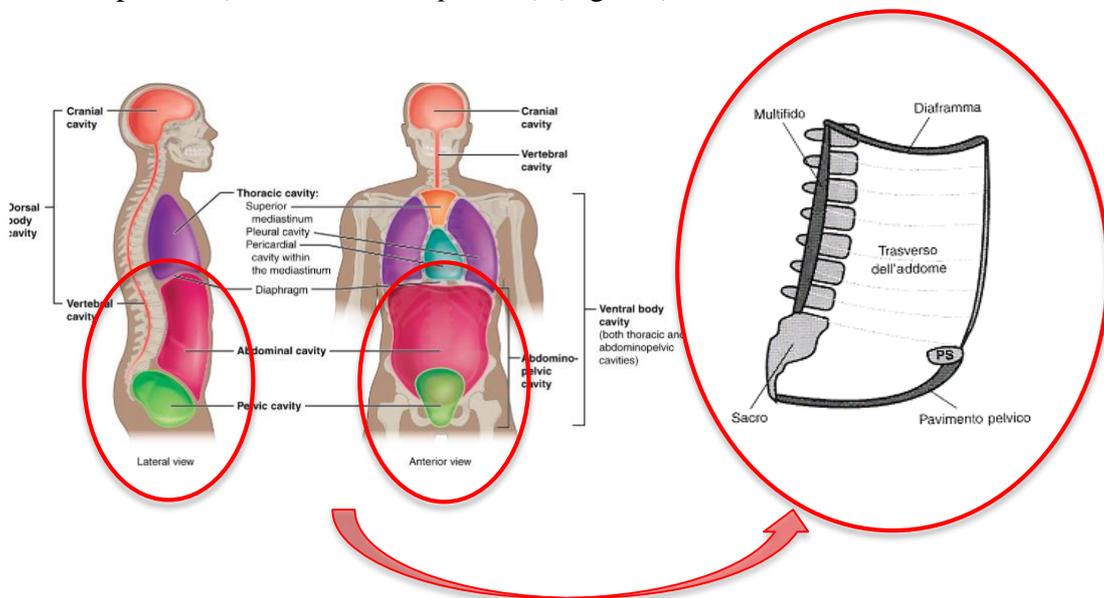
#### **1.1.1 Descrizione anatomica**

L’addome è la regione del tronco compresa tra il torace e la piccola pelvi. Nel suo insieme ha una forma grossolanamente cilindrica a grande asse longitudinale ed è delimitato da segmenti osseo-cartilaginei rigidi e da parti molli: le principali componenti ossee sono il bacino e la colonna vertebrale lombo-sacrale, quest’ ultima con funzione di pilastro di sostegno posteriore inestensibile. Le parti molli dell’addome sono costituite da elementi muscolo-aponeurotici che fasciano completamente il cilindro addominale nello spazio compreso tra le strutture ossee (Fig.1.1).



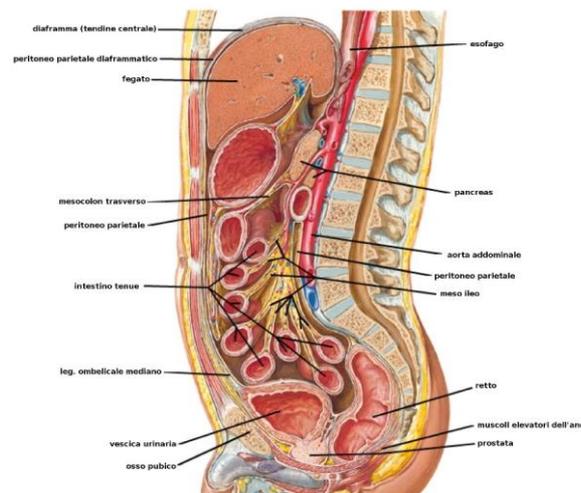
**Fig. 1.1:** parete addominale anteriore: ossa ed elementi muscolo-aponeurotici.

Contiene la cavità addominale, la quale è circondata dalla parete addominale, limitata superiormente dal diaframma (*linea toraco-addominale*), e in basso si continua senza limiti con la cavità pelvica (*linea addomino-pelvica*) (Fig. 1.2).



**Fig. 1.2:** cavità addominale.

La cavità addominale contiene la maggior parte degli organi dell'apparato digerente, la milza, i reni, le ghiandole surrenali e parte degli ureteri (Fig.1.3)



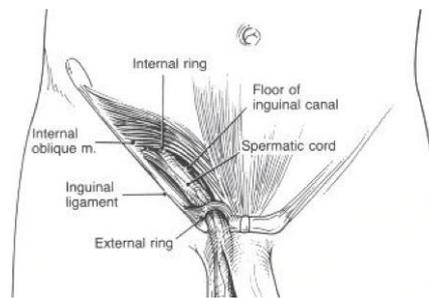
**Fig. 1.3:** organi e visceri della cavità addominale.

La parete dell'addome viene suddivisa in due parti che presentano architettura diversa:

- la **parete addominale antero-laterale**, o **anteriore**, più ampia, è essenzialmente muscolare e permette le variazioni di volume della cavità addominale e degli organi cavi in essa contenuti. È composta in prevalenza da lamine muscolari e da fasce che si attaccano alle vertebre, alle coste e all'osso dell'anca.
- la **parete addominale posteriore**, meno estesa e assai meno deformabile, è composta dal tratto lombare della colonna vertebrale e da muscoli e fasce che si inseriscono alle vertebre, alle coste e all'osso dell'anca.

Le varie componenti della parete addominale anteriore concorrono, inoltre, a formare l'ombelico e il canale inguinale, che mette in collegamento la cavità addominale con gli apparati genitali.

La regione inguinale è limitata, in basso, dal ligamento inguinale, cui corrisponde, sui piani superficiali, la piega cutanea dell'inguine, in alto da una linea orizzontale tangente la spina iliaca anteriore-superiore e, medialmente dalla linea verticale innalzata dal tubercolo pubico (Fig. 1.4). Questa regione è caratterizzata dalla presenza del canale inguinale, che nell'uomo contiene il funicolo spermatico e nella donna il ligamento rotondo dell'utero.



**Fig. 1.4:** regione inguinale.

### 1.1.2 Tessuti costitutivi la parete addominale anteriore e loro proprietà

La parete addominale anteriore si estende dall'alto verso il basso e lateralmente a partire superiormente dal processo xifoideo dello sterno e dall'arcata costale fino al pube, alla sinfisi pubica e alle creste iliache inferiormente e sui lati. Essa si continua indietro sia con la parete addominale posteriore che con i tessuti paravertebrali.

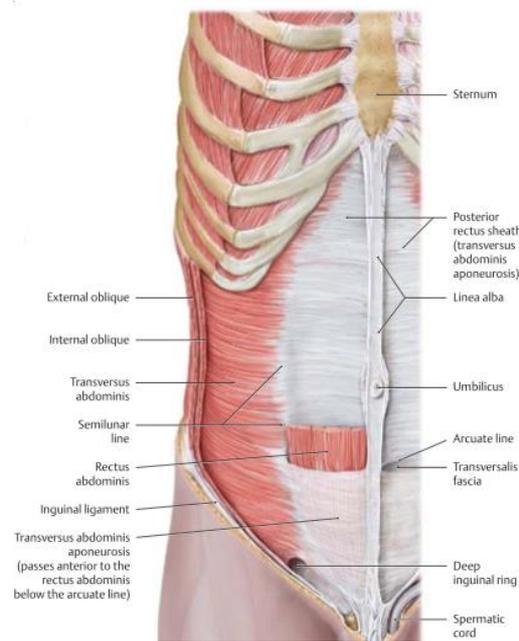
Sulle superfici anteriore e laterali dell'addome, forma una parete di tessuto continua, resistente e flessibile.

La parete antero-laterale dell'addome è costituita dal piano cutaneo, dal connettivo sottocutaneo, dal piano muscolo-aponeurotico, e infine da fasce e peritoneo. È percorsa da arterie e vene destinate a irrorarne i componenti. Muscoli e cute sono innervati dai nervi toracoaddominali.

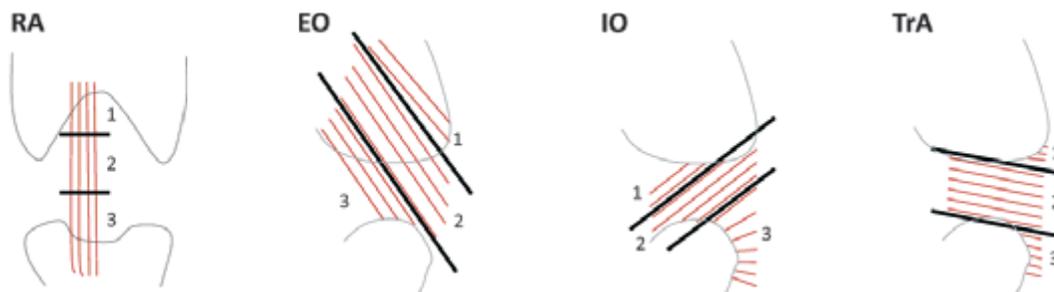
Lo strato più esterno è composto dalla *cute* che non presenta formazioni specializzate ed è dotata di peli in misura che varia a seconda di fattori quali il sesso e la razza.

Al di sotto di essa si trova, nella maggior parte della parete, il *connettivo sottocutaneo* che è diviso dalla *fascia superficiale* in uno strato superficiale adiposo e uno strato profondo fibroso. La fascia adiposa è spessa, con una struttura areolare e contiene una quantità variabile di tessuto adiposo, mentre lo strato fibroso si presenta più membranoso allo strato adiposo e contiene fibre elastiche. La fascia fibrosa è connessa debolmente all'aponeurosi del muscolo obliquo esterno mediante tessuto areolare anche se, in corrispondenza della linea mediana, è strettamente aderente alla linea alba e alla sinfisi pubica.

La parete muscolare dell'addome è costituita da quattro importanti muscoli: anteriormente sono situati i muscoli *retti* dell'addome che si estendono dall'arcata costale al pube. Lateralmente a essi si dispongono tre muscoli piatti sovrapposti, denominati *obliquo esterno*, *obliquo interno* e *trasverso dell'addome* (Fig.1.5 e 1.6)



**Fig. 1. 5:** strati muscolari della parete addominale.

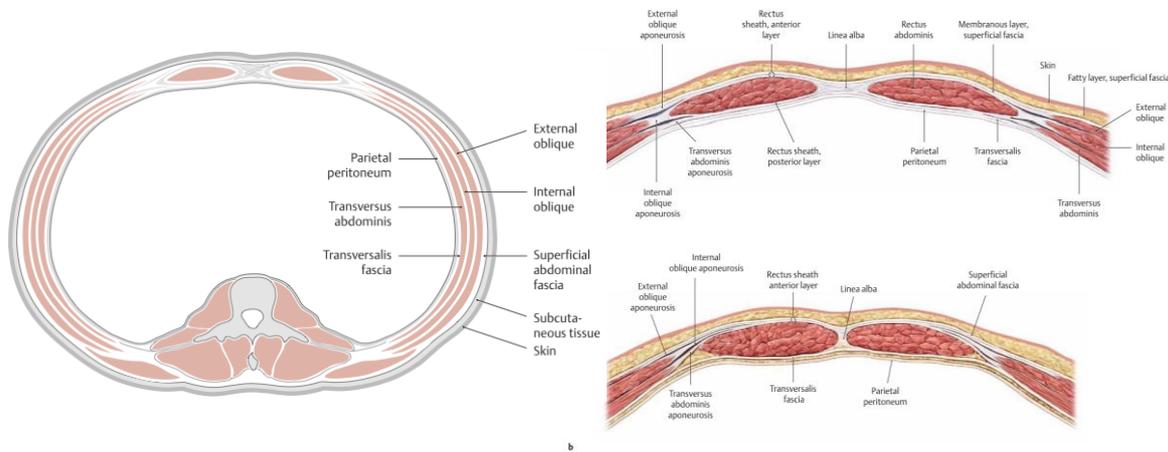


**Fig. 1. 6:** schematizzazione dell'orientamento delle fibre muscolari del muscolo RA (retto), EO (obliquo esterno), IO (obliquo interno), TrA (trasverso).

Questi tre muscoli sovrapposti continuano, anteriormente e in prossimità dei muscoli retti dell'addome, con robuste *aponeurosi*, fino ad avvolgere i muscoli retti stessi formandone la guaina (*fascia anteriore e posteriore del retto*). Sulla linea mediana dell'addome le tre aponeurosi dei muscoli retti si fondono per costruire una struttura fibrosa mediana denominata *linea alba*. È costituita da tre strati di fibre che appaiono come fibre oblique intersecantisi ad angolo retto. Questo intreccio di fibre connettivali fanno di essa un vero e proprio tendine di inserzione dei muscoli piatti dell'addome.

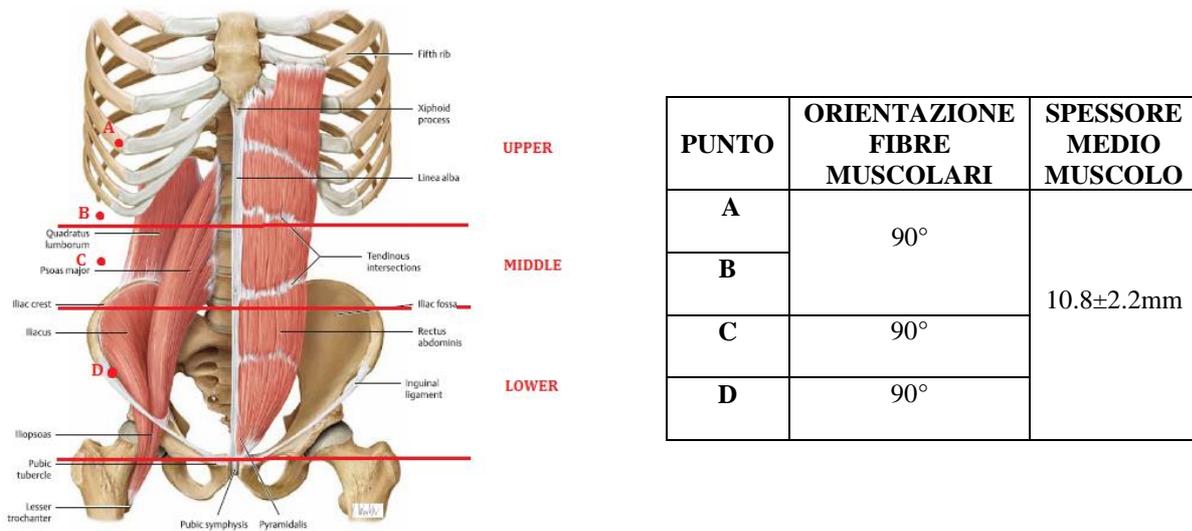
Procedendo verso l'interno, superato lo strato dei muscoli, si incontra la *fascia trasversale*, sottile membrana di tessuto connettivo che ricopre la faccia profonda del muscolo trasverso e della sua aponeurosi ed è separata dal peritoneo da uno strato adiposo di spessore variabile.

Il *peritoneo* è una membrana sierosa molto estesa (circa 1.700 cm<sup>2</sup>) e continua che assume il nome di *peritoneo parietale* nelle porzioni in cui riveste la parete addominale e di *peritoneo viscerale* quando ricopre i visceri (Fig. 1.7).



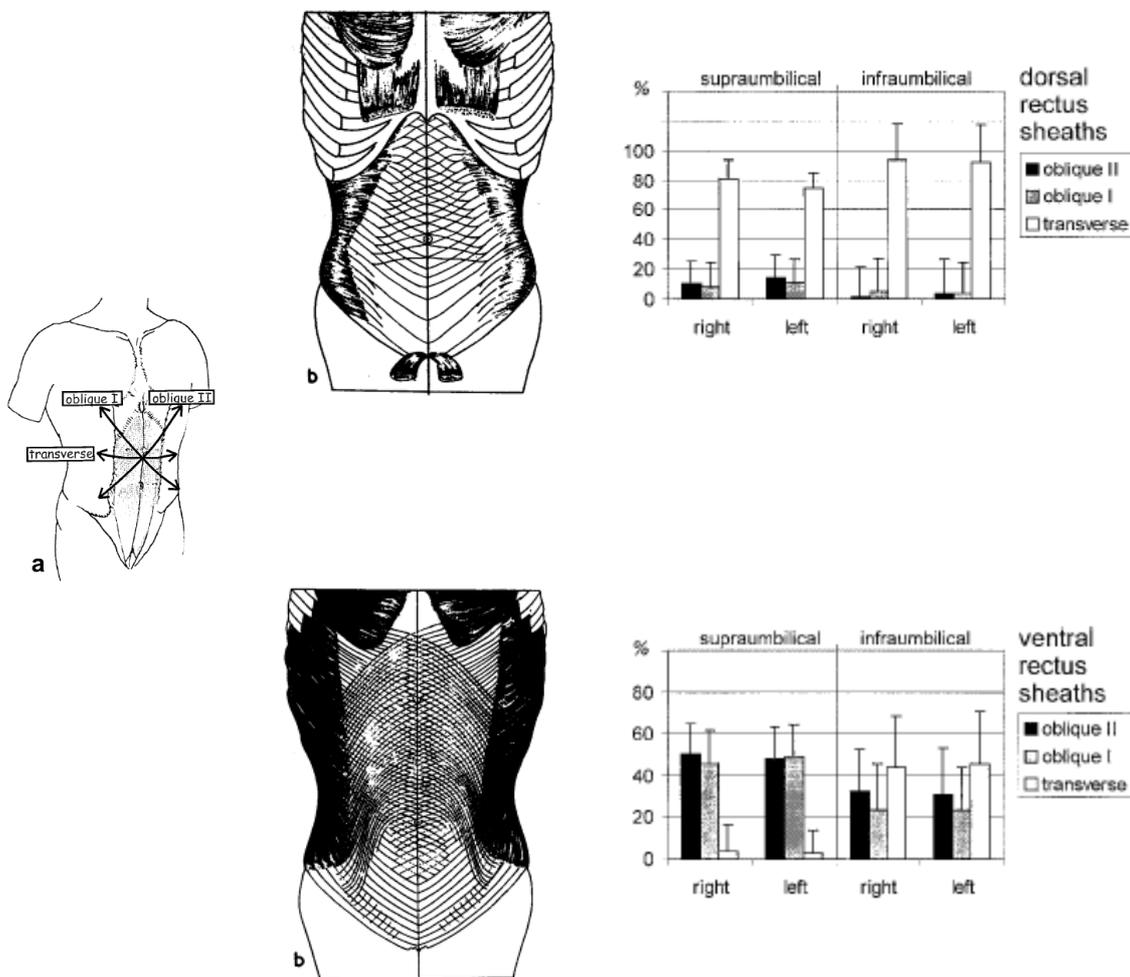
**Fig. 1. 7:** sx) sezione trasversale della parete addominale. Dx) dettaglio: sezioni trasversali della parete anterolaterale: linea alba, guaina mm. retti e aponeurosi mm. larghi. a) sopra l'ombelico; b) sotto la linea arcuata.

Il muscolo retto dell'addome è disposto verticalmente tra l'apofisi xifoide ed il pube. È un muscolo lungo che si sviluppa per tutta la lunghezza della parete addominale anteriore. È situato appena lateralmente rispetto alla linea mediana. I due muscoli retti controlaterali sono separati lungo la linea mediana per mezzo della linea alba. Le fibre muscolari sono a decorso longitudinale, si inseriscono sulla parete costale e sono interrotte da tre strisce fibrose: le inscrizioni tendinee che lo attraversano con decorso trasversale e obliquo e solitamente si fondono con le fibre della porzione anteriore della guaina del muscolo.



**Fig. 1. 8:** muscolo retto dell'addome e sue caratteristiche (orientazione fibre muscolari in corrispondenza di quattro punti e spessore medio del muscolo retto)

Il muscolo retto è avvolto da una guaina, denominata come ‘fascia anteriore e posteriore del retto’ che continua lateralmente nelle aponeurosi, mentre medialmente si fonde in corrispondenza della linea alba. È costituita da fasci di fibre di collagene con orientazione e spessore variabile, in particolare Axer et al. (2001) individuano nella fascia anteriore una predominanza di fibre in direzione obliqua (I e II, I: da in alto a destra a in basso a sinistra, II: da destra in basso a sinistra in alto), e nella fascia posteriore una maggioranza di fibre disposte lungo la direzione trasversale.



L'orientazione delle fibre segue quelle dei muscoli, mentre il diametro delle fibre varia in base alla localizzazione e alla direzione. I valori del diametro sono riportati nella seguente tabella:

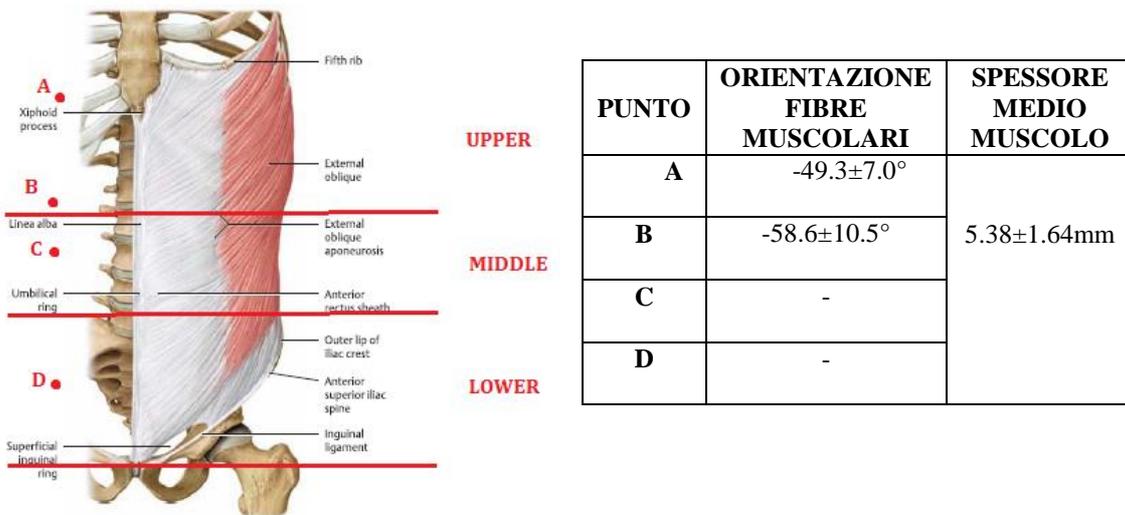
Diameter ( $\mu\text{m}$ ) of Fibril Bundles in Rectus Sheaths

	All		Oblique II		Oblique I		Transverse		Supraumbilical		Infraumbilical	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Right ventral rs	75.18	43.19	79.28	42.49	77.52	40.60	67.43	46.04	81.83	43.27	72.62	43.82
Right dorsal rs	71.12	49.13	78.20	56.45	57.48	29.50	71.58	49.54	64.24	40.43	107.69	67.29
Left ventral rs	73.95	42.28	79.91	45.49	72.23	37.87	68.61	41.94	80.98	44.25	72.04	42.23
Left dorsal rs	67.95	45.96	64.50	43.95	60.00	35.93	69.49	47.49	62.56	38.84	99.64	66.72

Note. rs, rectus sheath.

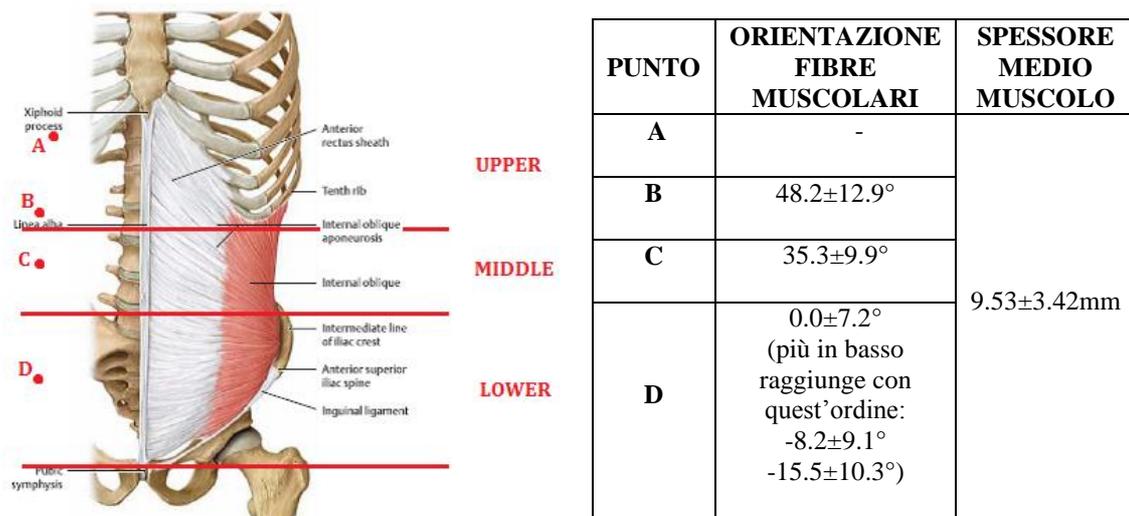
**Tab. 1.1:** diametro delle fibre di collagene della fascia del retto nelle tre direzioni principali e nelle regioni sovra ed infra-ombelicale.

Il muscolo obliquo esterno si inserisce anch'esso sulla parete costale. È il più grande e il più superficiale dei tre muscoli addominali laterali e si distribuisce con fibre disposte a ventaglio verso il margine laterale del muscolo retto: le fibre superiori sono pressoché orizzontali, quelle medie si dirigono in basso e medialmente, quelle inferiori sono pressoché verticali. Verso il basso si continua nell'aponeurosi di inserzione, ampia e robusta area fibrosa che occupa parte della regione inguinale e da origine al legamento inguinale.



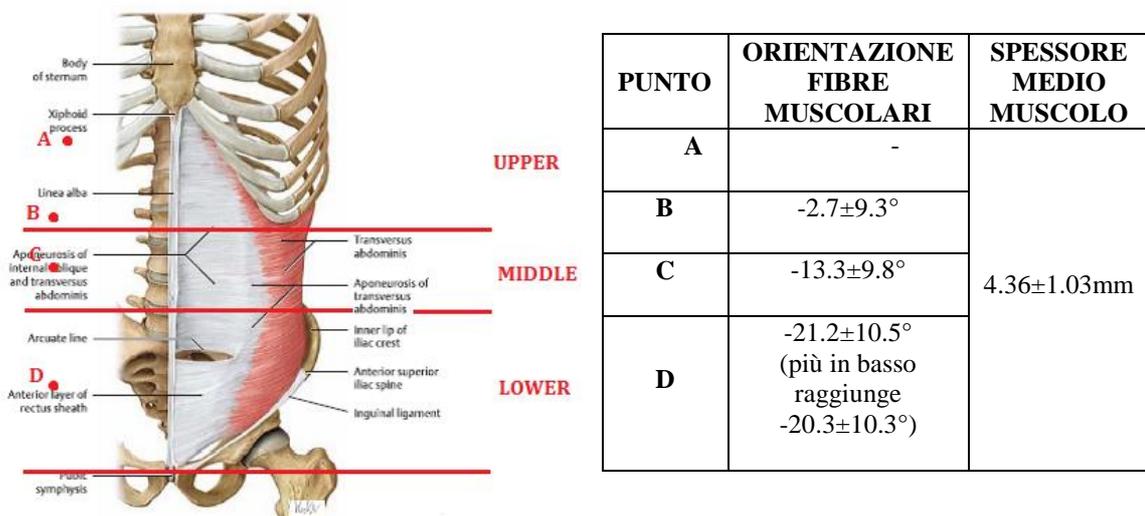
**Fig. 1.10:** muscolo obliquo esterno dell'addome e sue caratteristiche (orientazione fibre muscolari in corrispondenza di quattro punti e spessore medio del muscolo obliquo esterno).

Il muscolo obliquo interno si trova profondamente all'obliquo esterno. È più sottile e meno voluminoso con fibre orientate perpendicolarmente a quelle dell'obliquo esterno.



**Fig. 1. 11:** muscolo obliquo interno dell'addome e sue caratteristiche (orientazione fibre muscolari in corrispondenza di quattro punti e spessore medio del muscolo obliquo interno).

Il muscolo trasverso è una sottile lamina muscolare situata profondamente all'obliquo interno, formata da fibre a decorso orizzontale.



**Fig. 1. 12:** muscolo trasverso dell'addome e sue caratteristiche (orientazione fibre muscolari in corrispondenza di quattro punti e spessore medio del muscolo trasverso).

La parete addominale svolge un ruolo importante nel mantenimento della forma dell'addome ed è coinvolta in numerose funzioni fisiologiche. Essa ha una funzione primaria che è la contenzione dei visceri addominali, ma, direttamente od indirettamente, la sua

azione si riflette sulla dinamica respiratoria e dell'apparato locomotore (colonna vertebrale, bacino e arti inferiori). La parete addominale anteriore serve principalmente per: effettuare i movimenti del tronco, regolare la pressione intraddominale, supportare la respirazione e dare stabilità alla colonna vertebrale.

I muscoli addominali anterolaterali apportano uno scarso contributo ai movimenti del tronco durante le normali attività in posizione seduta ed eretta, necessitano invece di tali muscoli tutti quei movimenti del tronco effettuati contro resistenza e in posizione supina.

I muscoli obliqui esterno ed interno contribuiscono al mantenimento del tono addominale, all'aumento della pressione intra-addominale e alla flessione laterale del tronco contro resistenza.

Il muscolo trasverso contribuisce principalmente al mantenimento del tono addominale e all'aumento della pressione intra-addominale.

La funzione contenitiva è affidata prevalentemente ai muscoli piatti che esercitano la loro azione in misura preminente lungo linee orizzontali con il muscolo trasverso e con le fibre orizzontali dei muscoli obliqui, in parte secondo direzioni oblique, incrociate ad X.

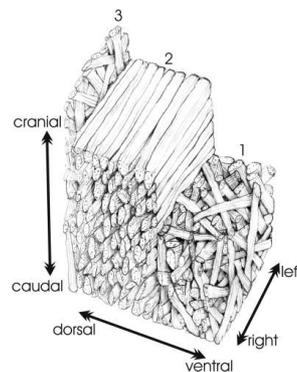
I muscoli della parete agiscono di concerto per compiere una serie di funzioni, alcune delle quali implicano la creazione di una pressione positiva all'interno di una o più cavità corporee. L'espiazione, la defecazione, la minzione, il parto, la tosse e il vomito hanno sempre bisogno di tale pressione positiva e la compressione della cavità addominale, necessaria per incrementare la pressione interna, si ottiene principalmente grazie alla contrazione del diaframma. La contrazione dei muscoli della parete antero-laterale, contemporanea a quella del diaframma, si risolve con aumento della pressione endoaddominale con azione di torchio sui visceri addominali e innalzamento del diaframma, meccanismo necessario per il mantenimento del tono della parete addominale durante l'espletamento delle funzioni. Il loro tono è essenziale per mantenere correttamente in sito gli organi addominali, permettendo così alla muscolatura di contrarsi in maniera coordinata per evitare lo spostamento dei visceri con la perdita di pressione che ne conseguirebbe, mantenendo così stabile la posizione della parete. I muscoli laterali rivestono il ruolo principale in tali funzioni, mettendo in tensione la guaina del muscolo retto e la linea alba. Questo meccanismo viene alterato se il pilastro di sostegno anteriore (linea alba e muscoli retti) perde la solidarietà con il resto della parete addominale e per ogni altro evento patologico che altera il coordinamento funzionale degli elementi muscolo-fasciali.

Le strutture di collagene (fascia del retto e linea alba nella parte anteriore) danno stabilità alla parete addominale. Sono costituite da tre classi di fibre che corrispondono all'orientazione delle fibre dei tre muscoli laterali. In base alla funzionalità dei tre muscoli, è chiaro che le fibre trasversali di collagene sono quelle più coinvolte nella regolazione della pressione intra-addominale, mentre quelle oblique sono più coinvolte nel movimento del tronco.

### 1.1.3 Stati meccanici agenti sulla parete addominale

Molti sono gli aspetti che devono essere considerati quando si usano biomateriali che andranno impiantati nella parete antero-laterale per la riparazione di difetti parietali. Oltre alle conoscenze anatomiche, è necessario conoscere gli aspetti meccanici della parete addominale quali la pressione intra-addominale (IAP) e le tensioni corrispondenti, caratteristiche di anisotropia, la resistenza a trazione, la deformabilità, e la rigidità.

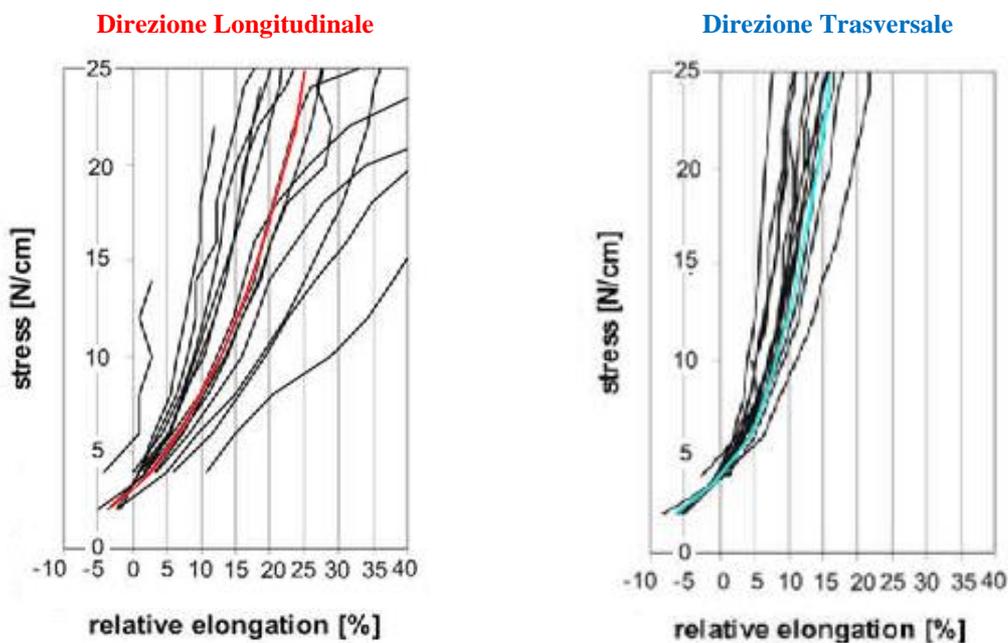
I difetti di parete si sviluppano principalmente in corrispondenza della linea alba, struttura di collagene che, assieme ai muscoli retti, dà stabilità alla parete. A tal fine, l'architettura delle fibre di collagene nella linea alba è stata studiata da Axer et al. (2000 e 2001) con un microscopio a fluorescenza (*Confocal Laser Scanning Microscopy*). Il risultato fu un modello anatomico dell'architettura delle fibre che ne mostra l'orientazione (Fig.1.13).



**Fig. 1.13:** modello anatomico dell'architettura delle fibre di collagene nella linea alba.

Le fibre di collagene nella linea alba mostrano la stessa orientazione dei muscoli larghi e la loro distribuzione influenza le proprietà meccaniche del tessuto. La linea alba è costituita da tre diverse zone di fibre di collagene, che differiscono in termini per l'orientazione e la quantità delle fibre. Partendo dall'esterno (*ventral*) e andando verso la cavità addominale

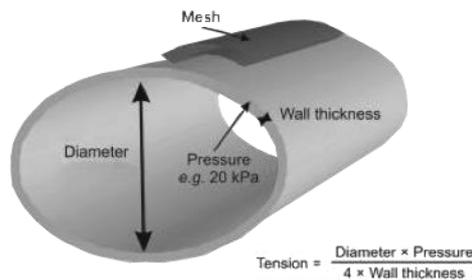
(*dorsal*) si trovano dai quattro ai sei strati di fibre in media con orientazioni oblique (obliqua I e II), la porzione centrale è costituita da quattro a sei strati di fibre in media con orientazione trasversale, mentre lo strato più interno è costituito da uno-due strati di fibre in media con orientazioni oblique irregolari. La morfologia è strettamente correlata con la funzione delle fibre e la loro orientazione influenza le caratteristiche meccaniche del tessuto. Questa architettura fa sì che il tessuto esibisca un *comportamento anisotropo* per distribuzione delle fibre, ossia mostra un comportamento meccanico diverso secondo la direzione di sollecitazione. Sottoponendo campioni di linea alba a prove sperimentali di trazione monoassiale (portando la forza di carico da 2 a 24 N, con passi di 2N. Ogni passo di 2N ha la durata di 10 secondi) essa mostra una rigidità maggiore lungo la direzione trasversale.



**Fig. 1.14:** anisotropia della linea alba (nella regione sovraombelicale): prove di trazione monoassiale: curve di singoli campioni e curve medie: direzione longitudinale (rosso), direzione trasversale (azzurro).

A parità di forza applicata, la deformazione è maggiore, circa il doppio, in direzione longitudinale. Questo dimostra che una maggiore quantità di fibre disposte in una particolare direzione, rendono il tessuto più rigido lungo quella direzione. Inoltre questa rete di fibre di collagene mostra un ampio grado di adattabilità alla IAP e ai movimenti del tronco variando di spessore e ampiezza.

Klinge et al. (1996) sviluppano un modello della parete addominale per studiarne le tensioni che si generano su di essa. Rappresenta la parete come un cilindro a membrana sottile e sulla base della legge di Laplace calcola la tensione che si sviluppa sulla parete (Fig. 1.15).



**Fig. 1.15:** modello cilindrico della parete addominale, con applicazione della mesh chirurgica, per il calcolo delle tensioni di parete al variare della pressione-intraddominale.

La legge di Laplace fornisce il legame tra la tensione  $\sigma$  che si sviluppa nelle pareti di un condotto circolare riempito di fluido e la pressione  $p$  alla quale il fluido stesso si trova. Tipicamente viene applicata ad un viscere cavo, ma in questo caso viene applicata alla cavità addominale. Nell'ipotesi di uniformità del contenuto della cavità e della parete e in base al Principio di Pascal (in un fluido soggetto a soli sforzi di pressione, la pressione si mantiene inalterata in ciascuna direzione), la tensione di parete è data da:

$$\sigma = p \frac{d}{4w}$$

$d$  = diametro,  $p$  = pressione,  $w$  = spessore della parete,  $\sigma$  = tensione. Sapendo che la pressione intra-addominale è compresa in media tra i 0.2KPa ( $\approx 1.5\text{mmHg}$ ) e i 20 KPa ( $\approx 150\text{mmHg}$ ), con un diametro medio di 32 cm in direzione longitudinale, si ottiene la corrispondente *sollecitazione di membrana*,  $Sm$ , della parete addominale (forza per unità di larghezza del condotto):

$$Sm = p \frac{d}{4}$$

In corrispondenza della massima pressione intra-addominale, stimata di 20KPa, la sollecitazione membranale della parete addominale, è circa pari a 16 N/cm. Quindi la sollecitazione membranale che si realizza in condizioni fisiologiche è compresa tra 0.16 N/cm÷16N/cm.

Tuttavia, i valori di pressione intra-addominale noti e usati per il calcolo di  $Sm$ , erano stati ottenuti da campioni prelevati da cadavere. Poiché la *pressione intra-addominale* gioca un ruolo importante nella formazione dei difetti parietali, ed è essenziale per la minzione, la

defecazione, il parto, ecc, Cobb et al. (2005) valutano qual' è il range effettivo della IAP, in vivo, durante le tipiche attività giornaliere nei soggetti sani. Le pressioni maggiori si sviluppano tossendo e saltando, raggiungendo un valore medio massimo di 171±48.4 mmHg. In un soggetto è stato misurato un picco di 252 mmHg (Tab.1.2).

Range of Maximum Pressures Generated for Each Maneuver among the 20 Subjects

Maneuver	Minimum (mm Hg)	Maximum (mm Hg)	Mean (mm Hg)	SD
Supine	-1	6	1.8	2.2
Standing	15	27	20.0	3.8
Sitting	10	21	16.7	2.9
Stairs	40	110	68.9	17.4
Abdominal crunch	7	47	26.7	10.7
Bend at waist	6	30	14.4	5.3
Bend at knees	14	30	20.6	4.4
Cough	40	127	81.4	25.6
Standing cough	64	141	107.6	23.0
Valsalva	20	64	39.7	11.0
Standing Valsalva	32	116	64.9	22.0
Jumping	43	252	171	48.4
Bench press	2	34	7.4	7.3
Arm curl	17	37	25.5	6.0

SD = standard deviation.

**Tab.1.2:** valori di pressione intra-addominale in diverse situazioni.

Considerando la legge precedentemente esposta, si ottiene la *sollecitazione membranale* della parete addominale che origina da questi valori di pressione:

$$p = 171 \pm 48.4 \text{ mmHg} \rightarrow Sm \approx 18 \pm 5.2 \frac{\text{N}}{\text{cm}}$$

$$p = 252 \text{ mmHg} \rightarrow Sm \approx 27 \frac{\text{N}}{\text{cm}}$$

Nonostante questo studio dia come risultato 18 N/cm, la tendenza generale è quella di considerare 16 N/cm come significativo. Pertanto i materiali impiantati nella parete addominale dovranno avere valori di resistenza almeno pari a 16 N/cm.

La *deformabilità* della parete è stata studiata da Junge et al. (2001) ad una forza di 16 N/cm, in relazione al sesso e lungo quattro direzioni: verticale, orizzontale e le due direzioni oblique. Nella direzione verticale l'allungamento è pari a 23±7% per un maschio e 32±17% per una femmina. Nella direzione orizzontale è di 15±5% e 17±5%. Nella direzione obliqua sopra l'ombelico è di 14±6% per un maschio e 12±5% per una femmina. Sotto l'ombelico è invece di 11±5% e 12±4%. Complessivamente l'allungamento è compreso nel range 11% - 32%.

Tutti questi studi sono stati fatti in vitro, quindi presentano dei limiti e dei problemi inevitabili come il deterioramento del tessuto e l'assenza delle interazioni con gli altri tessuti. Dati sperimentali sulle proprietà meccaniche ottenuti da prove in vivo sono difficili da ottenere, ma nel 2006 Song et al. conducono delle prove in vivo servendosi della laparoscopia, tecnica chirurgica mini-invasiva, per stimare la *rigidezza* della parete addominale. Servendosi di *markers* posizionati sulla superficie esterna e di appositi software, tracciano i contorni dell'intera parete addominale (*Motion Analysis*) durante il gonfiaggio della cavità addominale con diossido di carbonio, raggiungendo un valore di pressione intra-addominale di 12mmHg. I risultati mostrano che durante il gonfiaggio, la parete cambia forma, passando da cilindro a cupola e, ancora una volta, viene confermata la maggiore rigidezza nel piano trasversale. Essa è circa il doppio rispetto a quella del piano sagittale.

Recenti studi sono stati condotti da Förstemann et al. (2011) con lo scopo di sviluppare un modello meccanico della parete addominale che tenga conto della anisotropia del tessuto e della risposta non lineare dei tessuti molli biologici (Hantung e Viidk, 1975 e 1978). Con immagini ottenute da risonanza magnetica (MRI) ottiene un contorno tridimensionale della parete e da questa ricostruzione 3D ricava i raggi di curvatura nella direzione longitudinale e trasversale:  $r_{trans}=201$  mm,  $r_{long}=470$  mm.

Esso conduce test di trazione uniassiali in condizioni di carico quasi-statico su campioni di tessuto prelevato in corrispondenza della linea alba. Queste prove meccaniche forniscono le curve forza-spostamento in direzione longitudinale a trasversale, da cui si evince la non linearità e si conferma l'anisotropia.

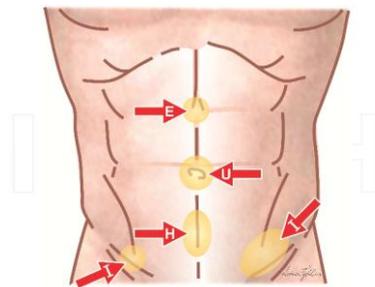
Il comportamento meccanico del tessuto in condizioni di trazione è dominato dalle fibre di collagene della matrice extracellulare, deputate alla capacità resistente del sistema. In condizioni di riposo sono increspate e hanno un andamento ondulato periodico (configurazione a '*crimp*'). Quando vengono tirate presentano un progressivo allineamento (processo di *uncrimping*). La sollecitazione porta le fibre ad estensione fino ad arrivare alla configurazione in cui le fibre e i legami interfibrillari sono tutti tensionati. Le fibre hanno efficacia meccanica solo quando arrivano alla loro massima estensione. Inoltre si hanno risposte di rigidezza diversa a seconda della direzione di sollecitazione (comportamento anisotropo per distribuzione).

Tutti questi risultati e tipologie di studio sono importanti per la bioingegneria. Forniscono dati sperimentali da prove in vitro e in vivo, utili per lo sviluppo di modelli

numerici della parete addominale anteriore. Le protesi ideali dovrebbero avere proprietà meccaniche e biologiche paragonabili a quelle della parete addominale intatta, di conseguenza è fondamentale conoscere quali sono le forze in gioco nella parete e a cui dovranno sottostare i materiali. Misurazioni del comportamento biomeccanico della parete addominale sono quindi un prerequisito per la realizzazione e la progettazione di materiali che verranno impiantati nella parete addominale in presenza di difetti e che dovranno mimare la biomeccanica fisiologica della parete, garantendo al paziente comfort e capacità di movimento.

## 1.2 Patologie comuni della parete addominale in relazione alle tecniche di ricostruzione

La patologia propria delle pareti addominali è in larga misura rappresentata da difetti parietali, congeniti o acquisiti, spontanei, post-operatori o post-traumatici, tra questi ernie e laparoceli. Il NCHS (*National Centre for Health Statistics*) ha stimato che sono circa 5 milioni gli americani che sviluppano un'ernia nella parete addominale. Le forme più comuni si sviluppano in quattro regioni: epigastrica, ombelicale, ipogastrica e inguinale (Fig. 1.16), ma il principio del trattamento è lo stesso, indipendentemente dal sito.



**Fig. 1.16:** regioni principali in cui si sviluppa un'ernia: E=regione epigastrica, U=regione ombelicale, H=regione ipogastrica, I=regione inguinale.

Il 75% delle ernie si sviluppa nella regione inguinale con frequenza maggiore nel sesso maschile (27% di probabilità nell'uomo, 3% nella donna). La deformabilità è maggiore nella parete addominale femminile e questo può spiegare la più alta incidenza di difetti parietali nel sesso maschile.

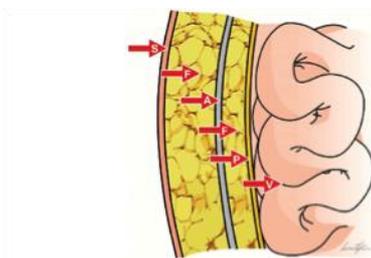
In un progetto a cui collaborano il *National Survey of Ambulatory Surgery* e il *National Center for Health Statistics* si è stimato che nel 2003 sono stati eseguiti 360.000 interventi

chirurgici di rimozione del sacco erniario, di cui 105.000 erano laparoceli. Si stima che ogni anno sono spesi dai 2.5 ai 3 milioni i dollari per la cura di questi difetti erniari. In molti casi queste situazioni patologiche possano essere piccole e asintomatiche, altre volte possono invece causare discomfort e dolore nel paziente. Ernie e laparoceli compromettono la funzione contenitiva delle pareti addominali, cui conseguono alterazioni delle pareti stesse, dei visceri addominali, ed indirettamente della funzione respiratoria.

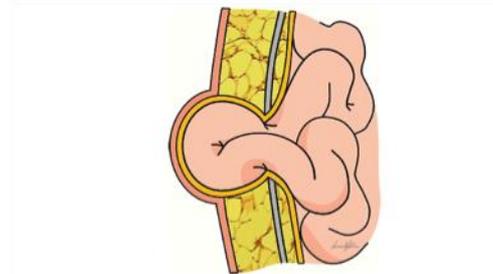
Nel trattamento dei difetti delle pareti addominali, di qualsiasi origine, devono essere rispettati alcuni principi generali, il primo dei quali consiste nell'evitare di alterare le caratteristiche meccaniche dei tessuti, in vista di un recupero funzionale totale della parete addominale in rapporto all'attività propria del paziente. Su questo principio si basano le moderne tecniche chirurgiche per la riparazione della parete addominale che prevedono l'utilizzo di materiali protesici.

### 1.2.1 Ernie, aspetti biomeccanici

Per *ernia* si intende la fuoriuscita di un viscere o di una parte di esso, rivestito dai suoi tegumenti, dalla cavità dove normalmente è contenuto, attraverso un'area di debolezza della parete o un canale naturale o un orifizio preformato o neoformato.



**Fig.1.17:** rappresentazione schematica di una normale parete addominale e i suoi strati: S=pelle, F=tessuto adiposo, A=Fascia, muscolo, fascia, F=tessuto adiposo pre-peritoneale, P=peritoneo, V=visceri.



**Fig. 1.18:** rappresentazione schematica dell'ernia.

Si distinguono in:

- *ernie congenite*, sono l'espressione di una anomalia di sviluppo organo-genetico della parete addominale: arresto dello sviluppo di una porzione della parete addominale. Caratterizzate dal fatto che i visceri si impegnano in una via preformata. Sebbene l'alterazione anatomica sia già presente alla nascita, molte volte la malattia

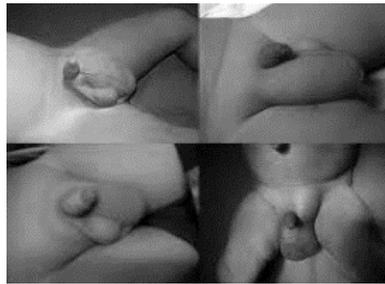
si manifesta tardivamente, anche a distanza di anni, in conseguenza dell'aumentata pressione endoaddominale.

- *ernie acquisite*, caratterizzate dal fatto che i visceri si impegnano in una via neoformata. Due fattori sono causa della comparsa delle ernie acquisite:

- 1) la presenza di *aree di debolezza* nel contesto della parete: queste possono essere determinate da fattori ereditari, assottigliamento e indebolimento delle normali strutture muscolo-aponeurotiche che si verificano nell'invecchiamento, nel rapido dimagrimento e dopo traumi. In base a studi effettuati tra il 2002 e il 2009, i principali fattori di rischio che determinano l'indebolimento del tessuto connettivo e la possibile comparsa di ernie sono: età, sesso (prevalenza nel maschio), malnutrizione, mancanza di vitamina C, anemia, fumo, obesità, chemioterapia, radioterapia, cortisone, sedentarietà, diabete, aneurisma aortico addominale, gravidanza e fattori ereditari;
- 2) *l'incremento della pressione endoaddominale*: può essere determinato o da condizioni fisiologiche come la gravidanza o da rapide, violente e ripetute contrazioni muscolari quali si hanno nella tosse, nel sollevamento pesi, nella defecazione, etc.

L'ernia è il risultato di un aumento della pressione intraddominale che eccede la contropressione che esercita la parete. Un incremento della pressione intraddominale è trasmesso su tutta la parete e, in virtù di questo incremento, la parete risponde con una contrazione e genera una contropressione. La tensione della parete può provocare dei cedimenti se i tessuti sono indeboliti, con conseguente fuoriuscita del viscere. Quando l'ernia ha iniziato a svilupparsi, il raggio anatomico aumenta, lo spessore di parete diminuisce e la tensione di parete  $\sigma$  aumenta. Questo aumento di tensione è causa della progressione e dell'aumento di dimensioni dell'ernia.

La grandezza della tumefazione erniaria è legata al tipo di ernia e al suo grado di sviluppo. Inizialmente è poco o affatto evidente ma con il passare del tempo diventa sempre più voluminosa fino a raggiungere in alcuni casi un volume enorme (Fig 1.19).



**Fig. 1.19:** esempi di ernia inguinale.

Viene avvertita dal paziente come una sensazione di tensione o peso localizzato. Spesso non dolente, ma può aumentare con la tosse o con l'aumento della pressione endoaddominale e può manifestarsi con dolore acuto in seguito a sforzo.

La terapia dell'ernia è esclusivamente chirurgica e, se non viene trattata, può andare incontro, oltre che all'aumento delle dimensioni, anche a complicanze, quali l'incarceramento (aderenze tra contenuto, sacco e porta erniaria che rendono l'ernia irriducibile), l'infiammazione del contenuto e/o del sacco erniario, intasamento (accumulo del contenuto intestinale nelle anse erniate che non può progredire nel lume. Si parla di occlusione intestinale meccanica). La complicanza più grave è rappresentata dallo strozzamento: brusca ed improvvisa costrizione del viscere contenuto nell'ernia a livello della porta erniaria che ostacola la circolazione sanguigna e linfatica, con conseguente gangrena del contenuto. La vitalità dei tessuti viene compromessa fino alla necrosi.

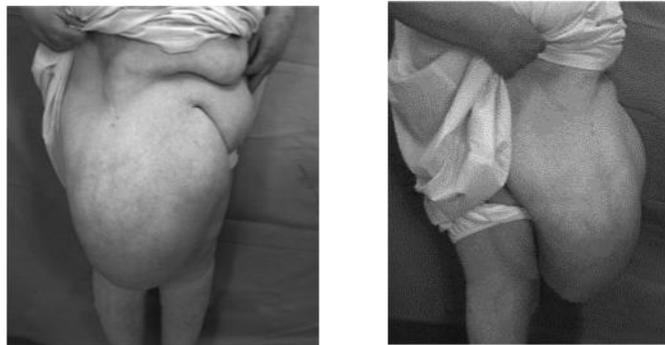
### **1.2.2 Laparoceli, aspetti biomeccanici**

Un particolare tipo di ernia è il *laparoccele*. Per laparoccele si intende la fuoriuscita di visceri dalla cavità addominale attraverso una zona di minor resistenza della parete addominale rappresentata da una cicatrice post-operatoria o post-traumatica. In questo si differenzia dall'ernia, che si fa strada invece attraverso orifizi o canali anatomici e quindi pre-esistenti.

La comparsa del laparoccele è favorita da alcuni fattori che vengono ad agire sul processo di cicatrizzazione: l'infezione della ferita, le forze di trazione che si esercitano a livello delle suture, le condizioni generali o locali che portano ad alterazioni dei tessuti (età avanzata, diabete, anemia, fumo, sesso, obesità, radioterapia, ecc.). Oltre a fattori legati al particolare individuo, la possibile formazione di laparoceli è correlata anche ai materiali e alla tecnica impiegati per la ricostruzione.

La formazione del laparocele è quindi dovuta ad un fallimento del processo di guarigione della ferita in corrispondenza dell'incisione chirurgica, causato da fattori biologici e/o meccanici. Tra quelli biologici i più comuni sono l'infezione, l'ischemia, la malnutrizione e i farmaci. Dal punto di vista meccanico sono le eccessive tensioni create dalla tecnica chirurgica. Fattori biologici e meccanici alterano la normale attività dei fibroblasti durante il processo di guarigione. I fibroblasti sono cellule del tessuto connettivo che sintetizzano le componenti della matrice extracellulare, quali le fibre di collagene danneggiate dall'intervento chirurgico.

Il laparocele è assimilabile, per i suoi caratteri locali, alla situazione patologica che si crea nelle ernie. Nelle situazioni più estreme i laparoceli possono provocare alterazioni respiratorie e cardiocircolatorie (Fig. 1.20)



**Fig. 1.20:** esempio di grande laparocele.

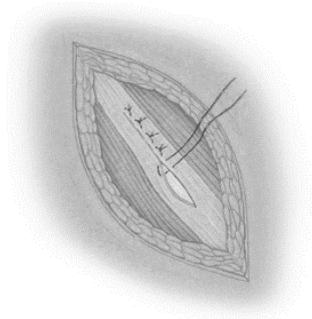
Come le ernie, i laparoceli possono complicarsi andando incontro all'intasamento, all'infezione ed allo strozzamento. Anche per essi la terapia è chirurgica.

### **1.2.3 Tecniche di ricostruzione della parete addominale: dalla sutura diretta alle tecniche 'tension free'**

Ernie e laparoceli vengono sostanzialmente trattati chirurgicamente con le stesse tecniche. Grande importanza riflettono le modalità di ricostruzione della parete addominale anteriore, dopo aver riposto i visceri in addome.

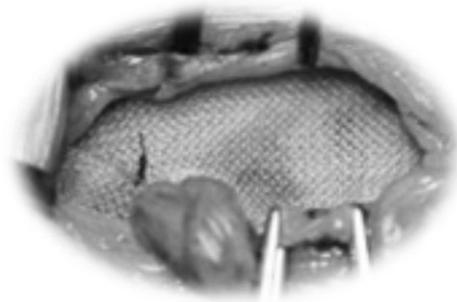
Le numerose tecniche proposte possono essere suddivise in due gruppi:

- 1) **tecniche di sutura diretta**: riparazione che prevede la sutura diretta del tessuto addominale tramite punti di sutura (Fig.1.21). Questo tipo di intervento, se impiegato nel trattamento di ernie recidive o di ampi difetti di parete, comporta una percentuale di recidive variabile dal 10 al 30%, un forte dolore post-operatorio e discomfort del paziente. La causa della recidiva andrebbe ricercata nell'eccessiva tensione cui è sottoposta la sutura e nelle alterazioni trofiche dei tessuti muscolo-aponeurotici;



**Fig. 1.21:** tecnica di ricostruzione: sutura diretta.

- 2) **tecniche "tension free"**: prevedono la riparazione della porta erniaria mediante l'uso di una protesi di materiale sintetico o biologico a forma di rete. Il difetto di parete viene oblitterato dalla rete anziché mediante l'avvicinamento dei vari piani diastasi attraverso suture, generando tensioni che sono limitate (idealmente nulle) rispetto a quelle con tecnica di sutura diretta.



**Fig. 1.22:** tecnica di ricostruzione: 'tension free'.

La rete a sua volta contribuisce poi ad una migliore evoluzione del processo cicatriziale: la protesi, inducendo una importante risposta fibroblastica viene tenacemente incorporata, infatti nelle maglie della rete si sviluppa rapidamente tessuto connettivale, che la rende inamovibile e oblitera la porta erniaria. La rete

diventa quindi un rinforzo permanente della parete e dà la possibilità di copertura totale di difetti anche molto ampi.

I risultati in termini di recidive sono molto buoni con tassi di insuccesso vicini allo zero, infatti l'uso di protesi ha ridotto le recidive dal 10% allo 0.5-1%.

Uno degli obiettivi principali di queste tecniche è quello di offrire al paziente, oltre che un intervento che metta al riparo dalle recidive, un intervento che incida minimamente sulle condizioni generali, tale da poter essere praticato, grazie anche all'anestesia locale, nel Day Hospital e di divenire quindi un intervento ambulatoriale, ovvero meno costoso per la struttura ospedaliera.

Questo intervento infatti ha il vantaggio di essere veloce, semplice, efficace, con la possibilità di esecuzione in anestesia locale e comporta minor dolore postoperatorio.

### **1.3 Proprietà e requisiti dei materiali protesici per la cura di ernie e laparoceli**

I vantaggi derivanti dall'utilizzo delle reti protesiche hanno reso questa tecnica sempre più accettata, tanto che ogni anno nel mondo si eseguono circa 25 milioni di operazioni di ernie e laparoceli e, di queste, sono circa 20 milioni le operazioni che impiegano impianti protesici.

La difficoltà iniziale nell'attuazione pratica della tecnica senza tensione era legata al fatto che non si poteva disporre di materiali affidabili dal punto di vista chimico-fisico, biologico e meccanico. Sebbene si sia ancora lontani dalla realizzazione del materiale ideale, grazie ai progressi della tecnologia, sono disponibili materiali che garantiscono una notevole sicurezza d'impiego. Per produrre gli impianti protesici si adoperano diversi materiali sintetici, in particolare materiali polimerici. I materiali sintetici progettati per un uso prolungato a contatto con mezzi biologici, minimizzando le eventuali reazioni avverse da parte dell'organismo, sono più specificatamente chiamati *biomateriali*. Un importante aspetto che caratterizza lo studio dei biomateriali è quello di garantire che i prodotti commerciali siano compatibili con le funzioni e le prestazioni attese dal punto di vista biologico, meccanico e chimico.

Sono proprio i limiti dei biomateriali sintetici che spingono alla realizzazione di reti chirurgiche usando materiali biologici. Questi ultimi possono essere ottenuti da tessuti prelevati da uomo, ossia da organismi della medesima specie (*allograft*) o da tessuti provenienti da specie animali diverse (*xenograft*) quali porcini e bovini.

Tuttavia, sia che si tratti di materiale sintetico che di materiale biologico, costituiscono per l'organismo un corpo estraneo e, come tale, deve avere determinate proprietà e requisiti.

I risultati che si ottengono con i nuovi materiali protesici hanno portato a una drastica riduzione delle recidive, tuttavia alcune complicanze possono danneggiare seriamente gli impianti richiedendone, a volte, la rimozione.

Ne consegue che una protesi addominale deve essere compatibile con le strutture adiacenti ed avere *compatibilità morfologica* (avere forma e dimensioni che ne consentano l'impianto), *compatibilità biologica* (la sua presenza non deve indurre nell'organismo ospite alcuna reazione che possa danneggiare sia l'organismo che la protesi stessa) e *compatibilità funzionale* (in esercizio deve replicare, senza subire danni irreversibili, il comportamento meccanico del tessuto sostituito).

### 1.3.1 Biocompatibilità ed integrazione del biomateriale

Il requisito fondamentale ed imprescindibile che condiziona la reale possibilità di utilizzo pratico di un biomateriale, è quello relativo alla *biocompatibilità*, ossia al fatto che il biomateriale deve avere la capacità di determinare, da parte di un sistema vivente, una favorevole reazione alla sua presenza in una specifica applicazione. Devono quindi essere ben tollerati dal tessuto ospite.

Le reti protesiche fungono da *scaffold*, ovvero come strutture tridimensionali che guidano lo sviluppo del tessuto e forniscono un profilo strutturale permanente o temporaneo al tessuto, seguite da eventuale degradazione e contemporanea produzione di matrice extracellulare da parte delle cellule in maturazione.

Siano esse sintetiche o di origine biologica, non sono biologicamente inerti, infatti la loro presenza scatena una reazione da corpo estraneo che deve terminare con l'integrazione dell'impianto protesico nel tessuto ricevente.

Il processo di incorporamento della rete protesica nei tessuti con cui viene a contatto si svolge attraverso delle fasi, tra le quali la coagulazione, l'infiammazione, la proliferazione dei fibroblasti, l'angiogenesi e la sintesi di nuova matrice extracellulare. Il tessuto connettivo che si è formato si dispone intorno e tra gli spazi del biomateriale, dando luogo ad un incapsulamento dello stesso. La fase conclusiva è quella del rimodellamento del tessuto di nuova formazione. Se il processo avviene correttamente si può parlare di *integrazione* del materiale nel tessuto ricevente. Si richiede ovviamente che la rete impiantata non induca una

risposta infiammatoria incontrollata e che sia resistente alle infezioni, ovvero alla presenza, nella ferita, di microrganismi (batteri, funghi) e virus che colonizzano i tessuti. Le protesi di origine biologica sono quelle che hanno mostrato fin da subito una maggiore resistenza alle infezioni, ma anche alcune protesi sintetiche hanno questa caratteristica, grazie al loro vantaggio di essere facilmente processabili in varie forme, con un largo spettro di proprietà differenti e modulabili, in questo caso la proprietà determinante è la dimensione dei pori.

I materiali naturali sono difficilmente processabili, ma sono caratterizzati da una specifica struttura, forma e attività biologica essendo costituiti da materiale di origine vivente e hanno il vantaggio, rispetto ai materiali sintetici, di promuovere un'adeguata adesione cellulare e, conseguentemente, un'adeguata rigenerazione tissutale. Inoltre sono maggiormente biocompatibili perché le loro proprietà approssimano quelle del tessuto locale. Tuttavia questi materiali di origine vivente, distinti in allograft o xenograft, devono essere previamente trattati utilizzando campi chimici o radiazioni, per renderli acellulari, per ridurre (o eliminare) il carattere immunogenico e il potenziale trasferimento di agenti patogeni. Il trattamento utilizzato per eliminare la componente cellulare e altre tracce dell'organismo donatore deve essere condotto con grande precauzione per evitare di alterare le originali proprietà biomeccaniche del tessuto e quindi la funzionalità della matrice biologica. D'altra parte, la procedura non deve essere eccessivamente blanda, pena l'inefficacia del metodo.

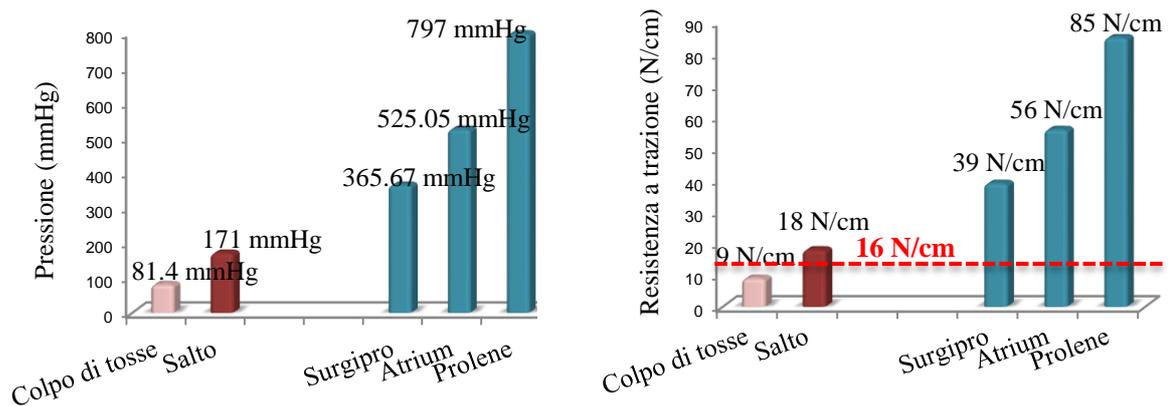
Anche quando il processo di guarigione della ferita e di integrazione del materiale si completi senza complicazioni, il tessuto di nuova formazione potrebbe non possedere tutte le caratteristiche funzionali del tessuto originario: struttura, composizione chimica, proprietà meccaniche. Il rimodellamento conduce, infatti, alla formazione di una cicatrice. A causa della variazione nel tipo, nella quantità relativa e nella struttura del collagene, la composizione del tessuto cicatriziale e la sua struttura sono diverse da quelle dei tessuti normali. Gioca un ruolo determinante la rigidità della cicatrice che si produce per accrescimento dei tessuti all'interno delle maglie polimeriche: se eccessiva può causare una riduzione della mobilità delle pareti addominali.

Durante il processo di cicatrizzazione e integrazione, in seguito alla crescita del tessuto cicatriziale tra le maglie della rete, si assiste ad un fisiologico processo di *contrazione della protesi (shrinkage)* che aiuta il processo riparativo, in quanto diminuisce l'area del difetto facilitandone la chiusura. Il fenomeno è comunemente chiamato 'contrazione della protesi', ma a contrarsi è in realtà il tessuto connettivo fibrotico formato tra le maglie e attorno alla

rete, reazione fisiologica dovuta ad una maturazione del tessuto cicatriziale che via via perde una percentuale del contenuto liquido. Il tessuto connettivo si ritrae e causa una riduzione dell'area superficiale della protesi. Alcuni studi hanno dimostrato che la contrazione porta ad una riduzione tra il 20% e il 30% della superficie della rete. Tale fenomeno può provocare importanti conseguenze poiché i bordi di ancoraggio della protesi possono essere sottoposti a tensione che può provocare la comparsa di una recidiva. Da qui la convenienza di lasciare sempre la protesi inserita oltre la larghezza dei limiti della lesione.

### 1.3.2 Compatibilità biomeccanica

Per avere buoni risultati clinici nella chirurgia delle ernie addominali, è necessaria una perfetta corrispondenza tra gli aspetti meccanici della parete addominale e quelli del biomateriale usato per la ricostruzione della parete stessa. In base agli studi effettuati sugli stati meccanici che agiscono sulla parete addominale anteriore, i biomateriali ideali impiantati dovrebbero esibire un *comportamento anisotropo* e una *resistenza a trazione* (forza per unità di larghezza che provoca la rottura del materiale stesso quando sottoposto ad un carico di trazione) di almeno 16 N/cm. Il valore di resistenza è facilmente raggiunto dai biomateriali sintetici attualmente in commercio (Fig. 1.23).



**Fig. 1.23:** elevate pressioni intra-addominali in corrispondenza di due condizioni fisiologiche. Sollecitazioni membranali corrispondenti e valori di resistenza a trazione di alcune reti chirurgiche.

La naturale *deformabilità reversibile* della parete a 16 N/cm è compresa tra l'11% e il 32%. L'analisi del comportamento meccanico di molti biomateriali impiegati ha rivelato una minore deformabilità: alcuni di circa il 20%-35%, altri di circa 4%-16% alla forza unitaria di 16 N/cm. Questa elevata rigidità del materiale può ridurre il grado di distensione della parete, la mobilità e la modesta rigidità flessionale fisiologica, ma può portare anche ad infiammazione, dolore e alla comparsa di recidive ai margini del materiale impiantato. La rete protesica dovrebbe essere deformabile lungo più direzioni per consentire la deformazione e il ritorno alla configurazione iniziale in più direzioni. L'elevata rigidità della mesh contrasta con l'elevata deformabilità della parete e può determinare un'alterazione di stati tensionali.

### 1.3.3 Proprietà chimico-fisiche in relazione alla funzionalità meccanica

La protesi "ideale" oltre ad essere ben tollerata dal tessuto, flessibile, resistente a trazione e al fenomeno di contrazione deve anche essere *facile da manipolare, sterilizzabile ed economicamente sostenibile*.

Deve avere una adeguata *capacità di adesione* con il tessuto in modo da ridurre al minimo l'uso di materiali di fissaggio, ma allo stesso tempo la mesh ottimale *non deve permettere la formazione di aderenze dei visceri addominali*. Il contatto con i visceri deve essere evitato perché l'adesione può causare necrosi, fistole entero-cutanee e il rigetto del materiale. Il contatto con i tessuti sottocutanei dovrebbe essere evitato per ridurre il rischio di seromi e infezioni. Quindi fondamentale è anche l'ubicazione della protesi. Essa dovrebbe essere posta tra gli strati muscolo-aponeurotici, non solo per evitare contatti, ma anche per essere direttamente integrata in questi tessuti che va a rinforzare.

Allo stato attuale sono più di 70 le reti protesiche disponibili sul mercato e possono essere classificati in varie categorie sulla base della composizione e tipo del materiale, della *densità* e della *porosità* (definita come il rapporto tra gli spazi vuoti ed il volume totale del materiale, comprese le zone di vuoto). Queste caratteristiche possono aumentare o ridurre il rischio di complicanze, in particolare di infezione, adesione, recidive, dolore, seromi.

Il processo reattivo che si origina quando il materiale sintetico entra in contatto con i tessuti umani dà luogo a fenomeni di cicatrizzazione che sono precursori dell'integrazione protesica, ossia dell'incorporazione nel tessuto ospite. Normalmente questo processo si conclude in maniera ottimale, ma può accadere che l'incorporazione sia esuberante con eccessiva produzione di tessuto fibroso. Questa condizione riduce la distensibilità della

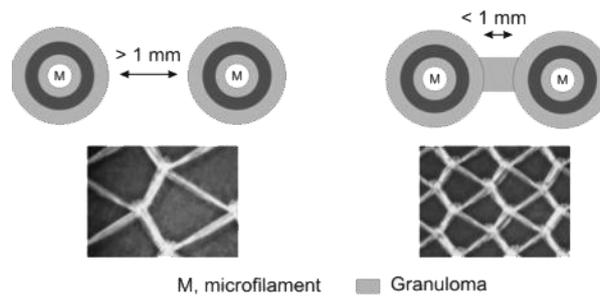
parete addominale e può indurre alla formazione di recidive. Tra i principali fattori che favoriscono l'incorporazione (colonizzazione da parte dei tessuti dell'ospite) possono includersi la porosità e la densità.

La presenza di pori è necessaria in uno *scaffold* tridimensionale in quanto permette la migrazione e la proliferazione di cellule all'interno della struttura tridimensionale, il passaggio di sostanza nutritive e offre in un piccolo volume una elevata superficie di adesione.

I pori devono avere una dimensione tale da favorire la crescita di tessuto connettivo in modo da integrare la rete. La *dimensione dei pori* (ossia degli spazi che si formano tra un filo e l'altro) è importante anche per evitare l'infezione. In presenza di infezione, il processo di integrazione tissutale dei biomateriali viene alterato; l'infezione perciò interferisce con i meccanismi di riparazione tissutale, originando alterazioni importanti nel ricevente e conducendo, a volte, a una recidiva erniaria. I materiali devono quindi resistere alla colonizzazione batterica e permettere alle cellule difensive di poter arrivare facilmente nel luogo dell'impianto e penetrarlo.

Si distinguono:

- *tipo I, protesi macroporose (a maglia larga)*: il diametro dei pori è  $> 75 \mu\text{m}$  e facilitano l'infiltrazione di macrofagi, fibroblasti e di fibre di collagene che costituiranno il nuovo tessuto connettivo e integreranno la protesi nell'organismo. Permettono il passaggio di cellule del sistema immunitario per proteggere il sito da infezioni. Più largo è il diametro del poro, più rapidamente avviene la formazione di tessuto fibroso e la angiogenesi, ma d'altra parte sarà maggiore il rischio di adesione quando la protesi è a contatto con i visceri e la formazione di fistole. Sono più flessibili perché non vanno incontro al '*fenomeno del bridging*' (Fig. 1.24) (la formazione del granuloma, tessuto connettivo granuloso che invade il biomateriale durante il processo di guarigione della ferita e che poi andrà incontro a rimodellamento, avviene attorno a ciascun filamento della rete. Se le fibre distano meno di 1 mm, granulomi adiacenti interagiscono collegando tra loro le fibre della rete, causando un aumento della rigidità e una riduzione della flessibilità della mesh e quindi della parete addominale).



**Fig. 1.24:** sx) protesi macroporose; dx) protesi microporose e fenomeno del bridging.

- *tipo II, protesi microporose (a maglie fitte):* diametro dei pori è  $< 10 \mu\text{m}$ , e questo inibisce la crescita di collagene. La loro integrazione è lenta, quindi devono essere fissati con suture. I batteri ( $< 1 \mu\text{m}$ ) penetrano facilmente, diversamente dai macrofagi e neutrofili che sono troppo voluminosi ( $> 10 \mu\text{m}$ ), facilitando l'infezione; la formazione del granuloma tipicamente si verifica anche con il fenomeno di 'bridging' che porta ad avere un tessuto più denso e compatto, rendendoli meno flessibili e deformabili. La loro superficie d'altra parte, non essendo molto adesiva, riduce la possibilità di aderenze viscerali;
- *tipo III, protesi macroporose con componenti multifilamento o microporose:* caratterizzati da fibre tessili multifilamento intrecciate che distano meno di  $10 \mu\text{m}$  e pori con diametro  $> 75 \mu\text{m}$ . Non sono adatti quando è già presente una infezione dato che lo spazio ristretto tra i filamenti protegge i batteri ( $< 1 \mu\text{m}$ ) dai leucociti ( $> 10 \mu\text{m}$ ).

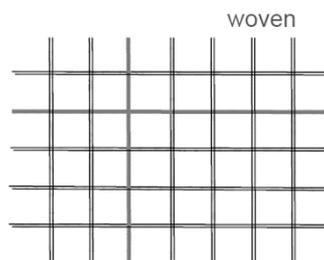
La densità deve essere compresa tra i  $28 \text{ g/m}^2$  e i  $90 \text{ g/m}^2$  per minimizzare il rischio di recidive e per non alterare la catena di eventi scatenata dalla reazione da corpo estraneo. In base al valore di densità si distinguono in:

- *protesi leggere, "lightweight mesh", ( $35\text{-}50 \text{ g/m}^2$ ):* caratterizzati da sottili filamenti, da una minore concentrazione di materiale e hanno pori larghi. Hanno bassa resistenza a trazione, ma sono molto deformabili. La loro deformabilità è di 20-35% a  $16 \text{ N/cm}$ . Data la minor quantità di materiale, riducono la reazione di infiammazione e la cicatrice generata è meno compatta. Ciò fa sì che la parete addominale non soffra delle "rigidità" che possono manifestarsi in pazienti operati con protesi ad alta densità. Hanno il vantaggio di causare meno dolore post-operatorio e, tipicamente, sono usate per piccoli difetti perché subiscono eccessive deformazioni nel caso di grandi sventramenti;

- *protesi pesanti*, “*heavyweight mesh*”, ( $>80 \text{ g/m}^2$ ): costituite da fibre spesse di polimeri, pori di piccola dimensione (microporose) e hanno elevata resistenza a trazione grazie alla grande quantità di materiale usata per realizzarli. Tuttavia, l'elevata quantità di materiale attiva una intensa risposta da parte del tessuto, risultante in un tessuto cicatriziale denso e compatto, rendendolo meno deformabile e più doloroso. La loro deformabilità del 4-15% a 16 N/cm può ridurre il grado di distensibilità (*compliance*) della parete addominale. Metodi per ridurre la densità sono la riduzione del diametro e del numero di fibre.

I biomateriali sono classificati anche in base al *tipo di tessitura*, che influenza i risultati clinici dell'intervento. Si distinguono:

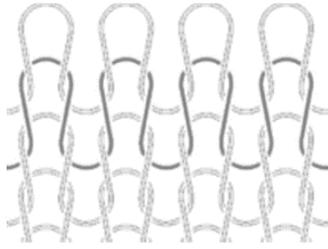
- *reti woven*: nelle protesi ogni filo dell'ordito (parte longitudinale del tessuto) passa sopra e poi sotto ad ogni filo della trama (parte trasversale), costituendo dunque un tessuto intrecciato regolare caratterizzato da grande stabilità nelle direzioni delle fibre, perpendicolari tra loro (Fig. 1.25).



**Fig. 1.25:** rappresentazione schematica di reti *woven*.

Le protesi woven presentano bassa elasticità nelle varie direzioni perché, per evitare sfilacciamenti nei punti di taglio, vengono fabbricate a trama stretta e pertanto presentano bassa porosità, ed elevata resistenza e rigidità;

- *reti knitted*: nelle protesi knitted (‘a maglia’) i fili sono orientati generalmente in direzione longitudinale ed avvolti attorno ad un ago in modo da formare anse interconnesse (Fig.1.26).



**Fig. 1.26:** rappresentazione schematica di reti *knitted*.

Queste protesi sono caratterizzate da ottima suturabilità, flessibilità ed elasticità, ed hanno una buona compliance meccanica (capacità di distendersi quando aumenta la pressione intra-addominale). Per contro, hanno pori più larghi e questo elevato grado di porosità riduce la resistenza meccanica.

Le protesi chirurgiche possono essere distinte anche come protesi *multi-filamento* e *mono-filamento* che influenzano la dimensione dei pori. Le mesh multifilamento hanno pori di dimensioni più piccole, tipicamente inferiori ai  $10\mu\text{m}$ , andando ad inibire la crescita di collagene e la sorveglianza delle cellule del sistema immunitario. L'interstizio tra i filamenti può annidare batteri minori di  $1\mu\text{m}$  e non accogliere macrofagi e leucociti. Maggiore è quindi il rischio di infezione.

È quindi molto importante modificare la composizione delle reti polimeriche, il numero di fili per unità di superficie, il peso, la proporzione dei pori (%), in modo da modificare le proprietà meccaniche e renderle più fisiologiche possibile, garantendo anche una crescita di tessuto connettivo sufficiente a garantire un'integrazione ottimale ma non così elevata da causare aderenze e perdita di mobilità.

Non esiste un materiale migliore in assoluto, ma sono i chirurghi a dover scegliere la protesi più adatta alla specifica condizione patologica. Anche il modo in cui la protesi viene posizionata è un aspetto importante, infatti se una rete protesica viene fissata in modo troppo stretto o è troppo piccola, ci saranno complicanze indipendentemente dal tipo di materiale usato.

## CAPITOLO 2

### IMPIANTI PROTESICI NELLA CHIRURGIA DELLA PARETE ADDOMINALE

#### 2.1 La normativa attinente alla caratterizzazione biomeccanica e all'uso delle reti protesiche

L'impiego del materiale protesico ha profondamente modificato l'approccio terapeutico alle ernie, sia primitive che recidive. Non esiste oggi una protesi ideale, migliore delle altre, valida per tutti i casi; sono disponibili diversi tipi di protesi e solo la conoscenza delle loro caratteristiche permette di scegliere, di volta in volta, il materiale più adatto alla tecnica impiegata. Lo studio dei diversi materiali e delle geometrie più adatte alla ricostruzione di pareti addominali prevede di valutare alcuni parametri attraverso test meccanici. L'uso dei materiali in quest'area è soggetto alla certificazione e al controllo di qualità durante la produzione, prima di essere introdotti sul mercato.

Oggi non esistono delle normative specifiche per i materiali usati nelle riparazioni della parete addominale, e questo è un limite perché i produttori spesso testano i materiali con set-up sperimentali diversi ottenendo risultati non comparabili. Nell'attesa della messa a punto di norme proprie per la cura di ernie e laparoceli, vengono adottati gli *standards* propri dell'industria tessile, essendo le reti protesiche classificate come materiali tessili. Questi forniscono ai produttori linee guida e riferimenti comuni a cui i tessuti chirurgici sostitutivi si devono attenere. Assicurano che le performance del prodotto siano consistenti e che i prodotti vengano testati in maniera standardizzata, in modo da ottenere risultati riproducibili e confrontabili. Inoltre, quando la medicina e la bioingegneria si fondono, è necessario una terminologia tecnica e standardizzata tra i due ambiti in modo da favorirne la collaborazione ed evitare errori.

Sono molte le organizzazioni nazionali ed internazionali che standardizzano le definizioni e i metodi di prova usati per descrivere le performance fisico-meccaniche dei materiali sotto un'ampia varietà di condizioni. L'*American Society for Testing and Materials* (A.S.T.M.) è tra gli enti più noti di normalizzazione.

La normativa D4850 (*Terminologia standard riguardo alla fabbricazione*) raggruppa e definisce i termini riguardanti l'intero processo di fabbricazione dei materiali.

In questo documento si unificano i termini usati dagli ingegneri che si occupano della progettazione delle mesh con i termini dei clinici che invece le impiantano. Parametri quali tensione, deformazione, forza, estensione, elongazione, rigidità, elasticità, ecc., assumono così il medesimo significato nei due settori, medico e ingegneristico.

Le proprietà meccaniche delle reti chirurgiche sono valutate con tre tipi di test e il procedimento di esecuzione delle prove è descritto nelle normative.

La normativa D2261 (*Metodi di prova standard per la resistenza allo strappo mediante procedura a linguetta*) descrive il metodo di prova per misurare la *resistenza allo strappo* dei tessuti (Fig.2.1). È definita come il massimo carico sopportato dalla mesh prima che il taglio, inizialmente formato, si propaghi. La procedura è detta ‘a linguetta’. Si usano provini rettangolari e i dati risultanti dimostrano la resistenza dei filati, le concatenazioni delle fibre, così come la loro resistenza alla lacerazione.

La normativa D638 (*Metodi di prova standard per le proprietà a trazione delle materie plastiche*) descrive il test di trazione uniassiale che prevede l’uso di campioni ad osso di cane o a forma di strisce. Con le prove di trazione si simulano i carichi e le tensioni a cui sono sottoposti i tessuti utilizzati (Fig. 2.1) e si indaga sul comportamento a trazione dei materiali e si determina la *resistenza a trazione*. La resistenza ultima a trazione è data da:

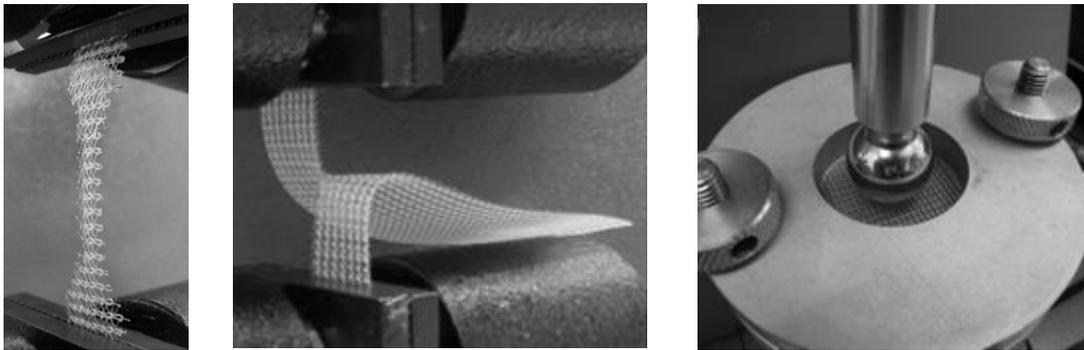
$$\sigma_u = \frac{F}{A}$$

dove:

- $\sigma_u$  è il valore della resistenza a trazione
- F è il carico massimo sostenuto dalla mesh
- A è l’area della sezione trasversale della provetta.

La normativa D3787-07 (*Metodi di prova standard per la resistenza allo scoppio con sfera*) fornisce le indicazioni utili alla determinazione della *resistenza allo scoppio*. Con una prova di scoppio, viene simulata la penetrazione di un corpo rigido di forma sferica all’interno della rete protesica. La resistenza allo scoppio è la resistenza di un campione, tenuto fra pinze circolari, ad un carico unidirezionale, uniformemente distribuito, con

compressione crescente, fino al punto di scoppio (Fig. 2.1). Il valore misurato è la forza massima (forza di scoppio) e si misura in Newton.



**Fig. 2.1:** prove meccaniche per la caratterizzazione di mesh chirurgiche: prova a trazione, prova di resistenza allo strappo, prova per la resistenza allo scoppio.

Le normative sopra citate forniscono le regole per la progettazione delle protesi a rete, e, sulla base delle proprietà che il materiale esibisce, il clinico deve scegliere la protesi più appropriata. Non esistono invece delle normative che indirizzano il chirurgo verso una scelta piuttosto che un'altra. La selezione è fatta sulla base della esperienza personale e ovviamente con riferimento al scenario clinico che si presenta (infezione, dimensioni del difetto parietale, rischio di interazione tra mesh e intestino, qualità del tessuto nativo, età del paziente, BMI, fattori di rischio, ecc). Altri fattori che influenzano la scelta sono la facilità con cui può essere maneggiata la protesi a rete durante l'intervento chirurgico e il costo della rete stessa. Il clinico deve inoltre considerare i valori culturali e religiosi del paziente. Alcune religioni pongono restrizioni sull'uso di prodotti allogenici e consentono l'uso di quelli xenogenici, altre religioni vietano l'uso di entrambi (Jenkins et al 2010).

## 2.2 Reti protesiche con derivazione da materiali sintetici

Ancora prima dell'avvento delle reti chirurgiche, Billroth affermava “ *If we could artificially produces tissues of the density and toughness of fascia and tendon, the secret for the radical cure of hernia would be discovered*” (Thdore Billroth, 1857). I primi biomateriali furono descritti nel 1900 e si trattava principalmente di materiali metallici, ma non impiegati a lungo perché o non tollerati dall'organismo, o troppo rigidi, o fragili, o con costi eccessivi.

Nel 1944 si cominciano ad usare sostanze sintetiche a bassissima o nulla attività biologica. Si tratta di materiali ottenuti per polimerizzazione di molecole semplici. I polimeri sintetici trovano quindi largo impiego in campo biomedico. In generale, i *materiali*

*polimerici o materie plastiche*, sono costituiti da molecole di grandi dimensioni, dette *macromolecole*, formate dalla ripetizione di unità uguali o diverse dette *monomeri*.

Il capostipite di questa serie di composti è stato il nylon, che è chimicamente rappresentato da una resina a legame poliammidico; esso, come tutti gli altri polimeri di questo tipo, presenta la possibilità di essere preparato in forma filamentosa o tessuto in reti di vario tipo. La rete di nylon, che ha goduto per un certo periodo di tempo i favori dei chirurghi, trova oggi minor impiego, per la relativa deformabilità, riduzione della resistenza nel tempo e tendenza alla frammentazione anche precoce.

Attualmente per produrre gli impianti protesici a rete destinati alla riparazione dei deficit di tessuti molli si adoperano diversi materiali sintetici ed è possibile disporre di reti sia di tipo riassorbibile che non riassorbibile. I materiali comunemente adoperati per produrre le reti chirurgiche comprendono polipropilene, politetrafluoroetilene espanso, polietilene tereftalato (poliestere), acido poliglicolico e poliglattina 910.

### 2.2.1 Reti non riassorbibili

I più moderni materiali utilizzati per realizzare impianti non riassorbibili da impiegare nella ricostruzione della parete addominale sono il polipropilene, il politetrafluoroetilene espanso e il polietilene tereftalato (poliestere). In base al modo in cui sono lavorati, ovvero con pori di dimensioni più o meno elevate, mono o multifilamento, lo stesso materiale assume proprietà diverse e le reti vengono commercializzate con diversi nomi. Nella tabella di seguito si riportano i materiali più comunemente usati e per i quali sono noti, da letteratura, più caratteristiche.

Materiale	Nome Mesh	Tipo dimensione dei pori	Numero di filamenti
Polipropilene	Marlex®	I	Mono
	Prolene®	I	Dual
	Atrium®	I	Mono
	SurgiPro®	III	Multi
ePTFE	Goretex®	II	-
Poliestere	Mersilene®	III	Multi
	Parietex®	III	Multi

**Tab.2.1:** materiali più comunemente usati nella ricostruzione di difetti parietali (ernie e/o laparoceli).

La conoscenza sulle loro proprietà chimico-fisiche e soprattutto meccaniche, seppur materiali ampiamente usati, è limitata e si riportano di seguito i valori noti da letteratura fino al giorno d'oggi. Per alcuni materiali lo studio è stato più accurato e approfondito e svolto da più gruppi di ricerca, per altri invece sono noti solo alcuni parametri.

### **Polipropilene**

Le reti chirurgiche usate più frequentemente sono fatte di polipropilene, uno dei materiali meno costosi e in commercio esistono più di 100 reti in polipropilene. Il polipropilene viene ottenuto dalla polimerizzazione del composto organico propilene ( $\text{CH}_3\text{-}[\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)]_n\text{-CH}_3$ ).

Le reti in polipropilene differiscono tra di loro per la quantità di materiale usato, per la porosità e per il numero di filamenti.

Il **Marlex**<sup>®</sup> (Davol, Cranston, Rhode Island) e l'**Atrium**<sup>®</sup> (Atrium Medical Corporation, Hudson, NH) sono reti monofilamento singolo intrecciato (*knitted*) e appartengono alla classe delle protesi pesanti (*heavy-weight*).

Il Marlex ha uno spessore di 0.066 cm ed è stato caratterizzato dal punto di vista meccanico in diversi momenti. Klinge e colleghi (1998) calcolano una resistenza a trazione pari a 59 N/cm (3.29 N/m<sup>2</sup>) e dimostrano che ad una forza di 16 N/cm ha una elongazione del 14%. Cobb e colleghi (2005) in uno studio condotto su maiali, il cui tessuto parietale ha una resistenza allo scoppio di 232 N, dimostrano che il materiale sintetico presenta un valore di molto superiore, 1218 N. Essi valutano anche la contrazione della superficie della mesh che è di circa il 30% rispetto all'area iniziale dopo 5 mesi dall'impianto.

L'Atrium ha uno spessore di 0.048 cm. La sua resistenza a trazione è pari a 56 N/cm e la sua deformabilità ad una forza fisiologica di 16 N/cm è del 14%.

Il **Prolene**<sup>®</sup> (Ethicon, Somerville, NJ) è una rete formata da un doppio monofilamento, con fili di diametro pari a 153 µm, possiede pori più ampi ed è classificata come mid-weight. È stato spesso studiato assieme al Marlex: presenta resistenza a trazione pari a 42 N/cm nella direzione trasversale e 85 N/cm nella direzione longitudinale (Pott et al, 2012), resistenza allo scoppio di 590 N/cm ed elongazione del 7% ad una tensione di 16 N/cm. A 5 mesi dall'impianto tipicamente subisce una riduzione del 33% della superficie.

Tutte le reti di polipropilene elencate rientrano, per la porosità, nelle protesi di tipo I, cioè nel gruppo con pori maggiori ai 75 µm. I materiali con pori di tipo I permettono il passaggio

di macrofagi, fibroblasti e di neovasi e favoriscono quindi sia una risposta antibatterica sia l'integrazione tissutale.

La rete **Surgipro**<sup>®</sup> (Autosuture, Inc., United States Surgical, Norwalk, CT) è spessa 0.6 mm è composta da fibre multifilamento di polipropilene dal diametro di 173 µm; risulta essere più morbida, con minor rigidità delle reti monofilamento, mantiene l'elevata resistenza a trazione (47 N/cm nella direzione trasversale e 39 N/cm nella direzione longitudinale, Pott et al, 2012). Data la non significativa differenza nelle due direzioni è classificato come isotropico. Appartiene al gruppo III, ossia è dotata di interstizi microporosi (prodotti dalla sovrapposizione di più filamenti) che permettono l'invasione di microrganismi e per questo è più esposta alle infezioni.

Il polipropilene, e quindi le protesi con esso realizzate, è altamente biocompatibile, permeabile all'acqua, resistente ai raggi X e ad alte temperature (160°C). Quest'ultima proprietà ne consente la sterilizzazione in autoclave senza alterarne la struttura né le caratteristiche fisiche. È un materiale con elevata resistenza alla trazione e agli agenti chimici e facile da maneggiare. Resiste alla degradazione fisica anche molti anni dopo l'impianto. Tuttavia, recenti studi (Costello e colleghi, 2007) dimostrano che il materiale non è del tutto inerte. La risposta infiammatoria, indotta dal corpo estraneo, porta ad un'esposizione del materiale agli ossidanti prodotti dai macrofagi. Nel tempo, questi alterano la superficie e le proprietà del materiale.

È un materiale resistente alle infezioni e quindi può essere usato in ferite contaminate e dona stabilità meccanica alla parete addominale. Grazie a tutti questi vantaggi è tuttora il materiale maggiormente utilizzato. Tuttavia ha degli svantaggi. In primo luogo le reti in polipropilene sono sovra ingegnerizzate allo scopo. Klinge et al. dimostrano che le protesi in uso ad elevata densità (*heavyweight*) raggiungono una tensione di rottura dieci volte superiore a quella del limite fisiologico (27 N/cm). Inoltre la deformazione della rete ad una forza fisiologica di 16 N/cm è compresa tra il 4 % e 16 % (è invece necessaria una deformazione compresa tra l'11% e il 32%). Questi svantaggi provocano una riduzione della naturale elasticità delle aponeurosi e quindi discomfort al paziente (sensazione di corpo estraneo, dolore cronico). La bassa capacità di estensione ed elevata rigidità delle protesi sono in contrasto con l'elevata elasticità della parete addominale. Questa divergenza può dare origine a forze di taglio che possono favorire la formazione di un debole tessuto cicatriziale e quindi recidive ai bordi dell'impianto. In secondo luogo possono arrecare danni ai tessuti se poste all'interno del peritoneo. Il contatto diretto con i visceri addominali è causa di gravi complicanze quali

aderenze e fistole. Principio fondamentale della ricostruzione della parete addominale con reti in polipropilene è evitare il posizionamento a diretto contatto con i visceri per l'alta incidenza di aderenze che ne consegue.

A seguito dell'incongruenza tra resistenza a trazione del biomateriale e del tessuto della parete addominale, negli ultimi dieci anni, sono state realizzate le prime protesi di polipropilene a bassa densità caratterizzate da una minor concentrazione di materiale sintetico e pori più larghi ( $>1000 \mu\text{m}$ ). In questo modo le sollecitazioni meccaniche sulle zone di confine con le fibre muscolari possono essere paragonate a quelle fisiologiche. Le protesi light-weight hanno una elasticità maggiore, circa del 20-35%. I pori più larghi migliorano l'integrazione nel tessuto ricevente. Questi materiali riducono la quantità e la reazione da corpo estraneo, la contrazione della rete e il fenomeno del bridging. Le protesi a rete light-weight vengono commercializzate con i nomi di **Parietene**<sup>®</sup> (Tyco, Healthcare, Mansfield, MA) con densità di  $38 \text{ g/m}^2$ , **Optilene elastic**<sup>®</sup> (Braun, Spangerweg, Germany) con densità di  $48 \text{ g/m}^2$ .

### **Politetrafluoroetilene espanso (ePTFE)**

Il politetrafluoroetilene espanso è un materiale non riassorbibile recentemente introdotto in commercio come rete chirurgica (**Gore-Tex**<sup>®</sup> Soft Tissue Patch, W.L. Gore-Tex & Associates, Flagstaff, AZ) ed è molto costoso. Il monomero base (Tetrafluoroetilene) è composto da due atomi di carbonio a doppio legame uniti ognuno a due atomi di Fluoro ( $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$ ).

Gli atomi di Fluoro presenti nella molecola, inoltre, altamente elettronegativi, formano una sorta di "guaina" protettiva intorno alla catena di carbonio che ne impedisce l'attacco da parte di numerosi agenti chimici e che garantisce le proprietà antiaderenti e la stabilità chimico-fisica del polimero. Grazie a ciò, ad esempio, esso può essere sottoposto a più processi di sterilizzazione senza alterarne la struttura e le caratteristiche.

Il PTFE espanso viene prodotto per estrusione, un processo che tende il polimero e contemporaneamente lo spinge sotto pressione attraverso il foro di uno stampo.

Poiché questo materiale viene estruso piuttosto che lavorato a maglia o tessuto, è una protesi costituita non da una rete ma da un materiale omogeneo, microporoso, malleabile, morbido e facile da maneggiare, flessibile, dotato di una discreta plasticità, che in una certa misura è possibile plasmare ed adattare alle superfici alle quali viene appoggiato; pur non avendo memoria è dotato di una certa consistenza per cui mantiene la forma che gli viene data; è

poco estensibile e la complessa conformazione tridimensionale conferisce al materiale una elevata resistenza a trazione, superiore al limite fisiologico (in letteratura non sono riportati valori precisi).

Questa protesi, disponibile in spessori di 1 e 2 mm, è dotata di micropori (dai 17 ai 41  $\mu\text{m}$ ) e si verifica una moderata e minore infiltrazione cellulare; con il tempo viene avvolto da una capsula fibrosa che la inguaina e la reazione da corpo estraneo è meno intensa rispetto a protesi di polipropilene; la sua integrazione nel tessuto ricevente non avviene, è solo una integrazione di tipo cellulare, i vasi non penetrano negli interstizi del ePTFE e, anche se alcuni fibroblasti penetrano nella protesi e sintetizzano collagene, questa non viene incorporata dal tessuto connettivo neoformato; per questo è obbligatorio fissarla con una sutura e dei solidi punti di ancoraggio. L'utilizzo del Gore-Tex nella ricostruzione della parete addominale si è andato affermando per le caratteristiche vantaggiose del prodotto. Il Gore-Tex è impermeabile, di natura idrofobica e non tende a stimolare aderenze quando in contatto con i visceri addominali, una caratteristica molto diversa dal polipropilene. Posto all'interno del peritoneo viene rivestito da una neosierosa e per questo non provoca aderenze. I batteri penetrano facilmente nei micropori della protesi e sono al riparo dall'attacco dei macrofagi e neutrofili che invece sono troppo voluminosi perché penetrino nel sito, determinando un elevato rischio di infezione. Per questo motivo, in presenza di infezioni, il trattamento con antibiotici non è sufficiente e la mesh deve sempre essere rimossa. Law et al (2001) e Bleichrodt et al (1993) riportano una elevata percentuale di recidive quando il difetto parietale infetto è riparato con una protesi in ePTFE. Le piccole dimensioni dei pori limitano il passaggio delle cellule del sistema immunitario, favorendo una colonizzazione dei batteri. Questi inducono una deformazione dei filamenti della protesi con indebolimento e fallimento della protesi stessa. Nel caso di scenari infetti sono preferibili le reti in polipropilene anche se soggette a un maggior numero di complicazioni.

### **Polietilene Tereftalato (Poliestere)**

Il polietilene tereftalato, polimero dell'etilene tereftalato ( $\text{HO-R-O-}[\text{CO}-(\text{CH}_2)_4\text{-CO-O-R-O}]_n\text{-H}$ ) (Fig), è un materiale non riassorbibile, idrofilico, poco costoso, composto da un ordito a maglia in multifilamenti in poliestere intrecciati, e le reti presenti nel commercio sono il **Mersilene**<sup>®</sup> (Ethicon, Johnson & Johnson, Somerville, NJ) e il **Parietex**<sup>®</sup> (Covidien, Mansfield, USA). Il poliestere è resistente all'ossidazione, ma è suscettibile all'idrolisi. Si

tratta di reti morbide, malleabili e prive di memoria plastica. Un importante vantaggio è il basso costo del materiale.

Klinge et al (1998) calcolano parametri fisico-meccanici del Mersilene®: ha una densità di 39.5 g/m<sup>2</sup>, resistenza al taglio mediamente pari a 6.5 N, resistenza a trazione di 19.5 N/cm ed elongazione del 16 % ad una forza di 16 N/cm. È molto estensibile in una sola direzione quindi deve essere correttamente orientata quando utilizzata.

Corey et al (2011) valutano le proprietà fisico-meccaniche del Parietex®. Il diametro dei filamenti è di 338.8 µm, spessore della rete è pari a circa 0.52 mm con densità di 119.2 g/m<sup>2</sup> (protesi pesante). Il diametro molto elevato riduce la flessibilità del materiale e conseguentemente quella della parete addominale. Resistenza al taglio mediamente pari a 30 N (32.66 N in direzione parallela, 28.6 N nella direzione ortogonale). Dalle prove meccaniche uniassiali: resistenza a trazione di 6.63 MPa in direzione parallela, 15.51 MPa in quella ortogonale. Resistenza allo scoppio di 112.9 N/cm e deformazione del 3.5 % ad una forza di 16 N/cm.

La superficie di queste protesi è finemente ruvida, per cui, poste a contatto con i tessuti, tendono ad aderire immediatamente per un meccanismo fisico e non hanno tendenza a dislocare o a scivolare.

Per la loro particolare leggerezza (sono lightweight) e morbidezza tendono a ripiegarsi e per questo devono essere attentamente distese. Le dimensioni dei pori (vanno fra 80 µm e 1120 µm, quindi classificati come materiali macroporosi) sono superiori a quelle del polipropilene, in modo da velocizzare la migrazione cellulare e incrementare l'intensità di adesione con i tessuti (Gonzales et al, 2005). Il tessuto di granulazione neoformato, prodotto come risposta dell'ospite all'impianto di queste protesi, si sviluppa tra le maglie della rete che così viene tenacemente incorporata da un'importante reazione fibroblastica. Queste reti contraggono aderenze con i visceri addominali con cui vengono a contatto e, per il fatto di essere costituite da un polifilamento, queste protesi sono più esposte al pericolo di infezioni rispetto alle reti monofilamento; se i germi si moltiplicano tra i filamenti della rete si possono avere delle suppurazioni croniche con fistolizzazioni che per essere completamente dominate possono richiedere l'allontanamento del materiale. L'uso del Mersilene è stato confrontato (Leber e colleghi, 1998) con quello del Marlex, Prolene e Gore-Tex e sono state riscontrate molte più infezioni, ostruzioni intestinali, recidive e fistole con il Mersilene. Altri studi condotti da Yaghoobi e colleghi, 2007, hanno messo a confronto il Mersilene con il Prolene, impiantati usando una tecnica chirurgica diversa dal precedente studio. I due

materiali a confronto comportano circa le stesse complicanze e in un numero paragonabile. Questo a dimostrazione del fatto che, i risultati che si possono ottenere con una rete protesica sono altamente influenzati anche dalla tecnica chirurgica applicata e dall'orientamento della mesh. Sulla rete, infatti, non è riportata la direzione in cui il materiale presenta maggiore o minore resistenza a trazione, maggiore o minore elasticità, compromettendo la riuscita dell'intervento.

### 2.2.2 Reti riassorbibili

Le protesi riassorbibili sono state sviluppate a causa dei rischi di infezione e di riduzione della mobilità della parete addominale che una protesi permanente non riassorbibile può causare a lungo termine.

Le reti riassorbibili più comunemente usate sono di due tipi: la rete multifilamento in **Vicryl**<sup>®</sup> (Ethicon, Somerville, NJ) e la rete monofilamento in **Dexon**<sup>®</sup> (Davis & Geck, Wayne, NJ). La prima, costituita da poliglattina 910 (derivato dall'acido glicolico e dall'acido lattico in proporzione di 9:10, 90 % acido glicolico e 10 % acido lattico) ha una maglia molto stretta e sottile; la seconda, formata da acido poliglicolico (95 % acido lattico e 5 % acido glicolico) è più spessa ed i fori del tessuto sono più grossolani. Entrambe sono morbide, flessibili, facilmente malleabili e dotate di scarsa estensibilità. Queste protesi sono composte di materiale non permanente, riassorbibile attraverso un processo chimico di idrolisi, non biologico, di fagocitosi; l'acido glicolico che viene così liberato è dotato di una azione antibatterica e dopo essere passato in circolo viene eliminato per via respiratoria e renale. Queste protesi messe a contatto, all'interno del peritoneo, con i visceri endoaddominali, favoriscono la formazione di aderenze intraddominali, ma si riducono in seguito al riassorbimento del materiale.

L'efficacia meccanica di tenuta di questo materiale si esaurisce nel tempo, infatti, applicate nei tessuti, vengono completamente riassorbite nel giro di 80 giorni. In generale, nell'arco di trenta giorni, entrambi i materiali vengono degradati per idrolisi al 50 % ed entro il 75° giorno l'idrolisi ha raggiunto il 90% (Law et al 1989). Alcuni test eseguiti in modelli addominali di ratto, dimostrano che il riassorbimento della poliglattina 910 è più rapido dell'acido poliglicolico (Tyrell et al, 1989). La resistenza alla trazione di entrambi i materiali rimane invariata nell'arco dei primi 10 giorni. La poliglattina 910, entro il 14° giorno, perde in percentuale il 50% della resistenza a trazione ed entro il 21° giorno viene persa fino al 70%. Mentre l'acido poliglicolico mantiene la sua resistenza a trazione per almeno 9

settimane dall'impianto.

Soltanto per il Vicryl sono stati pubblicati e resi noti i valori di prove meccaniche condotti in uno studio effettuato da Pott e colleghi (2012). La tessitura è di tipo knitted, lo spessore della rete è di 0.2 mm e la sua resistenza alla trazione è di 45 N/cm.

Da altri studi si conoscono l'elongazione a rottura e il modulo elastico. Entrambi i materiali hanno elongazione a rottura compresa tra il 18 e 25 % e modulo elastico varia nel range 7-14 GPa.

Uno dei loro vantaggi e motivo della loro realizzazione è l'elevata resistenza alle infezioni e quindi possono essere impiegati in siti contaminati dove una sutura primaria non è fattibile. I materiali sintetici riassorbibili non devono essere impiegati quando sia richiesta una resistenza protratta alla tensione. Costituiscono un reticolo per la formazione di nuovo collagene e poi vengono riassorbiti. Quando la maggior parte della rete è stata idrolizzata, l'infiltrazione di tessuto fibroso è insufficiente per supportare i tessuti in tensione. Sono quindi reti utili a scopo temporaneo, ad esempio in caso di riparazioni primarie ritardate oltre che nei casi in cui la resistenza alla tensione non rivesta alcuna importanza. La percentuale di recidive è superiore al 50%, ma ove possibile conviene riparare con materiali riassorbibili ed, eventualmente, riparare con un materiale non riassorbibile solo in un secondo momento.

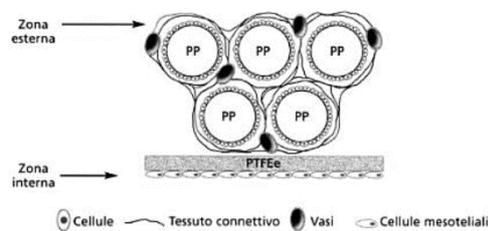
### **2.2.3 Reti composite**

Per unificare in una sola protesi le buone proprietà delle protesi riassorbibili e non, sono nate le protesi composite, note anche come "*protesi di seconda generazione*". In questo modo si possono ottenere le tre qualità di base di un impianto: buona integrazione con i tessuti, buon comportamento a livello peritoneale e buona resistenza meccanica post impianto.

Le protesi composite servono per la riparazione di grandi difetti erniari, nei quali si deve arrivare a una ricostruzione della parete addominale e non c'è praticamente supporto di tessuto; inoltre si deve tener conto del fatto che le protesi devono rimanere a contatto con il peritoneo viscerale. Le protesi di tipo composto o composite hanno aperto un ampio ventaglio di possibilità nella riparazione di grandi sventramenti. Per questo l'obiettivo prioritario di queste protesi è migliorare il comportamento in relazione all'interfaccia viscerale. Con queste protesi si evita la comparsa di alcune complicanze, come quadri di ostruzione intestinale e/o fistole entero-cutanee, generate, per la maggior parte dei casi, dal contatto tra l'intestino e il materiale protesico.

Le protesi composite sono costituite di due componenti generalmente uniti da colle acriliche, termosaldati o bloccati da una sutura. Uno è il materiale principale (componente primario), al quale si può aggiungere un altro materiale per svolgere una funzione specifica che non può essere svolta dal primario (secondo componente). Perciò queste protesi ricorrono a un biomateriale nel quale il componente primario assume il compito di integrarsi con i tessuti, mentre il componente secondario deve essere posizionato a diretto contatto con il peritoneo viscerale e controlla il comportamento a livello di questa interfaccia.

I biomateriali che costituiscono il componente primario sono, di solito, protesi di polipropilene o poliestere. Il componente secondario invece può essere di tipo assorbibile o non assorbibile (Fig. 2.2).



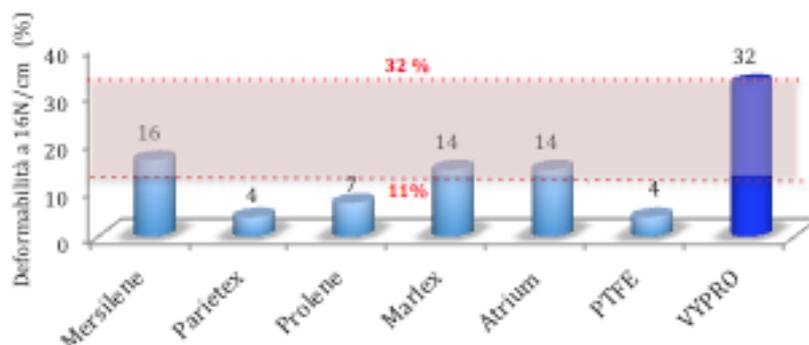
**Fig.2.2:** rappresentazione schematica dell'integrazione di una protesi composita con componente secondario non riassorbibile.

Sono molti i materiali riassorbibili impiegati, tra questi: poliglattina 910, poliglecaprone 25, cellulosa ossidata rigenerata, collagene, acido ialuronico, polietilenglicole, omega 3. Quelli non riassorbibili: ePTFE, poliuretano e titanio.

Il concetto che sta alla base di queste protesi è evidente: il materiale non riassorbibile raggiunge un elevato grado di stabilità dopo l'impianto e, grazie al materiale riassorbibile, dopo l'assorbimento rimane una minor quantità di materiale estraneo nell'organismo. Si riassorbe in un periodo di 30-120 giorni e, dopo l'assorbimento, difficilmente si formano aderenze viscerali perché la riperitonealizzazione avviene già nei primi 5-7 giorni.

Le protesi con la seconda componente riassorbibile sono dette "protesi composite parzialmente assorbibili" e il componente non riassorbibile può essere realizzato con polipropilene a bassa densità o poliestere. Una delle prime reti in polipropilene è la **Vypro**<sup>®</sup> (Ethicon, Johnson&Johnson, Somerville, USA) protesi leggera (25 g/m<sup>2</sup>), macroporosa (3-5mm), multifilamento e poliglattina 910 come componente assorbibile. Questo materiale

dimostra che, grazie alla leggerezza, non compromette la mobilità della parete addominale, infatti ha una deformabilità del 32% alla forza fisiologica di 16N/cm (Fig. 2.3):



**Fig.2.3:** range di deformabilità della parete addominale (11-32%) a 16 N/cm e valori di deformabilità di materiali sintetici a 16N/cm. Migliore prestazione della rete Vypro.

Altri esempi di protesi impiantabili composite parzialmente assorbibili sono: **UltraPro**<sup>®</sup> (Ethicon, Johnson&Johnson, Somerville, USA) polipropilene e poliglacaprone 25, **Proceed**<sup>®</sup> (Ethicon, Johnson&Johnson, Somerville, USA) polipropilene ricoperto da un film non assorbibile di polimero polidioxanone e da uno strato di cellulosa ossidata rigenerata, **C-Qur**<sup>®</sup> (Atrium Medical Corporation, Hudson, NH, USA) polipropilene e grasso omega 3. Lo strato riassorbibile di omega 3 riduce le adesioni, ha proprietà anti-infiammatorie e da alcuni test su animali sembra avere proprietà antimicrobiche (non ancora validato con trials clinici). **Parietex Composite**<sup>®</sup> (Covidien, Mansfield, MA, USA) poliestere con uno strato di collagene bovino. Il lato in poliestere si integra bene nella parete, mentre il collagene sul versante dei visceri protegge l'intestino e si dissolve quando il poliestere è completamente incorporato.

In commercio esistono anche le protesi composite completamente non assorbibili, dove anche il componente secondario è non assorbibile. Queste protesi permanenti fondono i vantaggi delle reti micro e macroporose e devono quindi essere posizionate con una specifica orientazione: il lato a contatto con i visceri è microporoso e previene le aderenze viscerali, mentre il lato opposto è spesso macroporoso per permettere l'integrazione tissutale.

Una delle prime è la rete **Composix E/X**<sup>®</sup> costituita da un doppio strato di polipropilene pesante e ePTFE microporoso, ma è stata scartata fin da subito. La contrazione della componente in polipropilene è maggiore a quella del ePTFE. A questo consegue un

arrotolamento della mesh che espone il polipropilene ai visceri. È stata successivamente sviluppata la rete **Composix L/P®** in cui il polipropilene pesante è sostituito da quello leggero migliorando così l'integrazione, e riducendo la risposta infiammatoria.

Quelle protesi in cui il film adiacente ai visceri è di titanio (**Timesh®**, Gfe Medizintechnik GmbH, Nürnberg, Germany) hanno dimostrato una risposta infiammatoria ridotta se paragonata alle altre protesi. Esistono il **TiMesh® light** e **extra-light** con densità 35 g/cm<sup>2</sup> e 16 g/cm<sup>2</sup> rispettivamente a seconda del polipropilene usato. Sono materiali in polipropilene e una delle superfici è ricoperta da uno strato di metallo inerte, il titanio. Questa copertura in titanio migliora la biocompatibilità e riduce l'attacco da parte di batteri. Il TiMesh® extralight presenta però uno svantaggio: resistenza a trazione pari a 12 N/cm, valore significativamente più basso del valore minimo richiesto. Altro svantaggio delle reti Ti-Mesh è sicuramente il costo: 195\$-225\$ per foglio.

Tra le protesi composite, vi è anche una rete commerciale che, poiché rappresenta quella più impiegata in tutta la casistica generale per la cura di ernie e laparoceli, e poiché non risultano in letteratura dati sperimentali e note di modellistica inerenti, è oggetto di questo studio.

Si tratta di un materiale polimerico composito, che da un lato favorisce l'integrazione, dall'altro inibisce la formazione di aderenze.

### 2.3 Reti protesiche con derivazione da materiali biologici

Al giorno d'oggi, l'uso di reti e membrane polimeriche permanenti e sintetiche è considerato il metodo migliore, che non introduce tensioni, per la riparazione di difetti erniari. Esse rinforzano la parete addominale, ma possono causare complicazioni: fistole, contrazione della rete, aderenze intraperitoneali, sensazione di corpo estraneo e aumento della rigidità della parete. Le infezioni del materiale protesico sintetico sono temute sia dai pazienti, sia dai clinici. I microorganismi aderiscono al polimero e generano un *biofilm* che porta alla cronicizzazione dell'infezione. Le complicanze e i costi derivanti dalle infezioni sono motivo, per i chirurghi, di evitare il loro uso nei casi che presentano contaminazione di microorganismi o in casi ad elevato rischio di infezione.

Molte sono le ricerche effettuate sui materiali sintetici volte a minimizzare il rischio di complicazioni che possono comportare, ma l'obiettivo principale è quello di progettare materiali alternativi che garantiscano durabilità, stabilità meccanica, funzionalità, migliore qualità di vita per il paziente, e questo soprattutto per i casi che presentano contaminazione

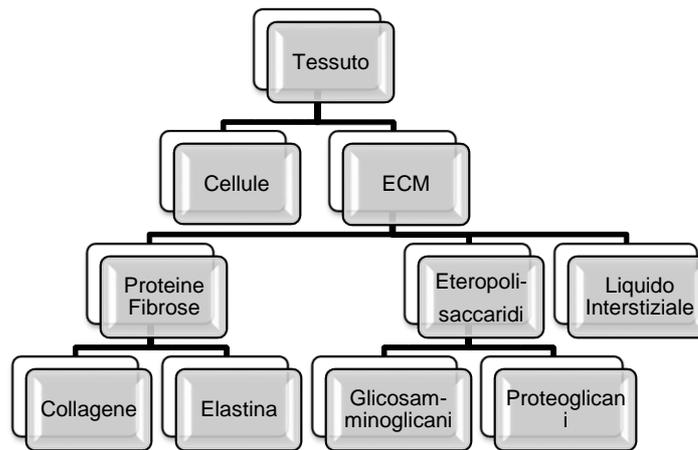
da batteri. Nasce così l'era degli impianti biologici derivati dalla matrice extracellulare (ECM).

### 2.3.1 Origine e trattamento del materiale biologico

Gli *scaffolds* per sostituire tessuti sono realizzati utilizzando biomateriali di origine sintetica o biologica. I primi sono facilmente processabili in varie forme, riproducibili, e con un largo spettro di proprietà differenti e modulabili. I materiali naturali presentano proprietà molto più limitate, ma sono caratterizzati da una specifica struttura, forma e attività biologica essendo costituiti da materiali di origine vivente. Nelle applicazioni cliniche si richiede, infatti, che il materiale impiantato bilanci temporaneamente una funzione di supporto meccanico e interagisca con i tessuti circostanti senza indurre una risposta infiammatoria incontrollata. Il punto critico risiede nella risposta a lungo termine, in quanto si richiede una progressiva e controllata sostituzione dello *scaffold* con matrice extracellulare prodotta dalle cellule, al fine di ottenere una totale sostituzione della lesione originale con materiale biologico e per evitare il rischio di complicazioni associate alla presenza di materiale estraneo al corpo, su un arco temporale ampio.

Hanno una durabilità maggiore dei materiali assorbibili e fungono da supporto permanente anche nelle circostanze peggiori.

I materiali naturali sono spesso utilizzati nell'ingegneria dei tessuti biologici. In generale i tessuti biologici possono essere considerati come materiali compositi costituiti da un numero variabile di cellule legate da una sostanza complessa denominata *matrice extracellulare* (ECM) (Fig. 2.4)



**Fig.2.4:** composizione del tessuto biologico.

La matrice extracellulare è uno spazio intercellulare di materiale gelatinoso e viscoso secreto dalle cellule stesse. Le macromolecole che costituiscono la matrice extracellulare della maggior parte dei tessuti connettivi vengono prodotte da cellule specializzate denominate *fibroblasti*.

Fornisce una impalcatura a rete nella quale le cellule si annidano. Le cellule costituiscono il tessuto vivente vero e proprio e sintetizzano i componenti della ECM per rispondere alle loro necessità; il che significa che struttura e funzione della matrice sono specifiche e uniche nei diversi tessuti tanto quanto le cellule che li compongono.

La matrice extracellulare è un'entità strutturale e complessa, formata da un intreccio di eteropolisaccaridi (*glicosamminoglicani* e *proteoglicani*) e proteine fibrose (*collagene* ed *elastina*), nel quale vengono trattenute quantità rilevanti di liquido interstiziale, rappresentato prevalentemente da acqua. La presenza di un'organizzazione strutturale ben definita conferisce al sistema extracellulare viscosità, consistenza, resistenza ed interessanti proprietà come collante, lubrificante ed ammortizzatore d'urti. Non ha solo funzioni di stabilizzazione strutturale dei tessuti, ma svolge un complesso ed attivo ruolo nella trasmissione di segnali: regola lo sviluppo, la migrazione, la proliferazione, la forma e la funzione delle cellule che sono in stretto contatto con essa. La connessione del citoscheletro delle cellule con la ECM, permette alle cellule di catturare e rispondere agli stimoli meccanici, convertendo i segnali meccanici in segnali chimici che influenzano il comportamento delle cellule (migrazione, adesione, ecc).

Le proteine fibrose, collagene ed elastina, sono inframezzate ai proteoglicani e formano un reticolo di legami trasversali che impartisce consistenza e resistenza a tutta la matrice

extracellulare. La loro principale funzione è quella di fare da supporto strutturale che, combinato con il liquido interstiziale, è capace di resistere alle forze di trazione e alla compressione del tessuto. Quest'ultima data dalla componente liquida della matrice.

Il collagene è una proteina prettamente strutturale e svolge funzioni di supporto e collegamento. Le fibre di collagene assicurano la resistenza alla trazione del tessuto. L'elastina è una proteina fibrosa con conformazione spiraliforme ad avvolgimento disordinato (*random coil*). Questa particolare struttura, assieme ai numerosi legami reticolari, consente alle fibre di elastina di avere un *comportamento elastico*, ossia di estendersi sotto l'azione di una forza traente e di tornare alla posizione di partenza una volta cessata l'azione della forza. Le fibre di elastina non sono organizzate in fasci, come le fibre di collagene, ma in modo da formare dei reticoli. Esse sono intrecciate con le fibrille di collagene che, essendo invece dotate di scarsa elasticità, limitano l'entità della deformazione, evitando così la lacerazione dei tessuti.

Le matrici extracellulari sono un complesso biomateriale naturale che offre un supporto meccanico e influenza il destino delle cellule e le loro funzioni. La ragione per cui le matrici extracellulari vengono impiegate nella riparazione delle pareti addominali sono molteplici: per evitare l'infezione acuta e/o cronica, l'infiammazione cronica e la formazione di aderenze viscerali e rendono minimo il rischio di infezione in situazioni contaminate. I loro svantaggi sono essenzialmente il costo e la disponibilità.

Le matrici extracellulari impiantabili differiscono per la loro *origine*, infatti possono essere distinte in allo-impianto o xeno-impianto. Quando la sorgente del tessuto è umana si parla di allo-impianto, quando invece la sorgente è animale si parla di xeno-impianto. In quest'ultimo caso l'ECM può essere di origine porcina o bovina. La fonte cellulare allogenica (donatore e ricevente sono della stessa specie) è immunocompatibile, ma di disponibilità limitata. Gli allo-impianti sono procurati da donatori umani i cui familiari ne hanno dato il consenso e il recupero del tessuto avviene in ambienti approvati dalla FDA. L'intero processo di donazione e ottenimento del tessuto è lungo, multifasico e con numerosi controlli fatti per evitare il trapianto di tessuti contaminati. I requisiti dei donatori (non devono aver contratto i virus dell'HIV, dell'epatite B e C, non devono aver assunto sostanze tossiche, ecc), le modalità di estrazione e di processamento del materiale sono tutte regolamentate dalla FDA. La fonte cellulare xenogenica (donatore e ricevente appartengono a specie diverse) è disponibile, ma c'è il rischio di rigetto acuto e zoonosi da virus (HIV), retrovirus endogeni (PERV), prioni (BSE). La FDA fornisce linee guida per la selezione di

animali qualificati in modo da non introdurre agenti infettivi, batteri, funghi e per evitare la trasmissione di malattie virali e batteriche. Tessuti di derivazione bovina e porcina sono classificati come dispositivi medici.

Esse differiscono anche per la *composizione*: possono essere ottenute da derma, pericardio o sottomucosa intestinale. I tessuti da cui si ricava lo *scaffold* di ECM hanno struttura e proprietà diverse in base al numero, tipologia e modalità di associazione delle cellule e in base alle caratteristiche chimico-fisiche ed ai rapporti quantitativi tra i diversi componenti della matrice extracellulare.

Le matrici extracellulari usate come reti chirurgiche differiscono anche per le *modalità di trattamento*, infatti questi biomateriali di origine biologica devono essere previamente trattati in modo da renderli acellulari e per ridurre o eliminare il carattere immunogenico utilizzando campi chimici o radiazioni.

Questi polimeri naturali acellulari vengono impiantati durante la riparazione di ernie e laparoceli per facilitare la formazione di nuovo tessuto. Forniscono le componenti extracellulari necessarie alla completa guarigione permettendo la formazione di nuovo tessuto, e restituiscono l'integrità funzionale e meccanica alla parete addominale. Degradano nel periodo di post-impianto venendo gradualmente e lentamente sostituite da nuova ECM prodotta da cellule residenti, i fibroblasti, che migrano, proliferano e si differenziano sulla protesi impiantata.

Tutti i tessuti disponibili devono essere inizialmente puliti e disinfettati per inattivare micro-organismi presenti, in seguito vengono processati in modi diversi (spesso con tecniche non rivelate dai produttori). Sono tre gli aspetti rilevanti:

1. *decellularizzazione della matrice extracellulare*: cellule e materiale nucleare (DNA, RNA) vengono eliminati in modo da ridurre al minimo la probabilità di rigetto e la risposta immunitaria da parte dell'organismo. Esistono diversi metodi chimici, fisici e meccanici di decellularizzazione. Spesso questi approcci vengono combinati per massimizzarne l'effetto. Questa è tipicamente accompagnata da un lavaggio del tessuto in un bagno chimico o enzimatico.
2. *cross-linking artificiale*: il collagene naturale è costituito da tre catene polipeptidiche a formare una tripla elica con legami idrogeno intermolecolari. È questa struttura compatta che dona al collagene la sua elevata resistenza a trazione. Con l'età i legami si indeboliscono, per questo alcuni materiali possono essere

intenzionalmente reticolati per dare maggiore stabilità e ridurre la rapidità di una eventuale biodegradazione del materiale una volta impiantato.

Può essere ottenuto usando sostanze differenti: gluteraldeide, diisocianato di esametilene e 1-etil-3 carbodiimide.

Un materiale non reticolato può essere completamente incorporato e riassorbito nell'arco di tre mesi, mentre una mesh volutamente cross-linkata può persistere per anni.

3. *sterilizzazione*: è l'ultimo processo a cui va sempre incontro il materiale xenogenico per garantire l'assenza di batteri o virus, ma che viene applicato anche su alcuni materiali allogenici. Il processo varia in base al materiale costituente la protesi (etanolo, etilene, radiazioni gamma o radiazioni ionizzanti con tecnologie e-beam).

Tutti questi trattamenti vanno fatti con attenzione perchè possono alterare le originali proprietà chimico-fisiche, meccaniche, termiche e di degradazione del tessuto. I loro effetti non sono ancora ben noti e delucidati, ma è noto che gli agenti chimici usati per la decellularizzazione possono permanere all'interno della mesh causando reazioni infiammatorie e tossiche nel paziente.

## 2.3.2 Protesi di derivazione porcina

### 2.3.2.1 Permacol™

Prodotto da Tissue Science Laboratories (Andover, MA) e approvato dalla Food and Drug Administration nel 2000 come tessuto sostitutivo, è stato inizialmente usato per la ricostruzione del pavimento pelvico e successivamente impiegato in clinica anche nell'ernioplastica e nei laparoceli.

È una protesi acellulare con fibre di collagene ed elastina, resistenti, ma flessibili, ricavata da derma porcino che possiede un'architettura tridimensionale di collagene molto vicina a quella del tessuto umano. Il derma viene reso acellulare con metodi enzimatici, chimicamente reticolato per resistere alla rapida degradazione da parte della collagenasi, prolungando la sua permanenza in vivo e sterilizzato con radiazioni gamma. È un materiale pronto all'uso che non richiede reidratazione e specifiche orientazioni.

Si tratta di una protesi xenogenica non allergenica, antigenica, che non determina rigetto o reazione da corpo estraneo. Fino ad oggi non sono stati riscontrati casi di trasmissioni di malattie tra specie (dal maiale all'uomo) e, anche se non impossibile, è ritenuto improbabile.

Studi in vitro hanno confermato una riduzione della risposta immunitaria. In un modello animale, una protesi in Permacol™ stimola una iniziale infiltrazione cellulare dominata da neutrofili e macrofagi. Anche se questa infiltrazione raggiunge il picco dopo 7-14 giorni dall'impianto, è meno intensa e non persiste se paragonata con la risposta infiammatoria indotta dall'impianto di materiali sintetici. La risposta infiammatoria stimolata dal Permacol™ declina rapidamente, raggiungendo livelli trascurabili a 90 giorni dall'impianto. Presenta inoltre la biocompatibilità dei tessuti naturali, è rapidamente colonizzata dai vasi sanguigni che lo rendono resistente alle infezioni (studi su animali dimostrano che la rivascolarizzazione avviene nei primi 7 giorni. Mancano invece pubblicazioni di trials clinici). Favorisce la crescita cellulare permettendo l'integrazione nel tessuto ospite senza aderenze viscerali e la deposizione di nuovo collagene è più ordinata rispetto ad una rete sintetica. Queste caratteristiche consentono di utilizzarla anche a diretto contatto dei visceri e in presenza di ferite infette. Il cross-linking stabilizza il collagene contro l'attività della collagenasi, enzima responsabile della sua degradazione, ma non solo. Molti batteri possiedono attività collagenolitica e il cross-linking rende sicure le protesi anche in presenza di enzimi litici di origine batterica. In generale, materiali eccessivamente reticolati, aumentano la resistenza alla degradazione e al riassorbimento della protesi, ma al contempo impediscono l'integrazione e la crescita di nuovo tessuto, portando ad un incapsulamento della mesh stessa. Al contrario, materiali con debole cross-linking possono essere riassorbiti velocemente, tanto che lo scheletro di ECM sparisce ancor prima che il tessuto ospite abbia depositato nuova ECM. Il Permacol™ possiede il giusto grado di cross-linking che permette l'infiltrazione cellulare e la formazione di neovasi.

Presenta inoltre la resistenza dei materiali sintetici: studi su ratti che mettono a confronto la rete Permacol con reti in polipropilene dimostrano che, a 15 giorni dall'impianto, la rete di derma porcino si indebolisce, ma nel tempo la resistenza a trazione aumenta, raggiungendo valori di resistenza comparabili con quelli del polipropilene a 90 giorni dall'impianto (Zheng F et al, 2004). Altri studi su ratti valutano le proprietà del Permacol™ a sei mesi dall'impianto. La sua resistenza a trazione è superiore alle altre protesi biologiche (Peri-Guard, Veritas, Alloderm) (Wolfgang et al, 2007). Nel 2012 Deeken et al. caratterizzano il materiale con prove meccaniche secondo le normative ASTM, i cui valori si riportano nella tabella di seguito:

Spessore (mm)	Resistenza a trazione (MPa)	Resistenza al taglio (N)	Resistenza allo scoppio (N/cm)	Deformazione ad una tensione di 16 N/cm (%)
0.91±0.008	8.22±1.38	10.10±0.5	66.23±10.82	13.09±0.16

Deeken aveva stabilito dei valori di soglia per una soddisfacente riparazione delle pareti addominali attraverso l'impiego di reti protesiche. La resistenza al taglio deve superare i 20 N, la resistenza allo scoppio deve superare i 50 N/cm, mentre la deformazione deve essere compresa tra il 10%-30%. Tutti i parametri soddisfano i requisiti, eccetto la resistenza al taglio.

È disponibile in più dimensioni, fino a 28x40 cm, con spessori dai 0.5 ai 1.5 mm e il costo è di 8.73 \$/cm<sup>2</sup>.

### 2.3.2.2 Surgisis®

Prodotto da Cook Biotech (West Lafayette, IN) e approvato dalla FDA nel 1999 per la riparazione di tessuti molli. È un materiale ricavato da sottomucosa di piccolo intestino di maiale (SIS – Small Intestinal Submucosa, Surgisis) per trattare difetti di parete in campi infetti o potenzialmente tali. È lo strato più resistente della parete intestinale. Dopo la decelularizzazione viene sterilizzato, senza subire il passaggio intermedio del cross-linking e prima dell'utilizzo richiede reidratazione. Viene processato dai produttori in passi multipli, facendo attenzione alla qualità del tessuto selezionato e viene trattato con acido peracetico per ridurre al minimo il rischio di trasmissione di agenti patogeni. Fino ad oggi non sono stati riportati casi di trasmissioni di patologie dall'animale all'uomo.

Oltre al collagene, la matrice extracellulare contiene glicoproteine, proteoglicani e glicosamminoglicani che facilitano il rimodellamento e la riparazione tissutale. Nella mesh sono stati identificati anche numerosi fattori di crescita fondamentali per la migrazione cellulare. Prima migrano le cellule tipiche della risposta infiammatoria, poi avviene l'invasione e la proliferazione dei fibroblasti del tessuto ospite a cui segue la deposizione di nuovo collagene. Sono stati identificati anche dei fattori di crescita (VEGF) che inducono la migrazione di cellule endoteliali responsabili della neovascolarizzazione.

La rete SIS invoca una limitata infiammazione e porta ad una progressiva deposizione di tessuto connettivo tipico di una fascia nativa, piuttosto che di un tessuto cicatriziale tipicamente prodotto da mesh non riassorbibili. A 90 giorni dall'impianto è presente

collagene disposto in maniera organizzata, muscolo scheletrico e tessuto adiposo. È noto che risposte infiammatorie acute sono responsabili delle adesioni. Grazie alla rete Surgisis le adesioni che si formano sono in minor quantità e non sono tenaci e dense come quelle nelle reti di polipropilene.

Si tratta di una rete protesica biodegradabile e riassorbibile. L'impianto viene gradualmente ripopolato dalle cellule del tessuto ospite fino alla completa sostituzione della protesi da tessuto neoformato e maturo, identico a quello dell'ospite, nell'arco di 6-12 mesi. L'utilità clinica di materiali degradabili dipende dal bilancio tra velocità di degradazione e velocità di rimodellamento. Se una mesh degrada prima di una adeguata infiltrazione, differenziazione cellulare, deposizione di collagene e neovascolarizzazione, il tessuto neoformato avrà una resistenza insufficiente. Recenti studi hanno riportato un'accelerata degradazione della rete Surgisis quando impiantata in campi infetti, che causa la formazione di una recidiva. È suscettibile alla degradazione di batteri, tuttavia, la percentuale di recidive è ridotta quindi è un materiale approvato per la riparazione di difetti parietali in campi contaminati.

Dagli studi condotti da Deeken la rete SIS presenta i seguenti valori:

Spessore (mm)	Resistenza a trazione (MPa)	Resistenza al taglio (N)	Resistenza allo scoppio (N/cm)	Deformazione ad una tensione di 16 N/cm (%)
1.37±0.036	2.53±0.25	32.13±5.8	200±4.74	13.57±0.18

Una volta impiantato la sua resistenza a trazione diminuisce, ma, a un mese dall'impianto, ritorna al suo valore iniziale. Questo incremento probabilmente riflette una combinazione del materiale impiantato con il tessuto neoformato.

La rete è disponibile in varie dimensioni, fino a 20x20 cm con un prezzo di 3.40 \$/cm<sup>2</sup>

### 2.3.2.3 Altri materiali

In commercio sono disponibili molte altre reti protesiche ricavate da derma porcino, di cui però sono poche le pubblicazioni e i risultati disponibili. Tra queste troviamo lo Strattice<sup>TM</sup> ed il XenMatrix<sup>®</sup> che non vengono reticolati, infine il Collamend<sup>®</sup> che subisce cross-linking. Di questi mancano dati riguardanti la trasmissione di patologie, la degradazione, la suscettibilità alle infezioni, esperienze cliniche. Si conoscono solo alcune proprietà meccaniche derivanti da un recente studio di Deeken et al (2012) che sono riportate

di seguito. Si evidenziano i valori che non soddisfano i requisiti minimi per una ottimale riparazione del difetto.

Nome	Spessore (mm)	Resistenza a trazione (MPa)	Resistenza al taglio (N)	Resistenza allo scoppio (N/cm)	Deformazione ad una tensione di 16 N/cm (%)
Strattice™	1.76±0.012	9.92±1.14	27.54±1.9	270.50±48.91	9.59±0.76
XenMatrix®	1.95±0.012	11.95±0.80	24.50±1.9	377.00±41.34	11.59±0.36
Collamend®	1.22±0.013	11.48±1.75	17.13±1.3	110.30±7.80	5.85±0.23

### 2.3.3 Protesi di derivazione bovina

Si tratta di protesi ricavate da pericardio bovino (Tutopatch®, Veritas®, Periguard®). I processi di produzione rimuovono l'acqua e le sostanze che potrebbero causare una reazione allergica o un rigetto e trasmissioni di patologie (batteri, virus, prioni) e distruggono gli acidi nucleici, in modo da ottenere una struttura di solo collagene che conserva la sua architettura nativa. Il Periguard® è simile al Veritas®, differisce per il cross-linking a cui viene sottoposto e per il fatto che possiede due facce diverse, una rugosa ed una liscia. Quest'ultima deve essere posta a contatto con i visceri. Alcuni studi hanno dimostrato che il cross-linking del pericardio bovino è più efficace rispetto a quello di altri materiali. La sua resistenza ad una degradazione enzimatica è significativamente maggiore e questo suggerisce che la specie da cui deriva lo scaffold influenza la resistenza alla degradazione.

La protesi consiste in una struttura tridimensionale di tessuto connettivo di puro collagene con fibre intrecciate in più direzioni. Questa multidirezionalità garantisce resistenza meccanica in tutte le direzioni, quindi non richiede una particolare orientazione al momento dell'impianto. Il tessuto connettivo di collagene con fibre multidirezionali mantiene la resistenza meccanica e l'elasticità del tessuto nativo e al contempo funge da guida e substrato per la formazione di neotessuto. Resiste alle infezioni e non causa adesioni peritoneali.

Dallo studio di Deeken et al. sono noti alcuni parametri relativi al comportamento meccanico del Veritas e Periguard.

Nome	Spessore (mm)	Resistenza a trazione (MPa)	Resistenza al taglio (N)	Resistenza allo scoppio (N/cm)	Deformazione ad una tensione di 16 N/cm (%)
Veritas®	0.80±0.017	9.38±1.92	15.06±2.2	128.60±8.52	25.60±1.26
PeriGuard®	0.47±0.027	21.51±1.59	14.34±2.0	99.05±16.75	20.05±1.10

Il Tutopatch ha una resistenza a trazione di 42 N/cm che è significativamente maggiore della tensione fisiologica della parete addominale (16 N/cm). In un altro studio (James e colleghi) il pericardio bovino a 52 settimane dall'impianto è risultato più resistente del polipropilene. I dati e le pubblicazioni su questi materiali sono limitati ed insufficienti, ma da questi si evince che il pericardio bovino permette l'infiltrazione delle cellule e un rimodellamento graduale. È altamente resistente, resiste alle infezioni, è poco costoso se paragonato ad altri biomateriali (circa 8.60 \$/cm<sup>2</sup>) e si ritiene che in futuro possa giocare un ruolo importante nella riparazione di ernie e laparoceli complicati e laddove una protesi sintetica è controindicata.

### 2.3.4 Protesi di derivazione umana

Sono molti gli allo-impianti ricavati da donatori cadaveri. Poiché il tessuto originale di partenza viene alterato in maniera ridotta, le protesi sono state approvate nel 2001 dalla FDA e classificate come 'tessuto umano minimamente processato'; non sono considerati dispositivi medici. Tipicamente è la banca dei tessuti che fornisce le linee guida e regola questi allo-impianti.

#### 2.3.4.1 AlloDerm<sup>®</sup>, AlloMax<sup>®</sup> e FlexHD<sup>®</sup>

AlloDerm<sup>®</sup> (LifeCell Corporation, Branchburg, NJ), AlloMax<sup>®</sup> (Tutogen Medical Inc., Alachua, FL) e FlexHD<sup>®</sup> (Ethicon Inc., Somerville, NJ) sono protesi biologiche di derma umano di donatori cadaveri, ottenuti con tecniche di proprietà riservata che conservano le proprietà biochimiche e le componenti strutturali della matrice extracellulare, promuovendo la rigenerazione tissutale. Per evitare il rigetto, il derma viene separato dallo strato di epidermide e tutte le cellule (fibroblasti e cellule endoteliali) sono rimosse. La matrice rimanente è composta principalmente da collagene, elastina, laminina e glicosamminoglicani; la composizione ricorda quella di un normale tessuto connettivo umano. Fino ad ora non sono stati riportati casi di trasmissioni di patologie. La selezione del donatore è scrupolosa e il tessuto viene sottoposto a numerose analisi microbiologiche, test istologici, ecc.

Trials clinici dimostrano che queste reti protesiche sono ben tollerate, senza causare rigetto o reazioni avverse da parte dell'organismo. Fungono da scheletro e inviano segnali per l'invasione di fibroblasti, supportano la deposizione e maturazione di collagene con concomitante rivascolarizzazione e integrazione nel tessuto ospite.

Molti studi condotti su animali documentano una bassa percentuale di adesioni quando poste a contatto con l'intestino, una rapida crescita vascolare nella mesh e una minima risposta infiammatoria. La rivascolarizzazione si verifica già nei primi sette giorni e a tre mesi dall'impianto si evidenzia una integrazione vascolare. La velocità di integrazione della mesh di derivazione umana è più rapida rispetto ad altre mesh biologiche. La rapida angiogenesi è importante per una corretta guarigione della ferita. Un tessuto vascolarizzato resiste di più alle infezioni (grazie al rilascio di cellule infiammatorie dal sangue al tessuto in via di formazione) e rilascia ossigeno e nutrienti nel sito. Gli allograft sono quindi materiali ideali in presenza di ferite infette o ad alto rischio di infezione, in grado di integrarsi senza essere contaminati. Queste bioprotesi non subiscono il cross-linking quindi suscettibili ad una più rapida degradazione da parte della collagenasi. Il materiale nel tempo viene interamente degradato e sostituito da collagene del tessuto ospite.

Le sue proprietà biomeccaniche sono paragonabili al Gore-Tex sintetico. Tutti e tre i materiali sono stati caratterizzati dal punto di vista meccanico da Deeken et al. Solamente AlloMax<sup>®</sup> non soddisfa un requisito, evidenziato in tabella.

Nome	Spessore (mm)	Resistenza a trazione (MPa)	Resistenza al taglio (N)	Resistenza allo scoppio (N/cm)	Deformazione ad una tensione di 16 N/cm (%)
AlloDerm <sup>®</sup>	2.02±0.041	20.32±0.84	84.73±10.4	1028.00±199.10	17.02±1.64
AlloMax <sup>®</sup>	1.29±0.036	14.36±0.82	16.86±4.7	290.80±58.28	26.22±3.18
FlexHD <sup>®</sup>	1.15±0.043	14.36±2.66	31.05±3.6	929.50±193.90	21.20±1.27

Del materiale AlloDerm<sup>®</sup> sono stati condotti altri studi di tipo biomeccanico, in particolare delle prove a trazione ad una velocità di 5 mm/min su provini delle stesse dimensioni. La rete protesica presenta una iniziale forza di rottura pari a 144±44 N (Cohé et al.2001), mentre, a 9 mesi dall'impianto, in un modello animale la forza di rottura all'interfaccia rete-fascia è maggiore per l'AlloDerm (106.5 N) rispetto all'interfaccia GoreTex-fascia (66.1 N) con una velocità di prova pari a 10 mm/min (Silverman et al. 2004).

L'unico svantaggio delle reti di derivazione umana è l'elevato costo: circa 26 \$/cm<sup>2</sup>.

#### 2.3.4.2 **Protesi da banca dei tessuti : fascia lata e pericardio**

La fascia lata e il pericardio umano sono altri due tessuti di derivazione umana impiegati nella chirurgia plastica nelle patologie in cui si rende necessario un tessuto dotato di notevole resistenza. La loro processazione avviene secondo protocolli certificati che non

prevedono particolari processi di decellularizzazione, in quanto materiali relativamente acellulari. Vengono sottoposti ad attente analisi microbiologiche per escludere la possibilità di contaminazione da patogeni e la sterilizzazione avviene con trattamento antibiotico. Si ottengono degli innesti che fungono da struttura tridimensionale (*scaffold*) che favorisce l'inserimento di vasi sanguigni e la formazione di nuovo tessuto. Costituiscono un supporto funzionale temporaneo con proprietà biologiche che influenzano il comportamento delle cellule vicine (migrazione, differenziazione e proliferazione) e la rigenerazione tissutale. Nel tempo vengono degradati e sostituiti da tessuto dell'ospite. Si hanno però scarse conoscenze sul loro comportamento biomeccanico.

Sede preferenziale per l'ottenimento di patch di fascia è la *fascia lata*, fascia profonda della coscia, il segmento anatomico prossimale dell'arto inferiore prelevato da donatore cadavere. Si tratta di un'estesa struttura connettivale con spessore variabile ( $0.55 \pm 0.15$  mm) che racchiude e avvolge i muscoli, garantendone stabilità e protezione (Fig. 2.5).

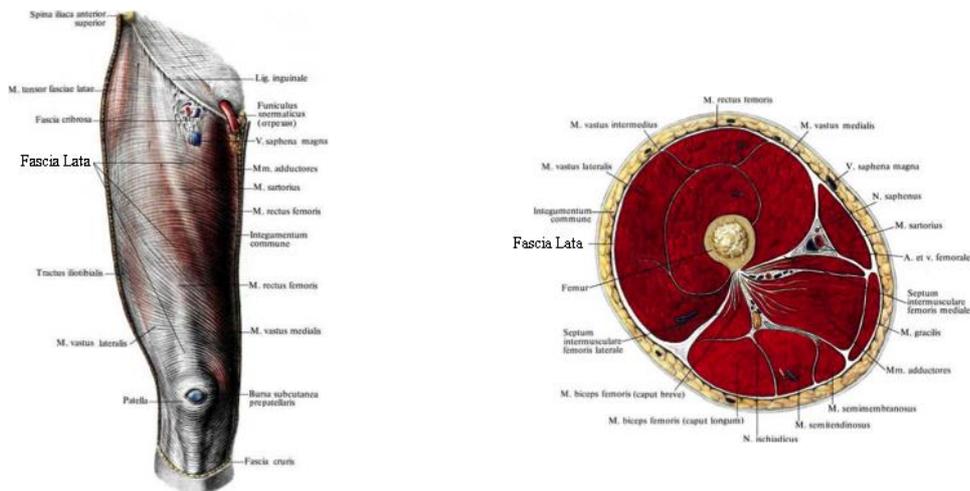


Fig.2.5: fascia lata umana.

È relativamente acellulare e composta principalmente da fibre di collagene e glicosamminoglicani, povera di fibre di elastina. Le fibre di collagene sono dotate di un naturale cross-linking che riduce la rapidità della degradazione e determina un riassorbimento graduale. Grazie alla sua limitata cellularità non causa rilevanti reazioni immunitarie ed è quindi un prodotto altamente biocompatibile che non promuove incapsulamento, fibrosi e aderenze viscerali. Costituisce un'importante opzione per la

ricostruzione di pareti addominali quando un materiale sintetico è controindicato a causa dell'elevato rischio di infezioni. È più resistente alle infezioni, si integra nel tessuto ospite più facilmente e nell'arco di 12 mesi dall'impianto viene riassorbita. Un aspetto importante che la distingue da tutti gli altri materiali biologici è che, con la sua applicazione, si ottengono risultati positivi indipendentemente dalla tecnica chirurgica impiegata.

È una guaina multistrato di fibre di collagene disposte in direzioni diverse e questa orientazione spaziale determina un comportamento anisotropo del tessuto. Quando un campione di fascia lata è sottoposto ad un test di trazione uniassiale mostra un comportamento non lineare, tipico dei tessuti molli, ed è dotata di una elevata resistenza a trazione, quindi capace di resistere alle pressioni intra-addominali che si generano.

Un'altra considerazione è il costo limitato della mesh, di circa 8.60 \$/cm<sup>2</sup>, molto inferiore ad altre protesi di derivazione umana presenti in commercio e paragonabile al costo di xenoinpianti. Inoltre la bassa percentuale di recidive e di complicanze che possono seguire, riduce la necessità di procedure chirurgiche secondarie e quindi i costi di ripetute ospedalizzazioni.

Il *pericardio umano* è un sacco siero-fibroso, spesso circa 20 µm, che avvolge e protegge il cuore (Fig. 2.6).



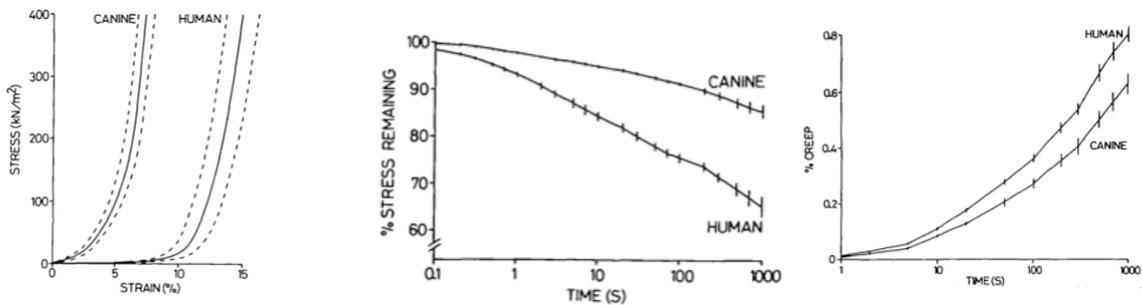
**Fig.2.6:** pericardio umano.

Grazie alle sue caratteristiche, quali la flessibilità, la consistenza, la facilità di manipolazione e l'eccellente forza tensile, è utilizzato in diverse specialità: cardiocirurgia, neurochirurgia, urologia e chirurgia plastica. Tuttavia, sono estremamente pochi i lavori scientifici condotti su questa tipologia di tessuto e in letteratura non si trovano pubblicazioni relativi all'applicazione clinica del pericardio nella chirurgia della parete addominale.

I tessuti cardiaci omologhi (homograft) presentano indubbi vantaggi: hanno caratteristiche emodinamiche migliori, sono resistenti alle infezioni, favoriscono la rigenerazione tissutale ed hanno buona durata nel tempo.

Le sue proprietà meccaniche sono state indagate in un lavoro condotto da Lee and Boughner (1985) e sono messe a confronto con le proprietà del pericardio canino (sette volte più sottile), ampiamente studiato.

I campioni di tessuto sono stati prima pre-condizionati con diversi carichi ciclici, a velocità di applicazione del carico 10 mm/min e successivamente sono stati sottoposti a prove di trazione, di rilassamento e di creep (Fig.2.7).



**Fig.2.7:** prove meccaniche su pericardio umano.

Le risposte meccaniche dei due pericardi sono molto simili, ma il pericardio umano esibisce un maggior comportamento viscoso come si evince dal rilassamento delle tensioni e dal creep. La frazione di fibre è minore, pertanto, un volume maggiore di matrice è ragione della maggiore viscosità. È più estensibile, ha una rigidità minore e anche la resistenza ultima a trazione è minore ( $2.51 \text{ MN/m}^2$  vs  $18.4 \text{ MN/m}^2$ ). Si osserva un comportamento isotropico, che può essere spiegato dalla conformazione strutturale determinata da analisi istologiche. Il pericardio umano è costituito da più piani di fibre che differiscono di un angolo di  $60^\circ$  ciascuno.

#### 2.4 Comparazione tra mesh sintetiche e mesh biologiche

L'avvento della tecnica di ricostruzione *'tension free'* ha ridotto notevolmente l'incidenza di recidive rispetto alla tecnica di sutura diretta. Le reti protesiche inducono tutte una risposta infiammatoria, che può essere più o meno intensa a seconda del materiale impiegato, sintetico o biologico.

Le reti sintetiche permanenti in polipropilene, poliestere ed ePTFE hanno il vantaggio di essere disponibili in una varietà di forme e dimensioni, sono facili da manipolare e poco costose (dai 2 ai 5 \$/cm<sup>2</sup>). Sono dotate di elevata resistenza meccanica, quindi capaci di sopportare le fisiologiche pressioni intra-addominali, ma, al contempo, la loro resistenza a trazione è superiore rispetto a quella dei tessuti nativi e questa incongruenza riduce la naturale elasticità della aponeurosi causando discomfort al paziente. Si tratta di *innesti heavy-weight*, che possono essere incapsulati piuttosto che integrati. Il processo di guarigione porta alla formazione di un tessuto cicatriziale tra i pori (fenomeno del bridging) che incapsula la mesh e la fa contrarre notevolmente riducendone la flessibilità.

Proprio per essere meccanicamente sovra-ingegnerizzati allo scopo, sono nate le *protesi sintetiche light-weight*. I pori sono più larghi e la quantità di materiale estraneo è minore. La reazione da corpo estraneo è meno intensa, riducono la reazione infiammatoria, la formazione di tessuto cicatriziale che è causa dell'incapsulamento, e lo shrinkage. La resistenza alla trazione è inferiore, ma più elastici e flessibili dei materiali ad alta densità, non compromettendo così la dinamicità della parete addominale. La sensazione di corpo estraneo è inferiore, ma entrambe le tipologie di materiali sintetici permanenti sono associati a numerose complicazioni post-operatorie: dolore cronico, seromi, sanguinamento, aderenze viscerali, ostruzioni intestinali, erosioni dei visceri, fistole enterocutanee. Tutte queste possono essere causa di recidive, ma la complicazione più temuta è l'infezione della mesh. I batteri aderiscono avidamente al polimero e producono un biofilm che li protegge dalle difese immunitarie dell'ospite e dagli antibiotici, contribuendo alla sopravvivenza batterica e all'infezione cronica.

Con l'obiettivo di ridurre il rischio di infezioni, sono state messe a punto delle *mesh sintetiche riassorbibili* (acido poliglicolico e poliglattina 910), ma si tratta di materiali da impiegare temporaneamente. Il loro impiego è correlato ad un aumento della percentuale di recidive. A distanza di tre settimane vengono riassorbiti, ed è un tempo insufficiente per la formazione di un nuovo tessuto che ristabilisca oltre alla integrità, la funzionalità e la resistenza meccanica della parete.

Un'altra complicanza associata ad alcuni materiali sintetici è la formazione di aderenze viscerali. Il contatto dei materiali sintetici con le anse intestinali dovrebbe essere evitato perché le adesioni possono provocare danni irreversibili: ostruzioni intestinali, erosione dei visceri, necrosi, fistole. L'unico materiale sintetico con capacità anti-adesive è il ePTFE che ha una superficie microporosa. Tuttavia all'interno possono insidiarsi i batteri che resistono

all'attacco dei macrofagi perché di dimensioni troppo elevate per penetrare nei micropori. È quindi un materiale che non si integra nel tessuto, ma suscettibile alle infezioni.

Nel tentativo di ridurre il tasso di infezioni e di aderenze, sono stati progettati i *materiali sintetici compositi*, che fondono i vantaggi dei materiali riassorbibili con quelli del ePTFE. Una superficie in materiale riassorbibile promuove la crescita del tessuto e l'integrazione, l'altra superficie di ePTFE minimizza l'adesione dei tessuti alla protesi. Queste protesi possono dunque essere poste in sede intraperitoneale a contatto con l'intestino, ma ancora associate alla possibilità di infezione. Pertanto l'uso di materiali sintetici è controindicato in ferite contaminate o potenzialmente tali perché maggiore è il rischio di infezione. L'infezione rende necessaria la rimozione della mesh e le ripetute ospedalizzazioni incidono sulla vita del paziente, ma hanno anche un grande impatto economico sulle aziende sanitarie.

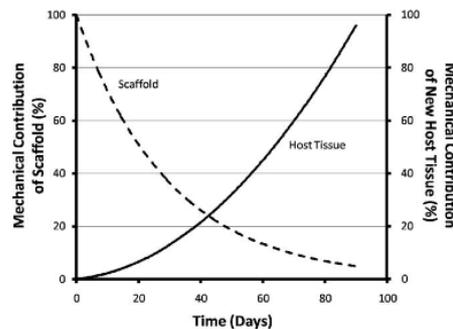
La mesh ideale dovrebbe essere fatta di una sostanza naturale biodegradabile, dovrebbe essere biocompatibile, non carcinogena, relativamente inerte, capace di promuovere la crescita di nuovo tessuto, capace di integrarsi nel tessuto ospite senza stimolare una reazione da corpo estraneo che incapsula l'impianto, evitare una contrazione eccessiva, resistente alla colonizzazione di batteri e alla infezione cronica, capace di resistere alle tensioni e alle deformazioni della parete addominale, rimanere elastica e flessibile, non sviluppare aderenze con le strutture viscerali, non causare dolore post-impianto, non deve limitare futuri accessi alle cavità addominali e deve essere disponibile a costi accettabili.

Attualmente non esistono impianti sintetici che soddisfano tutti i requisiti elencati. L'attenzione è continuamente focalizzata sullo sviluppo di un materiale che riesca a fondere tutti questi requisiti e le *protesi di derivazione biologica* sembrano essere la soluzione.

Si tratta di matrici extracellulari decellularizzate ricavate da animali (xeno-impianti) o da tessuti umani (allo-impianti). L'ECM costituisce un microambiente naturale e resistente che supporta la migrazione e la proliferazione di fibroblasti e la deposizione di nuovo collagene. Contestualmente supporta la rivascolarizzazione e viene riassorbita gradualmente, lasciando nel sito il nuovo tessuto, metabolicamente attivo. Il suo utilizzo ha dimostrato una ridotta infiammazione post-chirurgica, una rapida infiltrazione cellulare e formazione di nuovi vasi, e possono essere impiegate anche in tessuti contaminati senza andare incontro ad infezioni. Grazie alla subitanea angiogenesi, questi materiali resistono alle infezioni perché i neovasi rilasciano nutrienti e sostanze che ripuliscono e proteggono il sito dall'infezione, ma non solo. La resistenza all'infezione dipende anche dalla loro capacità di rilasciare peptidi antimicrobici quando degradano in vivo.

Le bioprotesi sono riassorbite in un arco temporale di 6-9 mesi e possono essere degradate in vivo più o meno rapidamente a seconda del grado di cross-linking tra le eliche di collagene. Il cross-linking ritarda la degradazione del collagene bloccando i siti di legame per la collagenasi.

Sono materiali con una buona resistenza meccanica, inferiore a quella dei tessuti sintetici, ma più elevata dei tessuti muscolo-aponeurotici della parete addominale. Numerosi studi dimostrano che nel primo periodo dopo l'impianto, gli scaffold di ECM mostrano una diminuzione della resistenza e questa è associata alla sua degradazione in vivo. Intanto il collagene che era stato depositato dalle cellule si organizza e, al rimodellamento del tessuto neoformato, consegue un aumento della resistenza meccanica del tessuto nel tempo. (Fig. 2.8)



**Fig.2.8:** evoluzione nel tempo della resistenza meccanica del tessuto: degradazione dello scaffold biologico e rimodellamento del tessuto neo-formato.

Oltre alla resistenza alle infezioni e alla equivalenza biomeccanica ai tessuti autologhi, un altro vantaggio è la mancata formazione di aderenze viscerali quando poste a contatto con le anse intestinali. Gli studi dimostrano che gli allo-impianti sono da preferire rispetto ai xeno-impianti, anche se si sono riportati casi di lassità del tessuto in seguito all'uso di matrice acellulare da derma umano, con conseguente gonfiore addominale e ricostruzione secondaria. La fascia lata offre il vantaggio di essere un tessuto omologo, previene il rigetto e provvede una migliore incorporazione nel tessuto nativo.

Accanto agli importanti vantaggi, non possono mancare gli aspetti negativi che limitano l'uso delle mesh biologiche.

Sono prodotte in dimensioni e geometrie limitate e sono materiali molto costosi (da 8 \$/cm<sup>2</sup> a 30 \$/cm<sup>2</sup>). L'elevato costo suggerisce il loro utilizzo soltanto in caso di campi infetti o potenzialmente tali e soltanto nei casi più complessi, in modo da giustificarne i costi. Possono stimolare varie reazioni da corpo estraneo e individuali, esiste la possibilità di

indebolimento e rottura della protesi prima della completa integrazione e se il cross-linking è eccessivo la risposta infiammatoria può essere più acuta. Inoltre, al termine del rimodellamento, la maggioranza del tessuto è costituita da proteine sintetizzate dall'organismo ricevente. Molti pazienti che sviluppano un'ernia hanno molti fattori di rischio (fumo, uso di steroidi, ecc.) che possono essere causa di una debole e inadeguata sintesi di collagene, che non porta ad una guarigione corretta della ferita.

L'efficienza e la sicurezza delle mesh biologiche non sono ancora definitivamente approvate e anche la stabilità meccanica a distanza di mesi e/o anni dall'impianto è sconosciuta. In letteratura sono pochi gli studi clinici condotti e la maggioranza fa riferimento a follow-up a breve termine. Poiché la compatibilità meccanica tra la mesh e la parete gioca un ruolo importante nelle complicanze post-operatorie, queste conoscenze devono essere approfondite attraverso prove meccaniche in vitro e in vivo. Solo in questo modo si potrà raggiungere un consenso universale sul loro utilizzo.

Si ritiene che un potenziale miglioramento degli impianti biologici acellulari può essere ottenuto seminando nella matrice extracellulare le cellule staminali del paziente. Queste cellule una volta raccolte, possono essere messe in culture e poi seminate nella ECM, lasciando loro il tempo di differenziarsi e di incorporarsi nel materiale prima dell'impianto. Questo approccio prende il nome di '*innesti intelligenti di tessuto biologico*'.

## **CAPITOLO 3**

### **PROVE MECCANICHE SU MESH DI DERIVAZIONE SINTETICA E MODELLAZIONE COSTITUTIVA**

Nella riparazione di ernie e laparoceli, la pratica chirurgica prevede l'utilizzo di reti sintetiche a doppia superficie quando devono essere poste a contatto con i visceri. Gli *scaffolds* biologici in via di sviluppo sono in realtà i più adeguati allo scopo, ma troppo costosi se paragonati a quelli sintetici. La rete commerciale studiata è un materiale sintetico composito polimerico, in cui una superficie è rivolta verso l'esterno a contatto con la parete muscolare e l'altra è rivolta verso la cavità peritoneale (è posta a livello intraperitoneale con tecnica laparoscopica mini-invasiva) e consente di ottenere una importante riduzione nello sviluppo di aderenze con il contenuto della cavità peritoneale. Pur essendo utilizzata, mancano conoscenze sul comportamento meccanico, motivo per cui è oggetto di questo studio.

#### **3.1 Prove sperimentali su rete commerciale**

Il primo passo per la risoluzione di problemi di tipo biomeccanico è, come precedentemente accennato, lo studio della struttura e della composizione del materiale. In questo lavoro non si affronta questo tipo di problematica, ma è l'azienda stessa che fornisce dati riguardanti la composizione del materiale. Invece, le analisi di densità, di porosità, nonché del diametro e della disposizione dei filamenti possono essere fatte in futuro adottando un microscopio stereoscopico, strumento usato spesso per studiare le superfici di un campione solido.

Oggetto di questo capitolo è invece l'attività sperimentale sulla rete commerciale. La caratterizzazione delle proprietà meccaniche di un materiale è molto importante per la relazione che intercorre con l'ambiente in vivo ed è proprio questo lo scopo della sperimentazione, che pretende di conoscere le proprietà meccaniche del tessuto quali la rigidità, l'anisotropia, la resistenza, la dipendenza dal tempo, le variazioni di rigidità rispetto allo stato deformativo, ecc.

Di seguito sono illustrati alcuni metodi sperimentali di valutazione del comportamento meccanico del biomateriale e i dati ricavati dalle prove meccaniche. Essendo questo il primo

studio sulla caratterizzazione meccanica della rete commerciale si è scelto di articolare le prove sperimentali secondo questo ordine:

1. cicli di stabilizzazione per un certo valore di deformazione;
2. tre prove di rilassamento a diverse percentuali di deformazione, volte a valutare il possibile sviluppo di fenomeni viscosi;
3. prova a rottura, volta a valutare la rigidità e la resistenza a trazione ultima del tessuto.

I dati sperimentali di suddette prove sono poi utilizzati sia per la formulazione del modello costitutivo che interpreta il suo comportamento, sia per l'individuazione dei parametri costitutivi. Con tutte queste informazioni sarà possibile mettere a punto dei modelli numerici che consentono di fare simulazioni in condizioni più generali e che permettono la progettazione di adeguati tessuti sintetici sostitutivi.

### **3.1.1 Descrizione della configurazione sperimentale**

#### **3.1.1.1 Apparato di prova**

Per la determinazione delle proprietà meccaniche del materiale sono necessari strumenti specializzati e dotati di estrema accuratezza. La macchina di prova utilizzata è il *Bose ElectroForce Planar Biaxial TestBench* che comprende 4 motori montati su una piastra orizzontale (90cm x 90cm), due celle di carico (una per ogni asse di carico), le grips per l'afferraggio dei provini, una videocamera per la valutazione dello stato deformativo nel piano e il software di controllo WinTest.

I 4 motori sono ad induzione elettromagnetica, tecnologia che permette di ottenere un movimento lineare dell'attuatore, di avere bassi attriti, elevate velocità/accelerazioni (massima velocità di 3.2m/s), elevata precisione e bassa manutenzione. Il Bose ElectroForce è un sistema per prove planari su tessuti biologici e non, e possono essere usati tutti e 4 i motori, o solamente 2, a seconda della configurazione sperimentale (2 motori per test uniassiali, 4 motori per provare i materiali in condizioni biassiali) con forze massime applicabili di 400N e 200N in trazione/compressione (200N per entrambi nella configurazione bi-assiale). Ogni motore può fare spostamenti di circa 13mm, denominata 'corsa' del motore, variando nel range -6.5mm ÷ +6.5mm.

### 3.1.1.2 Preparazione dei campioni

In suddetto lavoro si eseguono soltanto alcune di tutte le possibili prove meccaniche, ma è un'analisi che ha lo scopo di presentare i principali fattori che determinano se il tessuto commerciale è una scelta appropriata nella cura di ernie e laparoceli. Per primi sono stati eseguiti test di trazione uniassiali e test di rilassamento e per queste prove la forma del provino non è quella tipica ad osso di cane, ma è una strip a sezione rettangolare (Fig. 3.1):

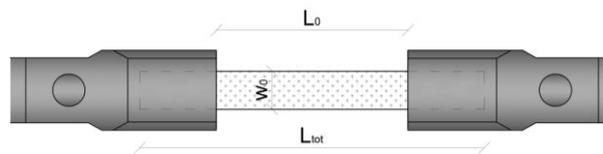


Fig. 3.1: provino e sistema di afferraggio per prove monoassiali.

le dimensioni del campione sono:

- $L_{tot} = 45$  mm
- $L_0 = 25$  mm
- $w_0 = 5$  mm

La scelta della forma è dovuta alla necessità di rendere i risultati sperimentali confrontabili con altri studi che valutano il comportamento meccanico di altri materiali sintetici impiantabili (Gascón et al, 2011). Per le prove di trazione equi-biassiali, oltre ad una configurazione di prova più elaborata, nella regione target le tensioni e le deformazioni devono essere uniformi (garanzia di equi-biassialità). La forma del campione adottata è quella a croce con sezione rettangolare (Fig. 3.2):

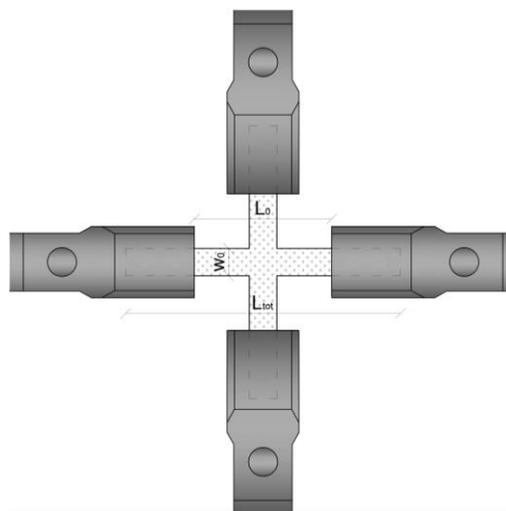


Fig. 3.2: provino e sistema di afferraggio per prove biassiali

le dimensioni del campione sono:

- $L_{tot} = 40$  mm
- $L_0 = 20$  mm
- $w_0 = 4$  mm

Si riporta un esempio di mappatura su un campione di rete per il taglio dei provini:

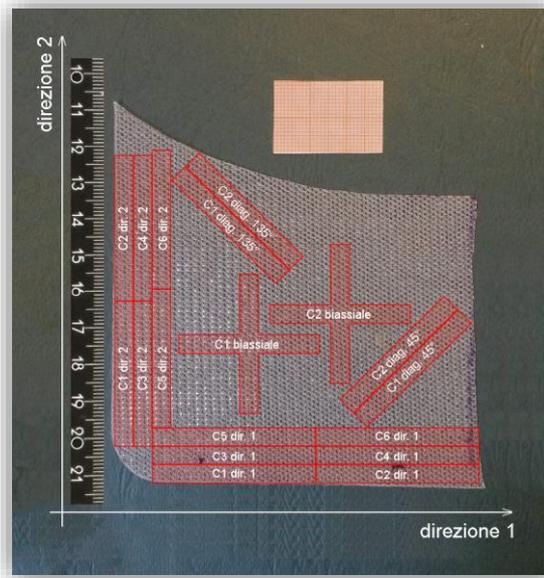


Fig. 3.3: esempio di mappatura su campione di rete.

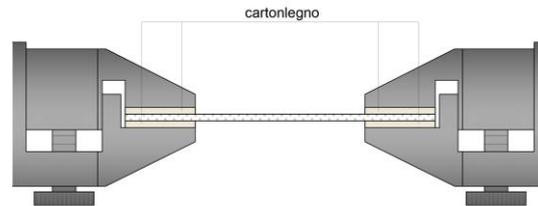
Da questo esempio di tessuto rappresentato in figura, si sono ricavati diciotto campioni, complessivamente: sei campioni orientati secondo la direzione 1, sei campioni secondo la direzione 2, quattro campioni secondo le direzioni oblique, rispettivamente due campioni lungo la diagonale a  $45^\circ$  e due lungo la diagonale orientata di  $135^\circ$  e, per ultimi, due campioni a croce. Come mostrato in figura, ogni campione è etichettato con un codice alfanumerico in modo da distinguerne numero e direzione:

Esempi: **C1dir1**  $\longrightarrow$  “Campione 1 lungo la direzione 1”

Con il materiale rimanente, sempre con riferimento all’esempio di tessuto in figura, ottimizzando lo spazio disponibile, si sono ottenuti due campioni a croce per le prove equibiassiali (esempio: **C2biassiale**  $\longrightarrow$  “Campione 2 per prove biassiali”).

Dopo aver sagomato e tagliato i provini, questi vengono marcati per poter individuare lo stato deformativo attraverso lo strumento di lettura ottica integrato nella macchina di prova. I provini sono fissati tra le grips alle loro estremità tramite le viti di serraggio, ma per evitare che il campione scivoli durante la prova, si sono appoggiati dei pezzi di cartonlegno sotto e

sopra le estremità del provino, in modo da aumentare l'attrito tra la grip e il provino stesso (Fig. 3.4)



**Fig. 3.4:** aumento dello spessore per evitare lo scorrimento del campione.

Le prove sperimentali sono state condotte a temperatura ambiente,  $t \approx 27^\circ - 28^\circ$ .

### 3.1.2 Comportamento elastico: metodi di caratterizzazione e risultati delle prove sperimentali

In questo paragrafo vengono presentate le prove di trazione uniassiali ed equibiassiali effettuate con il *Bose ElectroForce* per valutare il comportamento elastico del tessuto.

Le prove di trazione sono eseguite al fine di determinare le caratteristiche di anisotropia, rigidità e resistenza del materiale. Tali prove sono eseguite applicando un carico via via crescente in una direzione (test di trazione uniassiale) o due direzioni (test biassiali) ad una velocità costante.

La valutazione dello stato meccanico nella zona di misura si ricava a partire dai valori di allungamento  $L - L_0 = \Delta L$ , misurato dalle grips dove è fissato, e dalla forza  $F$  nella direzione di allungamento, registrata dalla cella di carico.

Poiché la quasi totalità dei lavori presenti in letteratura riporta i valori di deformazione in funzione della sollecitazione membranale  $S_m$  calcolata come il rapporto tra:

$$S_m = \frac{\text{Forza applicata al campione}}{\text{Larghezza iniziale del campione}} = \frac{F}{w_0}$$

i grafici rappresentanti i dati sperimentali, presentano in ascissa le deformazioni percentuali  $\varepsilon$  [%] e in ordinata la sollecitazione membranale  $F/w_0$  [N/cm]. L'utilizzo di questa grandezza ci consente di relazionare e confrontare i dati con quelli riportati in letteratura.

### 3.1.2.1 Prove di trazione monoassiali

#### ❖ Prove di carico ciclico per la stabilizzazione dei campioni

Si considerino le direzioni 1 e 2 come le direzioni di prova, tra loro ortogonali. In letteratura non sono presenti dati sulle caratteristiche meccaniche della rete commerciale e, in assenza di dati, si sono eseguite delle prove di carico cicliche in entrambe le direzioni di analisi, applicando come forza di soglia  $F=0.1$  N per pre-tensionare i campioni ad un valore iniziale comune pur avendo delle deformazioni trascurabili. In figura si riporta un esempio della configurazione sperimentale (Fig. 3.5).

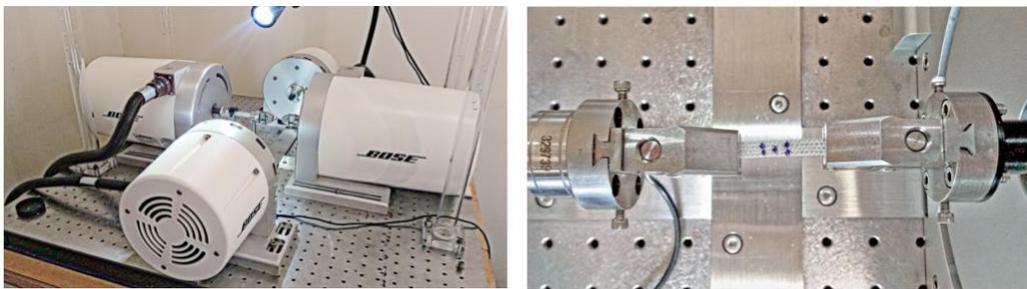
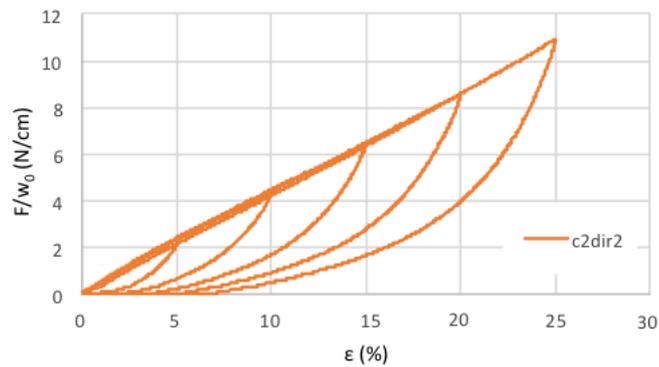


Fig. 3.5: sx) Macchina di prova e sua configurazione per prove uniassiali; dx) provino marcato

La prova consiste nel portare il provino fino ad un certo valore di deformazione, si toglie il carico e si ripete il processo.

Sono state effettuate prove di carico cicliche a deformazioni crescenti,  $\varepsilon=5\%-10\%-15\%-20\%-25\%$  alla stessa velocità di deformazione  $v=1\%/s=0.25\text{mm/sec}$  (bassa velocità che ci assicura una condizione di carico quasi-statica). Al raggiungimento di ogni valore di deformazione, al provino è stata tolta la sollecitazione con una rampa di scarico alla velocità di  $1\text{mm/s}$ , e tra una rampa e la successiva, si è lasciato un intervallo di tempo di  $120\text{s}$  per compensare effetti visco-elastici.

In figura si riportano le curve ottenute per un campione lungo la direzione 2, sottoposto a 5 rampe di trazione che portano il provino a raggiungere livelli deformativi progressivamente crescenti:



**Fig. 3.6:** esempio di prove di carico ciclico a deformazioni crescenti. Prova per un campione in direzione 2,  $v=1\%/s$ . Fenomeno di isteresi proprio di un materiale visco-elastico.

Dalle prove cicliche di carico uniassiale si osserva che il materiale ha un comportamento elastico quasi lineare fino alla deformazione del 25%.

Dal grafico sopra riportato si vede che 3 cicli sono sufficienti per ottenere un materiale stabilizzato.

Inoltre, il *range* di deformazioni utilizzato per stabilizzare il campione deve essere tale da corrispondere alle tipiche sollecitazioni a cui il materiale è sottoposto nelle normali condizioni di esercizio che precedono la condizione di carico che si desidera replicare nel corso della prova meccanica.

Al fine quindi di lavorare con materiale stabilizzati, tutti i protocolli di test vengono fatti precedere da 3 di cicli di stabilizzazione alla deformazione nominale  $\varepsilon=20\%$ , raggiunta alla velocità  $v=1\%/sec$ .

Un esempio di protocollo impostato è il seguente:

- Impostare una pre-tensione di  $F=0.1\text{ N}$ .
- Per tre volte (che corrispondono ai tre cicli):
  - Impostare gli spostamenti dei motori che consentono di raggiungere il valore di deformazione percentuale desiderato ad una velocità  $v=1\%/sec$ ;
  - Riportare i motori nella condizione di partenza ( $\varepsilon=0$ ) ad una velocità di  $1\text{mm}/sec$ ;
  - Fissare un intervallo di tempo di 120 sec tra un ciclo e il successivo per lasciare il tempo al campione di recuperare le deformazioni elastiche.

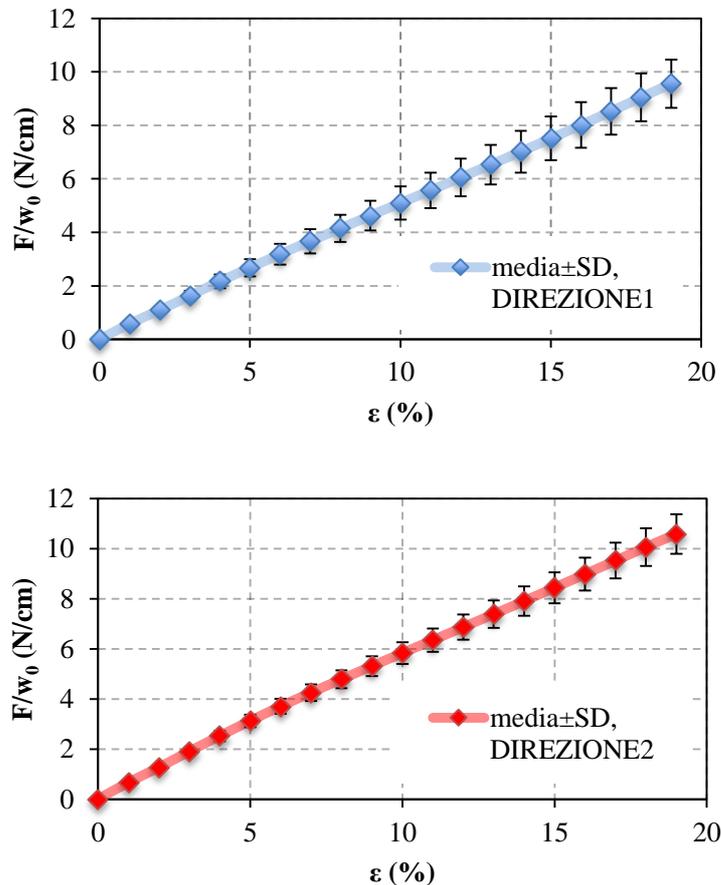
Nella seguente tabella si riportano i valori di sollecitazione membranale,  $S_m$ , registrati nei 3 cicli di stabilizzazione per due campioni, uno per ogni direzione di prova:

Ciclo	$S_{m_{max}}$ [N/cm]	
	C6dir1	C6dir2
1	9.52	9.36
2	10.23	10.22
3	10.50	10.54

**Tab. 3.1:** Tipici valori di sollecitazione membranale  $S_{m_{max}}$  registrati nei 3 cicli di stabilizzazione a  $\varepsilon=20\%$ ,  $\nu=1\%/sec$ . Campione in direzione 1 e campione in direzione 2 a confronto.

La terza curva dei tre cicli di stabilizzazione è quella che rappresenta l'effettiva risposta elastica del materiale.

Si riportano le curve medie di comportamento elastico del materiale, stabilizzato al 20% di deformazione, per le due direzioni di prova.



**Fig. 3.7:** Media e Deviazione Standard, delle curve  $F/w_0$ -deformazione per campioni stabilizzati a  $\varepsilon=20\%$ ,  $\nu=1\%/sec$ , con prove mono-assiali. sopra) curva media ( $\pm SD$ ) per campioni in direzione 1; sotto) curva media ( $\pm SD$ ) per campioni in direzione2.

Dalle curve sperimentali si evince che il materiale subisce grandi deformazioni con un *comportamento elastico pressochè lineare*.

Confrontando le due curve medie si nota che il materiale ha lo stesso comportamento lungo le due direzioni di prova: le forze in gioco per i campioni in direzione 1 sono ragionevolmente confrontabili con quelle registrate per i campioni in direzione 2.

Si riportano di seguito i valori di  $S_{m_{max}} = (F/w_0)_{max}$  ottenuti dalle curve medie:

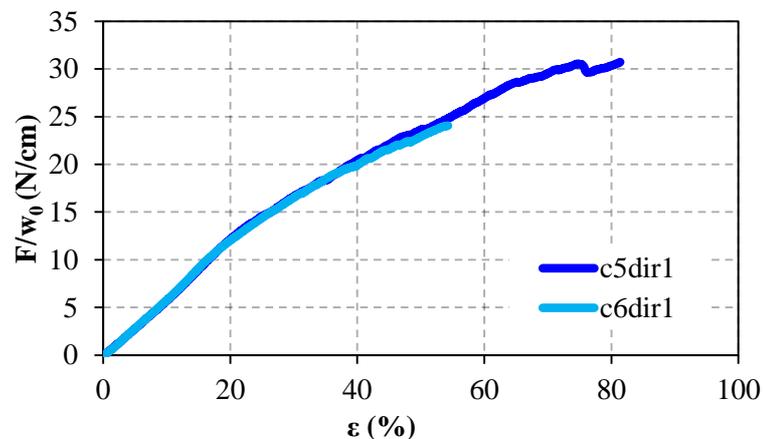
		VALORE MEDIO±SD di $S_{m_{max}}$ [N/cm]	
		DIREZIONE 1	DIREZIONE 2
Ciclo 3		10.08±0.05	10.59±0.79

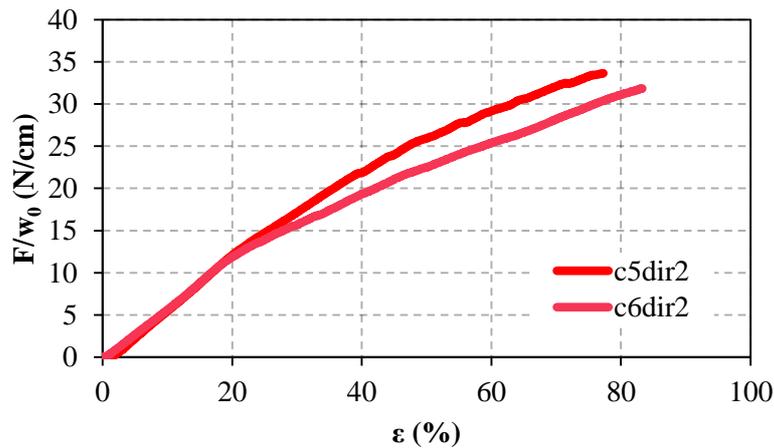
**Tab. 3.2:** Valore medio±SD del valore massimo di  $(F/w_0)$  registrato al terzo ciclo di stabilizzazione. Confronto tra le due direzioni di prova.

❖ Prove di trazione mono-assiali a rottura

Dopo aver eseguito dei cicli preliminari di stabilizzazione, si conducono prove di trazione monoassiali a rottura per ottenere informazioni sulla sua resistenza e su quali sono le deformazioni sotto un determinato carico.

La *prova di trazione monoassiale a rottura* consiste nel portare a rottura il campione applicando una forza di trazione lungo una direzione. Questa tipologia di test è stata realizzata sfruttando l'intera corsa dei motori, quindi portando il campione ad una deformazione del 95%, imponendo gli spostamenti ad una bassa velocità,  $v=1\%/s$ . Anche in questo protocollo di carico i campioni sono stati prima pre-tensionati ad una forza  $F=0.1N$ . Si riportano le curve di suddette prove per quattro campioni, due per ogni direzione di analisi.





**Fig. 3.8:** Tipiche curve forza-deformazione per campioni nelle due direzioni principali (1, sopra e 2, sotto), portati sino a rottura con prove di trazione mono-assiali alla deformazione  $\epsilon=95\%$ ,  $\nu=1\%/s$ .

I diagrammi confermano che il materiale ha un comportamento elastico lineare sino a quasi il 30% di deformazione. A partire da tale valore si notano i primi comportamenti inelastici (rottura di fili).

Di seguito si riportano in tabella i valori medi di sollecitazione membranale massima evidenziati dalla prova a rottura per ogni direzione di analisi:

Valori medi di $S_{m_{max}}$ [N/cm]	
DIREZIONE 1	27.74±4.21
DIREZIONE 2	32.73±1.27

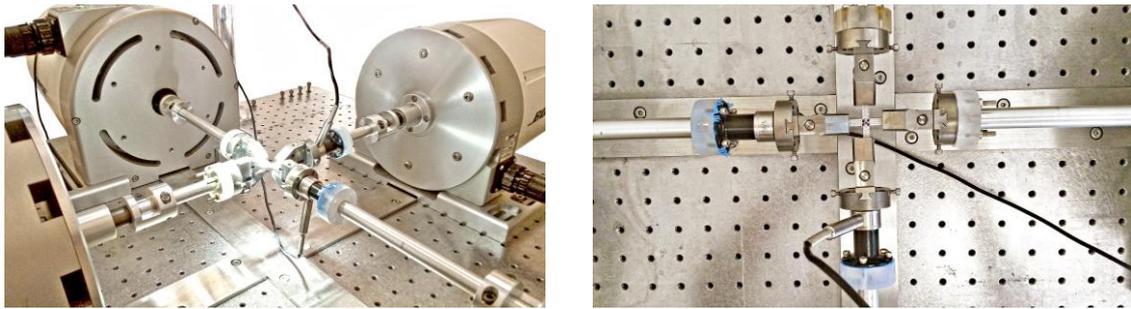
**Tab. 3.3:** Valori medi di  $S_m$  massima ottenuti dalla prova di trazione a rottura.

Le prove sperimentali confermano che la rigidezza del materiale e la resistenza a trazione del materiale sono circa le stesse per le due direzioni di prova. La risposta meccanica è confrontabile nelle due direzioni.

### 3.1.2.2 Prove di trazione equi-biassiali

Dal momento che il materiale, in vivo, è soggetto a stati di tensione pluriassiali, si sono sviluppate prove di trazione biassiali sui campioni a croce.

In figura è illustrato un esempio della configurazione sperimentale.

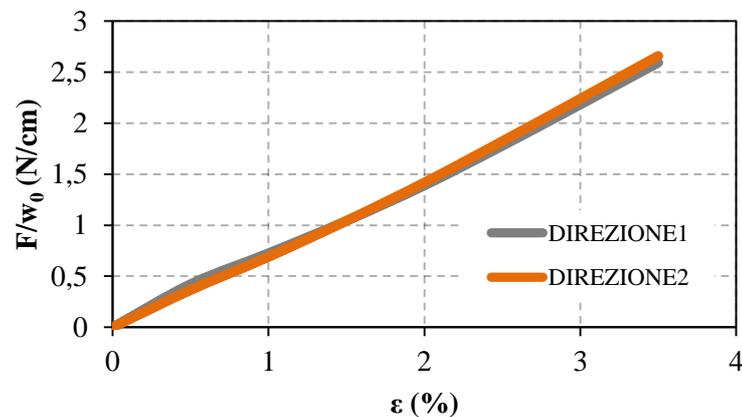


**Fig. 3.9:** sx) macchina di prova e sua configurazione per prove biassiali; dx) provino marcato e grippato a tute e quattro le estremità.

Si usano due celle di carico che misurano le forze registrate nelle due direzioni di analisi. Gli spostamenti applicati sono i medesimi nelle due direzioni e i motori si muovono in maniera coordinata, in modo da garantire una condizione di equi-biassialità nella zona di misura del campione.

Sui campioni a croce sono state condotte prove di trazione cicliche a deformazione crescente, rispettivamente  $\epsilon=3.5\%-10\%-16\%-20\%-30\%-35\%$ , ad una velocità di deformazione  $v=1\%/s$  (0.2 mm/s).

Si riportano i dati sperimentali di un campione stabilizzato con 3 cicli di stabilizzazione, alla deformazione nominale  $\epsilon=3.5\%$  a velocità  $v=1\%/s$ , riportando prima le curve per le due direzioni (Fig. 3.10).



**Fig. 3.10:** esempio di curva forza per unità di larghezza-deformazione per un campione stabilizzato a  $\epsilon=3.5\%$ ,  $v=1\%/s$ , con prova di trazione equi-biassiale.

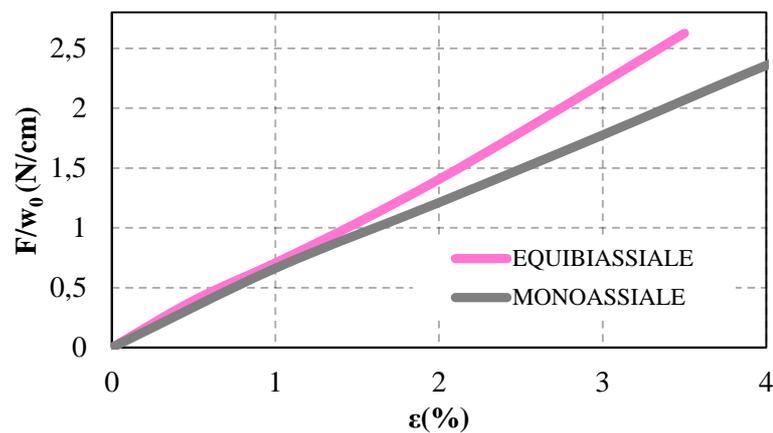
Dalle prove di stabilizzazione effettuate si è notato che, anche nel caso biassiale, sono sufficienti tre cicli per ottenere un materiale stabilizzato e, diversamente dal caso monoassiale, la stabilizzazione deve essere fatta per un valore di deformazione inferiore

(cicli di stabilizzazione eseguiti per valori maggiori di deformazione, causavano deformazioni permanenti nel campione).

Al valore del 3.5% di deformazione è stato misurato un valore massimo di  $F/w_0$  pari a 2.63 N/cm.

❖ Confronto: prova di trazione mono-assiale VS prova di trazione equi-biassiale

Se si confrontano i dati sperimentali relativi al comportamento elastico del materiale nel caso biassiale con quelli del caso monoassiale, ci si aspetta che i valori di rigidità siano maggiori nel caso biassiale. Si riporta il confronto tra un campione in direzione 1 (stabilizzato alla deformazione del 20%) e il campione 2 biassiale (stabilizzato alla deformazione del 3.5%):



**Fig. 3.11:** esempio di curve  $F/w_0$ -deformazione: prova di trazione monoassiale VS prova di trazione equi-biassiale: comportamento irrigidente a sollecitazioni biassiali.

Il comportamento è quello atteso: il materiale presenta un *comportamento irrigidente* quando sollecitato simultaneamente nelle due direzioni ortogonali e fino al 10%-15% di deformazione non si sono mostrate deformazioni permanenti.

### 3.1.3 Comportamento visco-elastico: metodi di caratterizzazione e risultati delle prove sperimentali

#### 3.1.3.1 Prove di rilassamento delle tensioni

Sono state sviluppate *prove di rilassamento delle tensioni* per valutare l'espletamento di fenomeni viscosi, nonché il comportamento visco-elastico del materiale in esame. La prova consiste nell'applicare una deformazione costante che viene mantenuta per un certo periodo di tempo, e si monitora lo stato di tensione generato nel tessuto (Fig. 3.12):

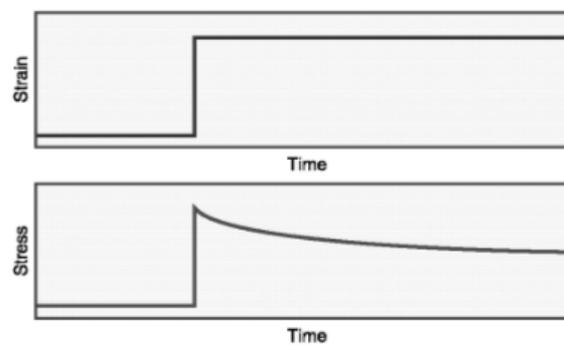


Fig. 3.12: Tipiche curve del fenomeno di rilassamento delle tensioni.

L'applicazione della tensione determina una tensione iniziale che poi nel tempo si riduce di intensità con andamento esponenziale, fino a stabilizzarsi ad un valore asintotico detto 'tensione all'equilibrio termodinamico  $\sigma_{\infty}$ '. Tale valore di tensione indica lo sviluppo completo dei fenomeni viscosi. Infatti, il crollo della tensione e il suo rilassamento nel tempo, è dovuto a processi di adattamento della microstruttura nei confronti della sollecitazione meccanica.

Le prove di rilassamento sono state eseguite per i campioni nelle due direzioni di prova. In assenza di dati sperimentali sul comportamento visco-elastico, il primo provino è stato testato imponendo una deformazione  $\varepsilon=10\%$  e osservando il fenomeno per una finestra temporale di 800 secondi. Il processo di rilassamento si monitora in un tempo più o meno elevato che dipende dal tipo di tessuto, e da questa prova preliminare sono risultati sufficienti 600 secondi per avere uno sviluppo quasi completo dei fenomeni di rilassamento. D'ora in avanti la deformazione impressa viene quindi mantenuta per un intervallo di tempo pari a 600 secondi. 600 secondi sono sufficienti per dedurre un comportamento che riguardi carichi

bassi, che sono più lenti in applicazione, e carichi più forti che sono più repentini nella loro applicazione. La rampa di carico è stata fatta con elevate velocità di deformazione ( $v=50\%/s$ ).

Le prove di rilassamento sono state effettuate su campioni stabilizzati, e sono state eseguite per tre differenti valori di deformazione, rispettivamente pari a  $\epsilon=5\%$ ,  $\epsilon=10\%$ ,  $\epsilon=15\%$ .

Ogni campione è stato sottoposto al seguente protocollo di carico:

- Allungamento del provino fino al raggiungimento di  $\epsilon=5\%$  ad una velocità  $v=13\text{mm/s}$
- Mantenere la deformazione per 600s
- Scaricare il campione alla velocità di 1mm/s
- Pausa di 600s
- Allungamento del provino fino al raggiungimento di  $\epsilon=10\%$  ad una velocità  $v=13\text{mm/s}$
- Mantenere la deformazione per 600s
- Scaricare il campione alla velocità di 1mm/s
- Pausa di 600s
- Allungamento del provino fino al raggiungimento di  $\epsilon=15\%$  ad una velocità  $v=13\text{mm/s}$
- Mantenere la deformazione per 600s
- Scaricare il campione alla velocità di 1mm/s
- Pausa di 600s

L'intervallo di tempo tra una prova e la successiva ha la durata della prova stessa (600s) e serve per lasciare al provino il tempo di compensare eventuali effetti visco-elastici.

Anche se il livello deformativo desiderato viene raggiunto caricando rapidamente il provino (per evitare che si sviluppino fenomeni viscosi in questo intervallo di tempo), la deformazione imposta non si può considerare istantanea come nel caso ideale.

Il tempo impiegato per raggiungere la deformazione desiderata varia a seconda del valore di deformazione impresso:

- $\epsilon=5\%$  imposta ad una velocità  $v=13\text{mm/s}$   $\Rightarrow t \approx 0.1 \text{ s}$
- $\epsilon=10\%$  imposta ad una velocità  $v=13\text{mm/s}$   $\Rightarrow t \approx 0.2 \text{ s}$
- $\epsilon=15\%$  imposta ad una velocità  $v=13\text{mm/s}$   $\Rightarrow t \approx 0.3 \text{ s}$

La deformazione impressa è tolta alla velocità di 1mm/s per evitare la compressione del provino a causa dello spostamento dei motori che, al termine di ogni prova, tornano alla condizione iniziale  $\epsilon=0$ .

Nei grafici si riportano in ascissa il *tempo* (secondi) e in ordinata la *sollecitazione membranale Sm normalizzata*,  $R(t)$ :

$$Sm = \frac{F}{w_0}$$

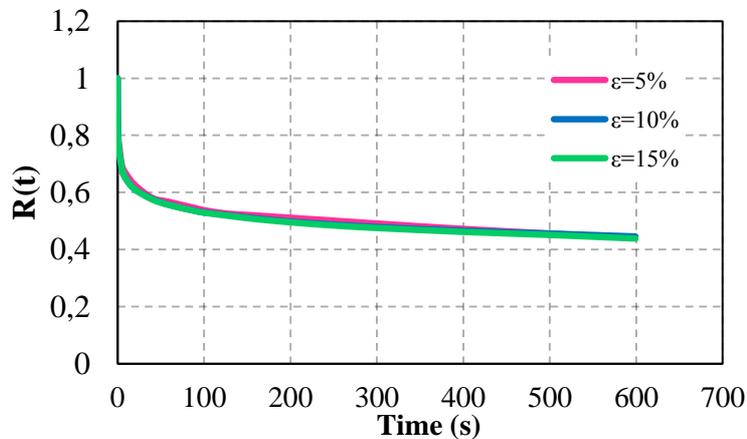
$$R(t) = \frac{Sm(t)}{Sm(0)}$$

Dai dati è possibile ricavare la *perdita di sollecitazione membranale*, o *sollecitazione membranale rilassata*, in corrispondenza di vari istanti temporali, ed è ottenuta come segue:

$$[1 - R(t)]$$

❖ Tipiche curve di rilassamento delle tensioni

Si riporta, per un campione in direzione 1, i risultati relativi alle tre prove di rilassamento ottenuti per tre diversi livelli deformativi ( $\epsilon=5\%-10\%-15\%$ ).



**Fig. 3.13:** Tipiche curve di rilassamento per campioni in direzione 1 a tre diversi livelli deformativi:  $\epsilon=5\%-10\%-15\%$ , (in questo grafico le curve si riferiscono al campione C5dir1).

Si calcola la sollecitazione membranale rilassata a 0.1 secondi, 10 secondi, 100 secondi e 600 secondi per ogni valore di deformazione:

	$\epsilon=5\%$	$\epsilon=10\%$	$\epsilon=15\%$
<b>1-R</b> <i>a</i> <i>t=0.1s</i>	0.09	0.10	0.11
<b>1-R</b> <i>a</i> <i>t=10s</i>	0.34	0.35	0.35
<b>1-R</b> <i>a</i> <i>t=100s</i>	0.46	0.47	0.47
<b>1-R</b> <i>a</i> <i>t=600s</i>	0.56	0.55	0.56

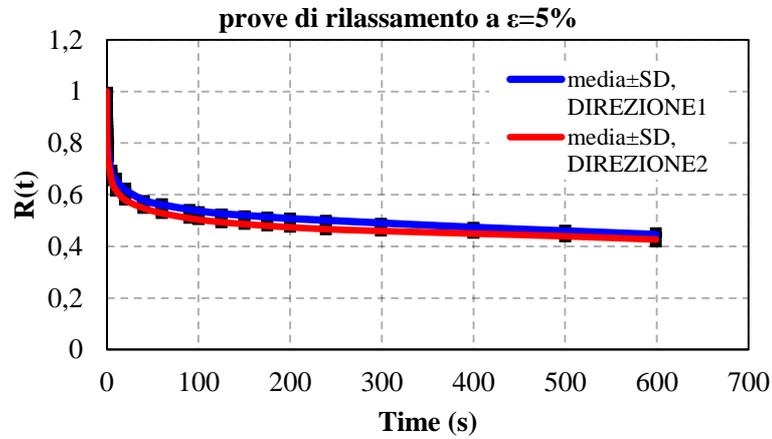
**Tab. 3.5:** Rilassamento delle tensioni:  
perdita di sollecitazione membranale a quattro diversi istanti temporali.

Al termine della prova, la percentuale di sollecitazione membranale rilassata è circa pari al 56% per tutti e tre i valori di deformazione.

❖ Prove di rilassamento: stesso comportamento nelle due direzioni di prova

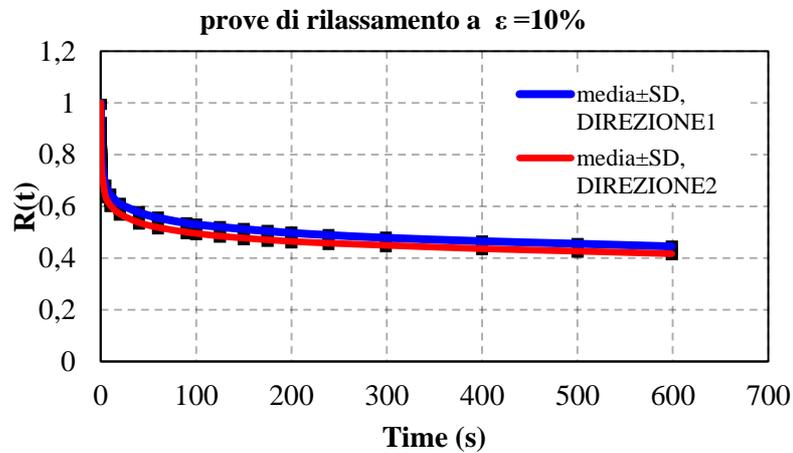
Di seguito si riportano i grafici medi che mettono a confronto il fenomeno del rilassamento nelle due direzioni di prova per le tre prove di rilassamento a  $\epsilon=5\%$ ,  $10\%$ ,  $15\%$ : le curve di rilassamento ottenute per ogni campione sono state suddivise per direzione e per valore di deformazione imposta. Per ciascuno dei raggruppamenti è stata fatta una operazione di media sulle curve.

Si riportano le curve medie ( $\pm$ SD) delle prove condotte imponendo una deformazione  $\varepsilon=5\%$ :



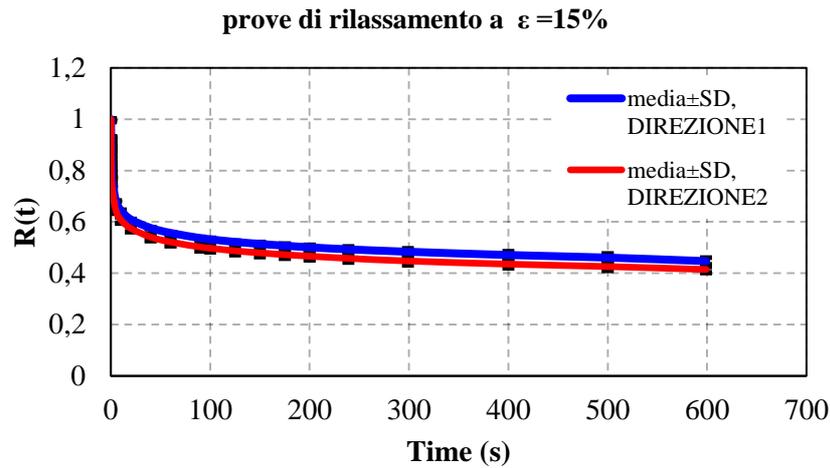
**Fig. 3.14:** confronto tra campioni in direzione 1 e in direzione 2 del rilassamento medio a deformazione imposta  $\varepsilon=5\%$ .

Si riportano le curve del rilassamento medio ( $\pm$ SD) di campioni in direzione 1 e direzione 2, deformazione imposta  $\varepsilon=10\%$ :



**Fig. 3.15:** confronto tra campioni in direzione 1 e in direzione 2 del rilassamento medio a deformazione imposta  $\varepsilon=10\%$ .

Si riportano le curve del rilassamento medio ( $\pm$ SD) di campioni in direzione 1 e direzione 2, deformazione imposta  $\varepsilon=15\%$ :



**Fig. 3.16:** confronto tra campioni in direzione 1 e in direzione 2 del rilassamento medio a deformazione imposta  $\epsilon=15\%$ .

Nella tabella di seguito si riporta il valore medio della perdita di sollecitazione di membrana, nelle tre prove di rilassamento per i campioni in direzione 1 e 2:

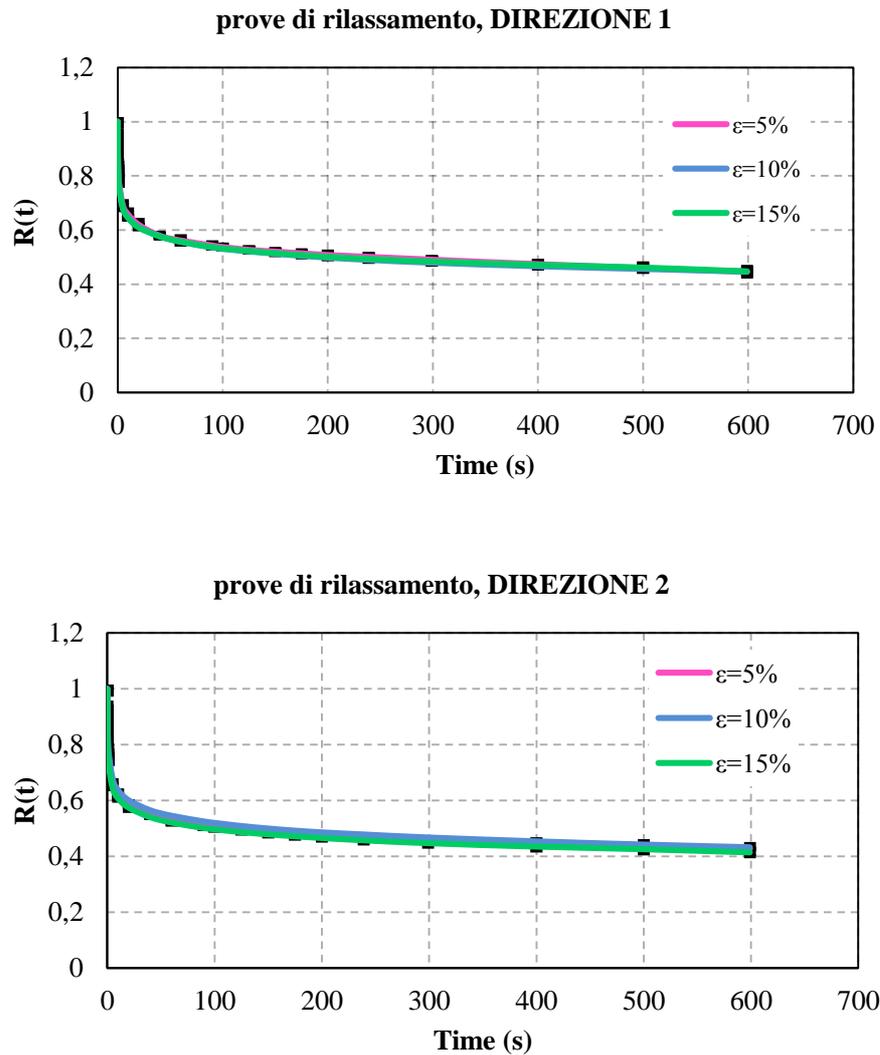
	$\epsilon=5\%$		$\epsilon=10\%$		$\epsilon=15\%$	
	DIREZIONE		DIREZIONE		DIREZIONE	
	1	2	1	2	1	2
<b>1-R</b> $t=600s$	0.55	0.57	0.55	0.58	0.59	0.55

**Tab. 3.6:** Valori medi di perdita di sollecitazione membranale nelle tre prove di rilassamento per i campioni in direzione 1 e in direzione 2.

La comparazione della variazione di R nel tempo, per diversi livelli deformativi imposti, conferma che il materiale esibisce lo stesso comportamento nelle due direzioni principali: per tutte e tre le prove, la differenza percentuale di R varia tra i 2-3 punti.

❖ Prove di rilassamento: indipendenza dal livello deformativo

Si riportano i grafici delle curve mediate per le due direzioni di prova. I grafici mostrano la risposta meccanica per tre differenti livelli di deformazione imposta:



**Fig. 3.17:** *sx)* confronto del rilassamento medio dei campioni in direzione 1: curve medie per le tre prove di rilassamento a diversi livelli deformativi;  
*dx)* confronto del rilassamento medio dei campioni in direzione 2: curve medie per le tre prove di rilassamento a diversi livelli deformativi.

	<b>1-R a t=600s [%]</b>		
	$\varepsilon=5\%$	$\varepsilon=10\%$	$\varepsilon=15\%$
<b>DIREZIONE 1</b>	0.55	0.55	0.55
<b>DIREZIONE 2</b>	0.57	0.57	0.59

**Tab. 3.7:** Valori medi di perdita di sollecitazione membranale nelle tre prove di rilassamento per i campioni in direzione 1 e in direzione 2.

Le differenze tra le due direzioni non sono statisticamente significative, così come non sono statisticamente significative le differenze tra le diverse deformazioni.

### 3.2 Correlazione funzionale tra le proprietà meccaniche della mesh e gli stati meccanici agenti sulla parete addominale anteriore

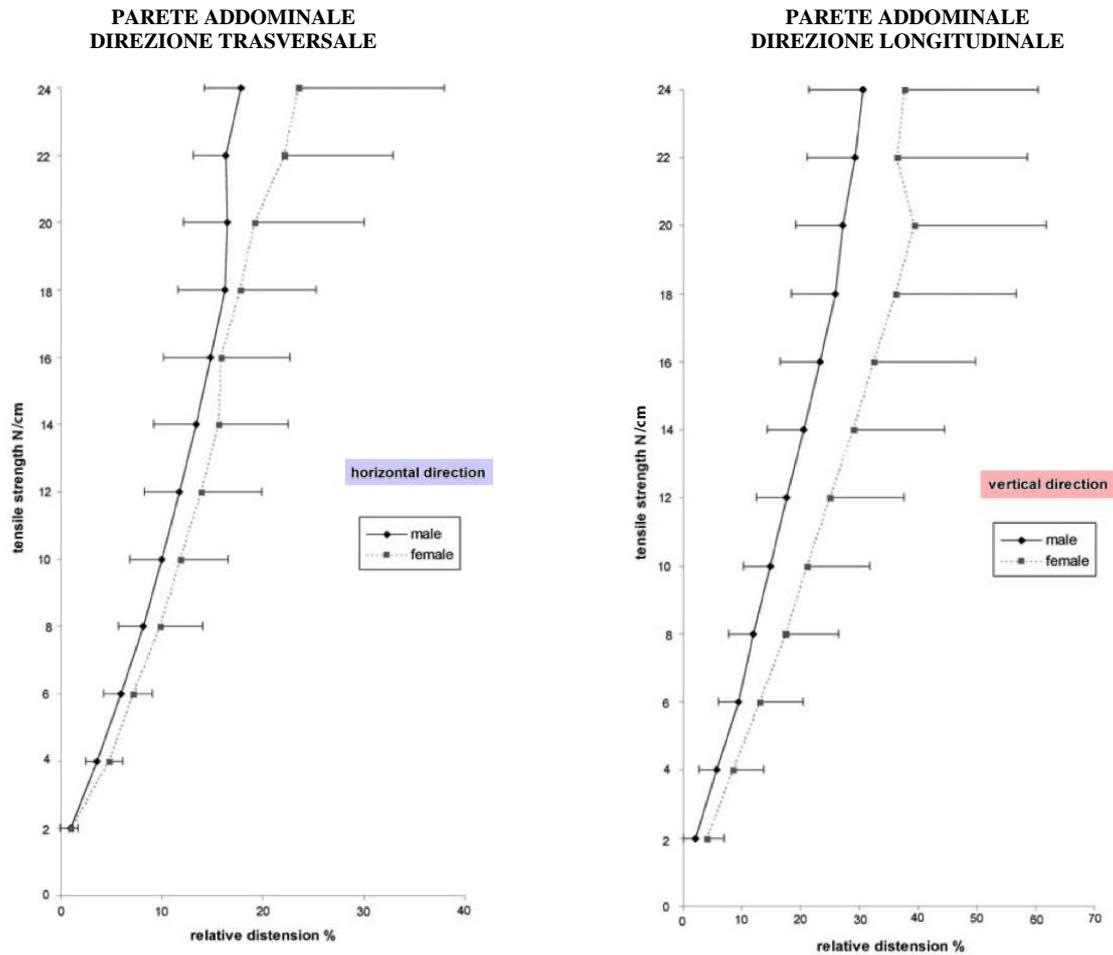
Le reti chirurgiche sintetiche sono usate di routine nella riparazione di ernie e laparoceli, e il loro uso è correlato con una riduzione significativa dell'ernia recidiva. Infatti, le prime tecniche chirurgiche erano quelle 'aperte' che miravano a una ricostruzione fisiologica della parete (ad es. tecnica di Bassini per l'ernia inguinale) e richiedevano sette giorni di ricovero, con un tasso di recidiva del 10% nelle mani della chirurgia globale. Con l'introduzione delle reti la ricostruzione è fatta in laparoscopia, e va direttamente all'obiettivo che è quello di chiudere il difetto. È una ricostruzione artificiale eseguita in un solo giorno di *Day Hospital*, riducendo il tasso di recidiva dal 10% all'1%. Questi vantaggi sono quelli che, nell'ambito della chirurgia, hanno portato a preferire l'impiego delle reti sintetiche, e quindi l'efficacia a basso costo, piuttosto che la fisiologia.

Attualmente sono disponibili una grande varietà di impianti protesici sintetici, di cui sono stati fatti ampi studi sulla biocompatibilità e in generale, sulle caratteristiche chimico-fisiche. Tuttavia, data la natura dinamica della parete addominale, le proprietà meccaniche delle reti sintetiche sono quelle che contribuiscono al comportamento complessivo della parete addominale ricostruita. Oggigiorno sono pochi gli studi meccanici eseguiti sulle reti polimeriche ed è chiaro che devono essere incrementate di numero, essendo le loro proprietà meccaniche possibile causa di *discomfort* del paziente, scarsa qualità di vita post-opertoria e uno dei principali fattori di rischio di ernie recidive.

Soltanto dopo aver studiato come si distribuisce il comportamento meccanico nella regione anatomica in cui deve essere posta la rete sintetica, e soltanto dopo lo studio del comportamento meccanico della stessa, si può dire se la rete è adatta, ovvero se possiede caratteristiche meccaniche affini a quelle dei tessuti a cui viene adesa.

Sono molti gli studi in letteratura che valutano le caratteristiche meccaniche della parete addominale anteriore, sia globalmente, sia considerando le strutture anatomiche singolarmente.

Considerata la parete addominale anteriore nella sua interezza, e quindi con tutti gli strati fasciali e muscolari preservati e privata solamente della pelle e del grasso sottocutaneo, Junge et al. (2001) determinano il comportamento a trazione nelle due direzioni anatomiche principali (con riferimento agli assi anatomici: direzione longitudinale/verticale e direzione trasversale/orizzontale) pervenendo ai risultati rappresentati in Fig 3.18.:



**Fig. 3.18:** comparazione delle curve forza per unità di larghezza-deformazione della parete addominale anteriore sx) direzione orizzontale dx) direzione verticale. Curve suddivise per campioni di tessuto di provenienza maschile e femminile.

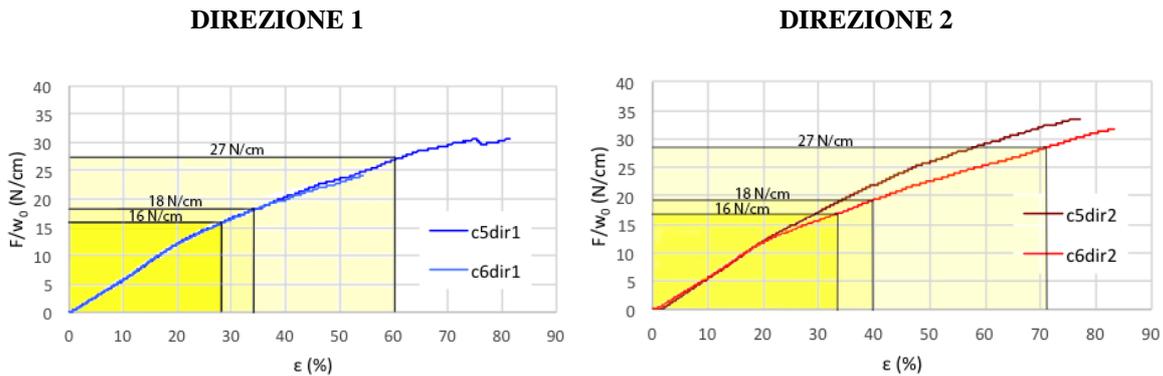
La parete addominale mostra il *tipico comportamento dei tessuti molli* con grandi deformazioni anche in regime fisiologico e comportamento irrigidente.

È evidente che la parete addominale esibisce un *comportamento anisotropo*, con una rigidità maggiore (circa il doppio) lungo la direzione orizzontale.

Dalla caratterizzazione meccanica dei tessuti che vengono eletti ai fini della riparazione, dovrebbero emergere caratteristiche meccaniche confrontabili a quella della parete, ma, per quanto visto dal paragrafo *'Prove di trazione monoassiali'* la rete commerciale studiata non ha le caratteristiche che idealmente ci si dovrebbe aspettare.

Dal punto di vista meccanico si devono valutare le caratteristiche di resistenza membranale della rete sintetica, oltre alla possibilità che questa resistenza membranale sia associata a differenti direzioni.

La sollecitazione membranale media che si realizza è compresa tra 0.16 N/cm÷16 N/cm e la rete dimostra di resistere a questi valori (Fig. 3.19). Qualora si verificano pressioni intra-addominali più elevate (che generano sollecitazioni di membrana maggiori, circa pari a 18 N/cm o addirittura circa 27 N/cm), come alcuni studi dimostrano che può accadere, la mesh è in grado di sopportare anche queste sollecitazioni (Fig. 3.19).



**Fig. 3.19:** tipiche curve  $F/w_0$ -deformazione della rete sintetica commerciale per le direzioni di prova. Evidenziati con diverse tonalità di giallo i range di sollecitazioni di membrana fisiologiche generate dalla pressione intraddominale, e a cui la rete è soggetta *in-vivo*.

La rete commerciale soddisfa ai requisiti di resistenza, in particolare:

$$\text{Resistenza a trazione}_{\text{DIR1}} = 27.74 \pm 4.21 \geq 16 \quad [\text{N/cm}]$$

$$\text{Resistenza a trazione}_{\text{DIR2}} = 32.73 \pm 1.27 \geq 16 \quad [\text{N/cm}]$$

Fino a valori pari a 16-18 N/cm non mostra segni di cedimento, ma comincia a mostrarli per valori maggiori a una deformazione del 35%. Tuttavia è difficile riscontrare valori di forza così elevati in condizioni fisiologiche, fatta eccezione per casi molto rari.

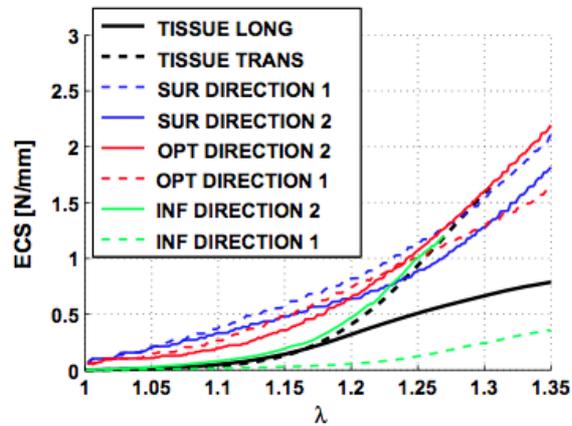
Un altro importante aspetto biomeccanico è la *deformabilità della rete a 16 N/cm*. La parete addominale anteriore, a 16 N/cm, può subire deformazioni elastiche comprese tra l'11% e il 32% (Junge et al 2006) in base alla direzione, al sesso e alla posizione anatomica.

La mesh commerciale si deforma sufficientemente, ma non ha la desiderabile anisotropia.

Dal punto di vista meccanico la 'protesi ideale' è quella che esibisce proprietà meccaniche corrispondenti a quelle della parete addominale anteriore, o almeno con rapporti compatibili. Quindi la protesi ideale è quella con comportamento anisotropo e con una rigidità in direzione trasversale circa il doppio di quella in direzione longitudinale.

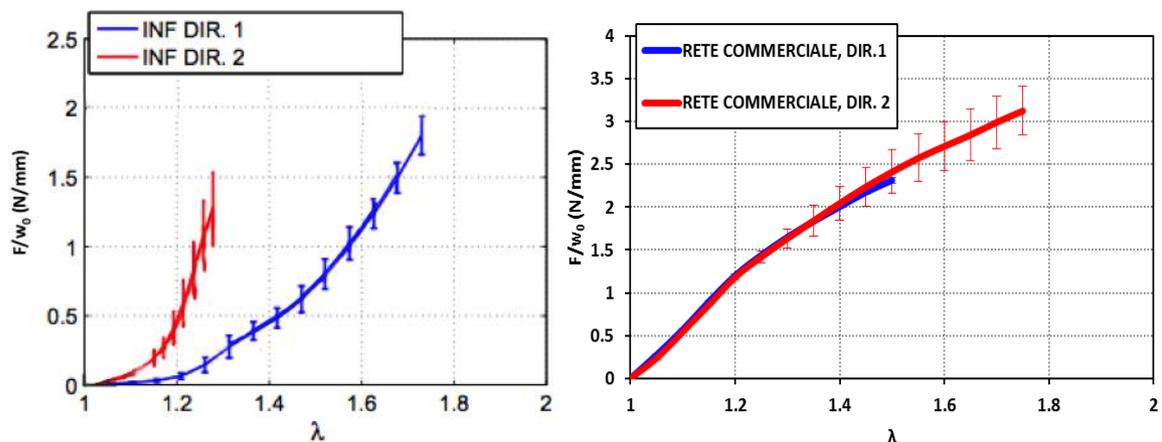
Gascòn et al. (2011) caratterizzano meccanicamente tre reti sintetiche, rispettivamente Infinit™, Optilene® e SurgiPro®, valutando la risposta meccanica in direzione trasversale

e longitudinale. Le curve vengono poi messe a confronto con la risposta del tessuto addominale:



**Fig. 3.20:** curve forza-dilatazione per tessuto biologico sano, reti sintetiche SurgiPro, Optilene, Infinit. Il plot mostra i dati sperimentali fino a  $\lambda=1.35$ .

Le reti Infinit™ e Optilene® mostrano una risposta anisotropa, invece la rete SurgiPro® mostra una risposta meccanica isotropa. Non basta però fare una affermazione di anisotropia, cioè di diverso comportamento nelle due direzioni principali, ma si deve valutare anche la scala di differenziazione dell'anisotropia che dovrebbe essere paragonabile all'anisotropia del distretto. Si deve infatti disporre di un tessuto che, nelle proporzioni, abbia una deformabilità assimilabile per congruenza alla parete alla quale deve essere adeso. La rete Optilene®, seppur anisotropa, non segue la risposta del tessuto biologico in direzione longitudinale quindi potrebbe essere causa di discomfort e dolore, conseguenze ancor più pronunciate con l'applicazione della rete SurgiPro®.

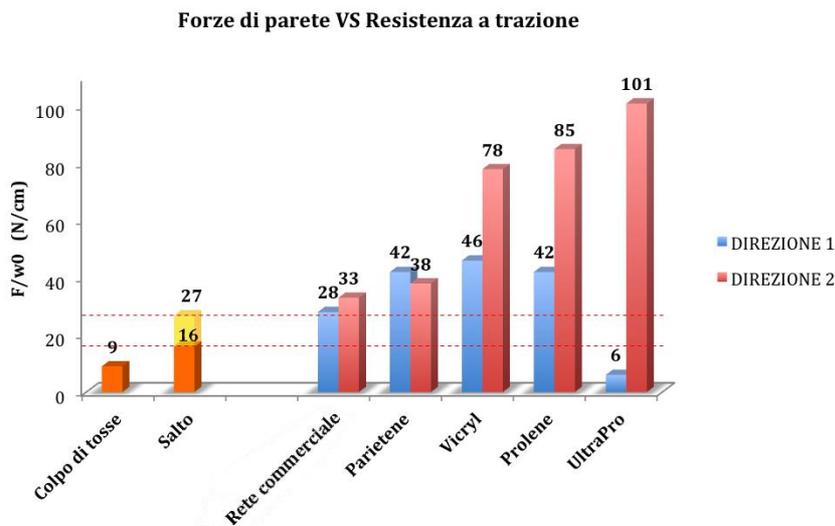


**Fig. 3.21:** comparazione del comportamento forza per unità di larghezza-dilatazione sx) rete sintetica Infinit, prova di trazione mono-assiale a  $v=10\text{mm/min}$ ; dx) rete sintetica commerciale, prova di trazione mono-assiale a  $v=0.25\text{mm/min}$

La risposta anisotropa della rete Infnit™ è attribuita alla disposizione spaziale dei filamenti: lungo la direzione 2 scorre un numero maggiore di filamenti, conferendo una maggiore rigidità lungo questa direzione.

Il vantaggio che deriva dalle caratteristiche di isotropia della rete commerciale è che non deve essere orientata dal chirurgo al momento dell'impianto, invece se la rete ha un potenziale comportamento anisotropo, l'azienda produttrice deve etichettare la mesh in modo da poter distinguere i lati con caratteristiche differenziate. Con questo accorgimento il chirurgo è in grado di allineare la direzione più rigida dell'impianto con la direzione trasversale dell'addome, assicurando una buona corrispondenza meccanica tra i tessuti biologici e il tessuto sintetico adesivo.

Un aspetto positivo che caratterizza la rete commerciale è il suo valore di resistenza a trazione. In molti materiali sintetici sono stati misurati valori di forza di molto superiore al limite fisiologico, invece la rete commerciale si mantiene vicina al range 16-27 N/cm, non rientrando quindi nella categoria dei materiali sovradimensionati:



**Fig. 3.22:** forze di parete generate da pressioni intra-addominali in condizioni fisiologiche e valori di resistenza a trazione di reti sintetiche. Rete commerciale a confronto con materiali sovradimensionati.

La rete commerciale, anche se manca della desiderabile anisotropia, resiste alle sollecitazioni fisiologiche e non subisce deformazioni permanenti e/o rotture in corrispondenza di elevate pressioni intra-addominali. La sua resistenza ultima non eccede significativamente il range fisiologico, pertanto non riduce la deformabilità della parete addominale come le reti sintetiche sovradimensionate, per contro è più rigida della deformabilità della parete.

### 3.3 Modellazione costitutiva: leggi costitutive e definizione dei parametri costitutivi

#### 3.3.1 Comportamento iperelastico: legge costitutiva e procedure di ottimizzazione

Il tessuto commerciale è stato sottoposto a prove di trazione monoassiale, opportunamente pianificate, per studiare il suo comportamento elastico che hanno messo in luce differenti aspetti:

- stesso comportamento nelle due direzioni di prova,
- linearità del comportamento elastico,
- possibilità di grandi spostamenti e deformazioni.

Trascurando quindi tutti i fenomeni inelastici, quali la viscosità (quindi ci si riporta al caso di dissipazioni energetiche nulle), e in assenza di fenomeni deformativi permanenti, da queste prove sperimentali si vuole formulare un modello costitutivo che interpreta il comportamento elastico.

I *modelli costitutivi iperelastici* sono quelli che meglio descrivono il comportamento meccanico di materiali soggetti a grandi deformazioni.

Dalla valutazione del tessuto tramite prove sperimentali, oltre alle deformazioni finite, si sono evidenziate caratteristiche di *simmetria materiale isotropa* se si considerano le due direzioni di prova, e, data la difficoltà di eseguire prove in direzione perpendicolare a causa dello spessore sottile della mesh, si è assunta un'ipotesi di isotropia anche nella direzione perpendicolare (Gascòn et al. 2011). È ammissibile fare l'*ipotesi di incomprimibilità del materiale*.

Si assume la seguente funzione di energia di deformazione per il tessuto commerciale, che è il *modello costitutivo Neo-Hookeano per materiali iperelastici isotropi e incomprimibili*:

$$W = \frac{\bar{\mu}}{2} (\tilde{I}_1 - 3) + p(J - 1)$$

dove  $\bar{\mu}$  è il coefficiente elastico correlato alla rigidezza tagliante del materiale,  $\tilde{I}_1$  è l'invariante principale della parte iso-volumetrica del tensore destro di Cauchy-Green ( $\tilde{\mathbf{C}} = J^{-2/3}\mathbf{C}$ , è la deformazione iso-volumetrica), in particolare ne rappresenta la traccia  $\tilde{I}_1 = \text{tr}(\tilde{\mathbf{C}})$ ,  $p$  è la pressione idrostatica,  $J$  è lo Jacobiano.

La tensione in termini del secondo tensore di Piola-Kirchhoff è data da:

$$\mathbf{S} = \bar{\mu} J^{-2/3} \left[ \mathbf{I} - \frac{\tilde{I}_1}{3} \mathbf{C}^{-1} \right] + p J \mathbf{C}^{-1}$$

che con una operazione di *push-forward* si ottiene lo stato di tensione in termini della tensione di Cauchy:

$$\boldsymbol{\sigma} = \bar{\mu} J^{-5/3} \left[ \mathbf{b} - \frac{\tilde{I}_1}{3} \mathbf{I} \right] + p \mathbf{I}$$

dove  $\mathbf{I}$  indica il tensore identità del secondo ordine e  $\mathbf{b}$  tensore sinistro di Cauchy-Green.

Con il vincolo di incomprimibilità ( $J \equiv 1$  e  $\tilde{I}_1 = I_1$ ) risulta:

$$\boldsymbol{\sigma} = \bar{\mu} \left[ \mathbf{b} - \frac{I_1}{3} \mathbf{I} \right] + p \mathbf{I}$$

Lo stato di tensione è definito a meno della pressione idrostatica  $p$  che deve essere valutata sulla base delle condizioni al contorno.

Facendo riferimento ad una *prova di trazione mono-assiale*, ad esempio sia 1 la direzione di applicazione del carico, si ha:

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \quad \mathbf{b} = \begin{bmatrix} \lambda_1^2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2^2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3^2 \end{bmatrix}$$

e le tensioni:

$$\sigma_1 = \bar{\mu} \left[ \lambda_1^2 - \frac{I_1}{3} \right] + p$$

$$\sigma_2 = \bar{\mu} \left[ \lambda_2^2 - \frac{I_1}{3} \right] + p$$

$$\sigma_3 = \bar{\mu} \left[ \lambda_3^2 - \frac{I_1}{3} \right] + p$$

per il calcolo di  $p$  si devono considerare le condizioni al contorno, che nel caso mono-assiale sono:

$$\sigma_2 = \sigma_3 = 0$$

e si trova che:

$$p = -\bar{\mu} \left[ \lambda_2^2 - \frac{I_1}{3} \right]$$

Per il vincolo di incomprimibilità e l'ipotesi di isotropia:

$$J = \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 = 1 \quad \lambda_2 = \lambda_3$$

risulta:

$$\lambda_2^2 = \frac{1}{\lambda_1}$$

allora:

$$\sigma_1 = \bar{\mu} \left[ \lambda_1^2 - \frac{I_1}{3} \right] - \bar{\mu} \left[ \frac{1}{\lambda_1} - \frac{I_1}{3} \right]$$

la tensione nel tessuto è così descritta da una tensione che è in grado di deformare il tessuto e da una pressione idrostatica:

$$\sigma_{dev} = \bar{\mu} \left[ \lambda_1^2 - \frac{I_1}{3} \right] \quad \sigma_{vol} = -\bar{\mu} \left[ \frac{1}{\lambda_1} - \frac{I_1}{3} \right]$$

Il comportamento iperelastico del tessuto commerciale è caratterizzato dalla formulazione costitutiva:

$$\boldsymbol{\sigma} = \bar{\mu} \left[ \lambda^2 - \frac{I_1}{3} \right] - \bar{\mu} \left[ \frac{1}{\lambda} - \frac{I_1}{3} \right]$$

Con  $\boldsymbol{\sigma}$  il tensore delle tensioni di Cauchy e  $\lambda$  la dilatazione lungo la direzione di applicazione del carico.

Per la comparazione tra dati sperimentali e dati in uscita dal modello costitutivo si definisce una *funzione costo*:

$$\phi = \frac{1}{N_{data}} \sum_{i=1}^{N_{data}} \left[ 1 - \frac{\sigma_{th}(\lambda_i)}{\sigma_{exp}(\lambda_i)} \right]^2$$

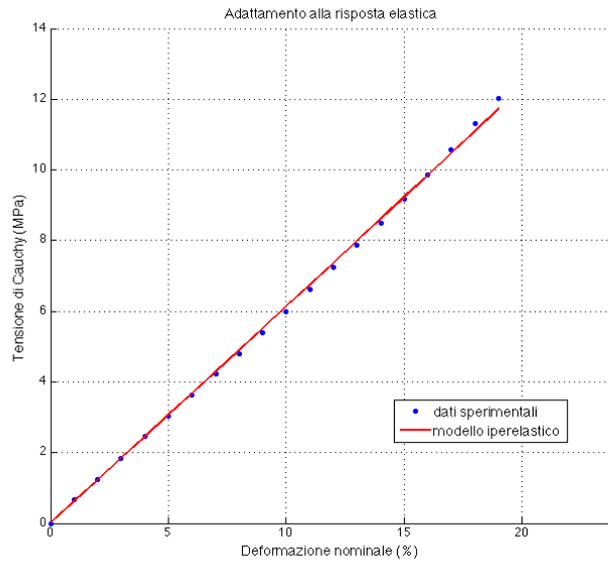
dove  $N_{data}$  rappresenta il numero di dati,  $\sigma_{th}(\lambda_i)$  rappresenta il valore di tensione fornito dal modello in corrispondenza di un certo valore di dilatazione,  $\sigma_{exp}(\lambda_i)$  rappresenta il valore di tensione procurato dalla prova sperimentale in corrispondenza dello stesso valore di dilatazione.

Questa funzione valuta la discrepanza tra il dato sperimentale e il dato fornito dal modello e si deve trovare il valore del parametro che rende minima questa differenza, ovvero si deve cercare il minimo assoluto della funzione costo.

Per minimizzare la funzione costo si è sfruttato un approccio stocastico di ‘*Simulated Annealing*’.

Per eseguire l'adattamento del modello costitutivo ai dati, si utilizzano le curve ottenute da prove di trazione mono-assiale, in particolare si usano le terze curve di stabilizzazione alla deformazione del 20%,  $v=1\%/s$ .

Si riporta di seguito il grafico con un esempio di adattamento ai dati sperimentali. I dati sperimentali sono rappresentati dai pallini blu, la curva rossa rappresenta la predizione del modello iperelastico, Si riporta anche la stima del parametro  $\bar{\mu}$ , che ha le dimensioni di un modulo elastico, restituita dalla procedura di ottimizzazione.



**Fig. 3.23:** esempio di adattamento alla risposta elastica: dati sperimentali e curva analitica. Prova di trazione mono-assiale,  $v=1\%/s$ .

$\bar{\mu}$ [MPa]	
Stima	20.3777

Il fitting è stato fatto sul caso monoassiale e abbiamo verificato che il modello funziona su prove biassiali. Il modello Neo-Hookeano per materiali iperelastici isotropi ed incomprimibili, quale è il tessuto commerciale, descrive bene l'andamento dei dati sperimentali relativi al comportamento elastico.

### 3.3.2 Comportamento visco-iperelastico: legge costitutiva e procedure di ottimizzazione

Dalle prove meccaniche eseguite sul materiale è emerso il suo carattere visco-elastico. Le prove di trazione mono-assiale e di rilassamento evidenziano tre diversi fenomeni:

- *isteresi*, cioè una dissipazione di energia per cicli di carico-scarico a deformazioni imposte;
- *dipendenza della rigidità dalla velocità di deformazione*;
- *rilassamento delle tensioni*, vale a dire la diminuzione della tensione nel tempo in condizioni di deformazione costante applicata.

Alla luce di questi fatti è chiaro che la risposta del materiale allo stimolo meccanico non dipende soltanto dalla deformazione corrente, ma anche dal fattore temporale in seguito a processi di adattamento microstrutturale caratterizzati da velocità finita. La variazione percentuale di tensione non dipende dal livello deformativo imposto, quindi non è necessario rifarsi a modelli di visco-elasticità non lineare, ma, date le grandi deformazioni, la rete Commerciale è caratterizzata da visco-elasticità quasi lineare. Il suo comportamento meccanico deve essere descritto da *modelli visco-iperelastici* (vedi Appendice).

Per studiare la dipendenza dal tempo è stato usato il *modello reologico di Zener* e, considerando le caratteristiche di *incomprimibilità* e *isotropia* (isotropia intesa come stesso comportamento nelle due direzioni di analisi), la legge costitutiva per un *materiale isotropo visco-iperelastico incomprimibile* è data da:

$$\mathbf{S}(\mathbf{C}, \mathbf{q}_i) = \mathbf{S}_0(\mathbf{C}) - \sum_{i=1}^n \mathbf{q}_i(\mathbf{C}, t)$$

con  $\mathbf{S}_0(\mathbf{C})$  *risposta elastica istantanea*:

$$\mathbf{S}_0(\mathbf{C}) = 2 \frac{\partial W_0(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{C}} + p \mathbf{J} \mathbf{C}^{-1}(t) = \tilde{\mathbf{S}}_0 + p \mathbf{J} \mathbf{C}^{-1} \quad (\text{con } J \equiv 1)$$

mentre il secondo termine rappresenta la *risposta viscosa*. L'evoluzione delle variabili interne  $\mathbf{q}_i$  di tipo viscoso è determinata dalla soluzione delle seguenti equazioni differenziali:

$$\dot{\mathbf{q}}_i + \frac{1}{\tau_i} \mathbf{q}_i = \frac{\gamma_i}{\tau_i} \mathbf{S}_0 \quad i=1, \dots, n$$

dove le tensioni dei rami viscosi  $\mathbf{q}_i$  sono ottenute attraverso un integrale di convoluzione:

$$\begin{aligned}\mathbf{q}_i(t) &= \frac{\gamma_i}{\tau_i} \int_0^t \exp\left(-\frac{t-s}{\tau_i}\right) \mathbf{S}_0(s) ds \\ &= 1 - \sum_{i=1}^n \gamma_i \left[1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_i}\right)\right]\end{aligned}$$

con  $\gamma_\infty$  la rigidezza a tempo infinito, relativa all'equilibrio termodinamico,  $\gamma_i$  è la rigidezza relativa associata al processo viscoso  $i$ -esimo,  $\tau_i$  è il tempo di rilassamento associato al processo viscoso  $i$ -esimo.

Per completare il modello visco-iperealstico servono quindi i parametri  $\tau_i$ ,  $\gamma_i$  e il numero di rami visco-elastici del modello visco-elastico.

I parametri si ottengono dai dati attraverso un processo di ottimizzazione, mentre il numero di rami viscosi deve essere valutato in base alla precisione del modello nel descrivere i dati e in base all'ordine del modello stesso.

In questo lavoro si è scelto di considerare modelli a due, tre e quattro rami viscosi. Il primo verrà escluso, mentre per la scelta del modello a due o tre rami si ricorrerà ad un criterio di parsimonia.

Per determinare i parametri costitutivi  $\tau_i$ ,  $\gamma_i$  si usano le prove sperimentali relativi a prove di rilassamento condotte per tre diversi valori di deformazione imposta (5%, 10%, 15%), e il modello costitutivo, utilizzando una procedura di ottimizzazione analoga a quella usata nel paragrafo 'Comportamento iperelastico: legge costitutiva e procedure di ottimizzazione', definendo la seguente *funzione costo*:

$$\phi^2 = \sum_{i=1}^{N_{data}} [\sigma_{exp}(t_i) - \sigma_{th}(t_i)]^2$$

dove  $N_{data}$  rappresenta il numero di dati,  $\sigma_{th}(t_i)$  rappresenta il valore di tensione fornito dal modello in corrispondenza di un certo istante,  $\sigma_{exp}(t_i)$  rappresenta il valore di tensione procurato dalla prova sperimentale in corrispondenza dello stesso istante temporale.

I dati sperimentali sono espressi in termini di *tensione di Cauchy normalizzata* rispetto a  $\sigma_0$ , data dal rapporto:

$$\sigma_{norm} = \frac{\sigma(t)}{\sigma(t_0)} = \frac{\sigma(t)}{\sigma_0}$$

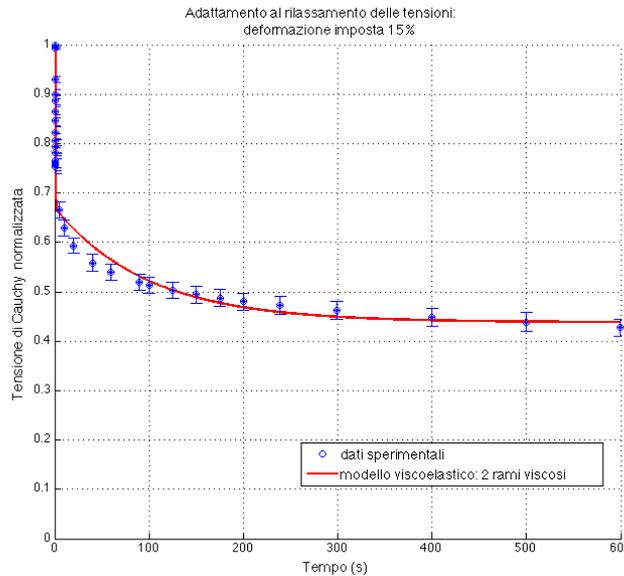
con  $\sigma(t)$  tensione all'istante corrente,  $\sigma_0$  valore di tensione in corrispondenza del picco iniziale (istante iniziale  $t_0$ ), nonché il valore massimo. Pertanto  $\sigma_{norm}(t_0) = 1$

Le prove di rilassamento sono state condotte per tre diversi valori deformazione imposta, ma si plottano i dati relativi ai rilassamenti medi ( $\pm$ SD) al 15% di deformazione imposta (cerchi blu con barre di errore) e la curva analitica (linea rossa continua).

Modello a due rami viscosi

Equazione del modello a due rami viscosi:

$$\sigma_{norm} = 1 - \{\gamma_1[1 - \exp(t/\tau_1)]\} - \{\gamma_2[1 - \exp(t/\tau_2)]\}$$



**Fig. 3.24:** adattamento al rilassamento delle tensioni con modello a due rami viscosi: dati sperimentali medi $\pm$  SD e curva analitica.

Stima dei parametri relativi al comportamento viscoso, con modello visco-elastico a due rami viscosi:

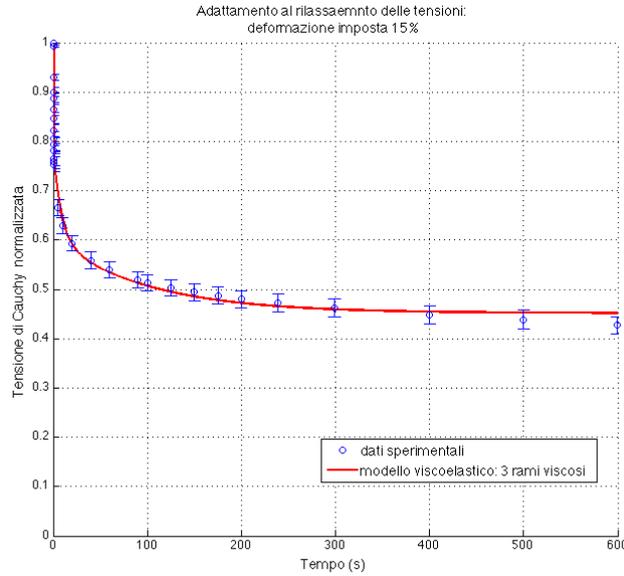
	$\gamma_1$	$\tau_1$ (s)	$\gamma_2$	$\tau_2$ (s)
<b>Stima</b>	0.3305	0.4698	0.2313	98.2297

Da una prima ispezione visiva, si nota che il modello a due rami viscosi non riesce a fittare bene i dati, soprattutto nei primi istanti temporali in cui la curva mostra un crollo subitaneo del valore di intensità di tensione.

Modello a tre rami viscosi

Equazione del modello a tre rami viscosi:

$$\sigma_{Norm} = 1 - \{\gamma_1[1 - \exp(t/\tau_1)]\} - \{\gamma_2[1 - \exp(t/\tau_2)]\} - \{\gamma_3[1 - \exp(t/\tau_3)]\}$$



**Fig. 3.25:** adattamento al rilassamento delle tensioni con modello a tre rami viscosi: dati sperimentali medi± SD e curva analitica.

Stima dei parametri relativi al comportamento viscoso, con modello visco-elastico a tre rami viscosi:

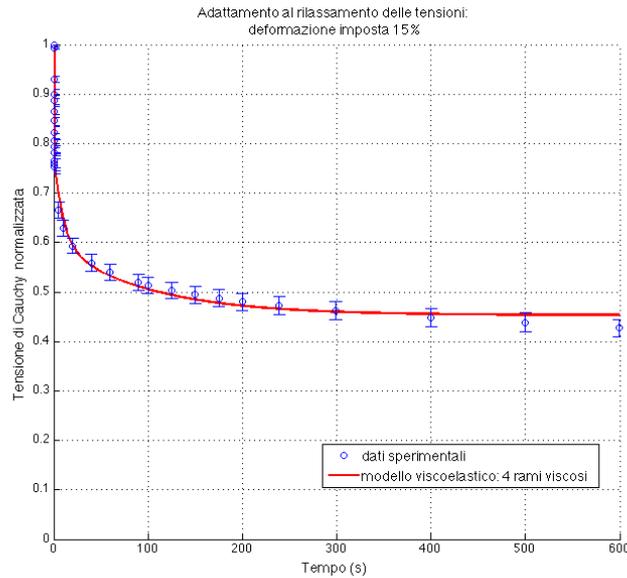
	$\gamma_1$	$\tau_1(s)$	$\gamma_2$	$\tau_2(s)$	$\gamma_3$	$\tau_3(s)$
<b>Stima</b>	0.2181	0.1644	0.1798	8.4393	0.1503	99.9615

Il modello corre sopra i dati.

Modello a quattro rami viscosi

Equazione del modello a quattro rami viscosi:

$$\sigma_{Norm} = 1 - \{\gamma_1[1 - \exp(t/\tau_1)]\} - \{\gamma_2[1 - \exp(t/\tau_2)]\} - \{\gamma_3[1 - \exp(t/\tau_3)]\} - \{\gamma_4[1 - \exp(t/\tau_4)]\}$$



**Fig. 3.26:** adattamento al rilassamento delle tensioni con modello a quattro rami viscosi: dati sperimentali medi $\pm$ SD e curva analitica.

Stima dei parametri relativi al comportamento viscoso, con modello visco-elastico a quattro rami viscosi:

	$\gamma_1$	$\tau_1$ (s)	$\gamma_2$	$\tau_2$ (s)	$\gamma_3$	$\tau_3$ (s)	$\gamma_4$	$\tau_4$ (s)
<b>Stima</b>	0.1592	1.0383	0.1401	0.0877	0.0831	10.1415	0.1689	99.7230

### 3.3.2.1 Confronto e scelta tra i modelli a due, tre e quattro rami viscosi

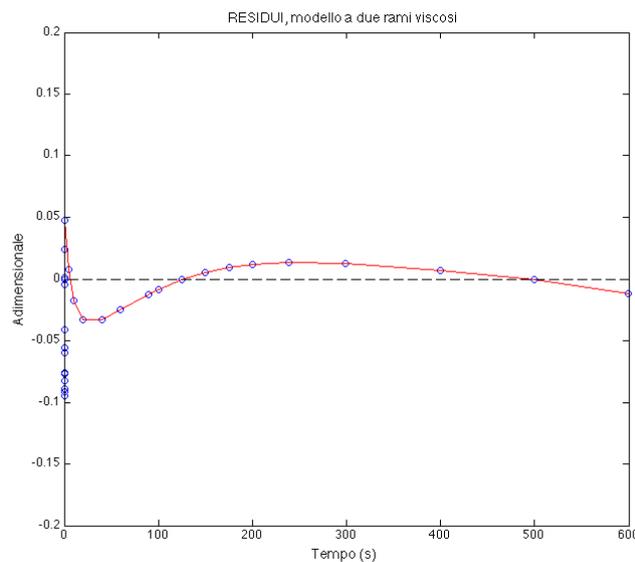
I modelli possono essere più o meno complicati in base al numero dei rami visco-elastici e in questo caso viene messo in competizione lo stesso modello visco-elastico, in cui però il numero di rami viscosi varia da due a quattro.

Il numero di rami è scelto in modo tale che l'equazione approssimi il più possibile il dato sperimentale, ma non solo. I parametri  $\tau$  e  $\gamma$  sono i parametri costitutivi dell'equazione e sono valutati dai dati, quindi il numero di bracci deve essere valutato in base alla precisione del modello a fronte di una complessità nella determinazione dei parametri costitutivi e a fronte dell'onere computazionale.

Il primo criterio impiegato è quello dei *residui* (differenza tra dati e predizione del modello), ovvero si valuta la bontà del fit in base al valore della funzione costo data dalla somma dei residui al quadrato:

CRITERIO	2 RAMI	3 RAMI	4 RAMI
RESIDUI	<del>NO</del>	SI	SI

Il modello a due rami viscosi viene escluso date le sue scarse prestazioni di fitting, soprattutto nei primi istanti temporali. Facendo una ispezione visiva dei residui per il modello a due rami viscosi, si nota che non sono bianchi, ma correlati:



**Fig. 3.27:** plot dei residui per il modello a due rami viscosi.

Nei primi istanti temporali ci sono lunghe porzioni di residui negativi, significa che il modello sta sopra ai dati, quindi c'è una sovrastima sistemica del modello. Per istanti temporali successivi c'è una sottostima del modello. Questa correlazione tra i residui porta ad escludere il modello a due rami viscosi.

Rimangono in competizione il modello a tre e a quattro rami viscosi e, aggiungendo il numero di rami il modello costitutivo comincia ad adattarsi meglio al dato sperimentale. Il modello a 4 rami viscosi richiede la stima di un numero maggiore di parametri (8 parametri). Sicuramente con più parametri il modello riesce a descrivere meglio i dati, ma il costo computazionale è maggiore. Per bilanciare queste esigenze contrastanti si usano criteri basati sul *principio di parsimonia*, tra questi il *criterio di Akaike*. Questo criterio è stato applicato ad entrambi i modelli:

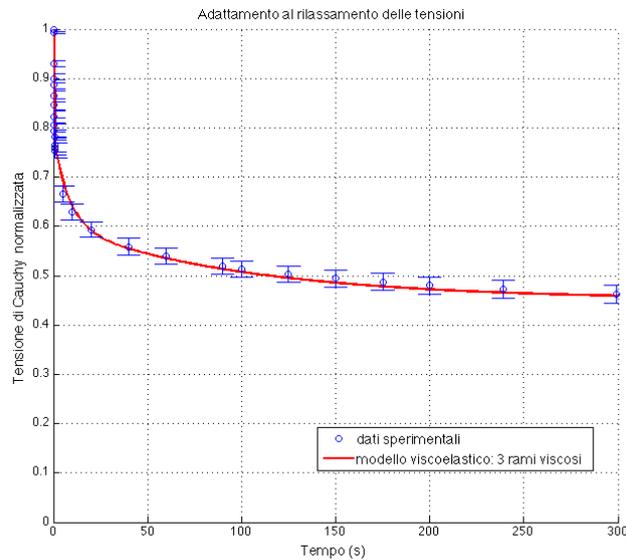
$$AIC=2*\text{length}(p)+\phi(p) \quad \left\{ \begin{array}{l} AIC_{3rami}=12.0593 \\ AIC_{4rami}= 16.0344 \end{array} \right.$$

con  $p$ =vettore dei parametri,  $\phi$ =funzione costo.

CRITERIO	3 RAMI	4 RAMI
AIC	<	>

Il modello a tre rami viscosi è più parsimonioso, ovvero è quello che descrive bene i dati con il minor numero di parametri possibili.

Il modello a tre rami fitta bene i dati, ma l'arco temporale di osservazione può essere ridotto a 300s dal momento che, dal punto di vista fisiologico, è difficile trovare fenomeni e/o situazioni in cui una deformazione venga imposta per un periodo di tempo così lungo. Pertanto ha senso ridurre la finestra di osservazione.



**Fig. 3.28:** dettaglio fino a 300s del grafico di adattamento al rilassamento delle tensioni con modello a tre rami viscosi: dati sperimentali  $medi \pm SD$  e curva analitica.

### 3.3.2.1 Modello visco-iperelastico per la rete commerciale

Il modello costitutivo visco-iperelastico incomprimibile isotropo per il tessuto Commerciale è dato dalla combinazione del modello iperelastico e dal modello visco-elastico a tre rami viscosi. In termini del secondo tensore di Piola Kirchoff, la legge costitutiva è data dall'espressione:

$$\mathbf{S}(\mathbf{C}, \mathbf{q}_i) = \mathbf{S}_0(\mathbf{C}) - \sum_{i=1}^3 \mathbf{q}_i(\mathbf{C}, t)$$

con *risposta elastica istantanea* data da:

$$\mathbf{S}_0(\mathbf{C}) = \bar{\mu} \left[ \mathbf{I} - \frac{\bar{I}_1}{3} \mathbf{C}^{-1} \right] + p \mathbf{C}^{-1}$$

mentre la componente di *risposta viscosa* è data dal secondo termine, dove le tensioni dei rami viscosi  $\mathbf{q}_i$  sono ottenute attraverso un integrale di convoluzione:

$$\mathbf{q}_i(t) = \frac{\gamma_i}{\tau_i} \int_0^t \exp\left(-\frac{t-s}{\tau_i}\right) \mathbf{S}_0(s) ds \quad \text{con } i=1,2,3$$

I parametri costitutivi sono quelli stimati dai dati sperimentali secondo il processo di ottimizzazione precedentemente illustrato.

## **CAPITOLO 4**

### **MODELLO NUMERICO DI UNA REGIONE DELLA PARETE ADDOMINALE ANTERIORE**

#### **4.1 Note informative sui modelli computazionali dell'addome**

Nell'ambito della chirurgia della parete addominale, con riferimento alle tecniche 'tension free' per la riparazione di difetti parietali (ernie e laparoceli), l'analisi computazionale è una metodologia di grande utilità per la valutazione del comportamento meccanico passivo della parete addominale dell'uomo in condizioni di carico fisiologico.

La tecnica computazionale permette anche di valutare l'effetto meccanico delle reti protesiche una volta impiantate nell'addome, confrontando la risposta meccanica ottenuta dalla simulazione su addome integro e sano, con la risposta ottenuta dalla simulazione su una parete parzialmente erniata riparata tramite una mesh.

In letteratura, sono poche le formulazioni numeriche finora svolte in questo ambito e sono affette da semplificazioni notevoli. Gascòn et al. (2011 e 2013) analizzano la risposta meccanica della parete addominale sana (campo degli spostamenti e massime tensioni principali) per poi confrontarla con la risposta meccanica della stessa quando, in presenza di un difetto di parete, viene applicata una rete sintetica. Il confronto viene eseguito per tre differenti mesh sintetiche e la simulazione è intesa a valutare la risposta quando la crescita di tessuto e l'integrazione della rete non è ancora avvenuta, ovvero negli istanti successivi all'operazione chirurgica.

#### **4.2 Modelli di biomeccanica computazionale nello studio della parete addominale**

##### **4.2.1 Ricostruzione del modello solido virtuale e del modello numerico**

La definizione di un modello agli elementi finiti della parete addominale inizia dall'elaborazione di immagini DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*, standard che definisce i criteri per la comunicazione, la visualizzazione, l'archiviazione e la stampa di informazioni di tipo biomedico quali ad esempio immagini biomedicali), generate nel momento in cui un soggetto si sottopone ad un esame TAC (tomografia assiale computerizzata). Le immagini DICOM vengono processate attraverso un software che permette l'elaborazione di immagini biomediche da cui ottenere un primo modello solido virtuale delle strutture anatomiche di interesse, detto 'modello solido triangolarizzato'. Le

superfici dei modelli triangolarizzati vengono regolarizzate e rese più omogene per poi ottenere modelli solidi descritti da curve parametriche. Questi vengono poi importati in software CAD che consentono l'assemblaggio della varie strutture e altre operazioni, in modo da ottenere il modello solido virtuale finale. Quest'ultimo modello viene importato all'interno di software per poterne fare la 'mesh' (griglia), termine che indica la discretizzazione della struttura solida virtuale. Si ottiene così un solido da caratterizzare meccanicamente, passaggio fondamentale che precede la simulazione numerica.

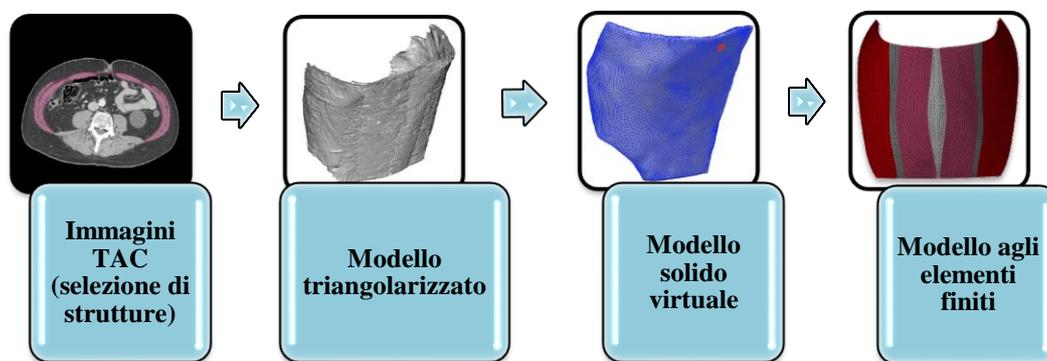


Fig. 4.1: processo di modellazione: dalle immagini TAC al modello ad elementi finiti.

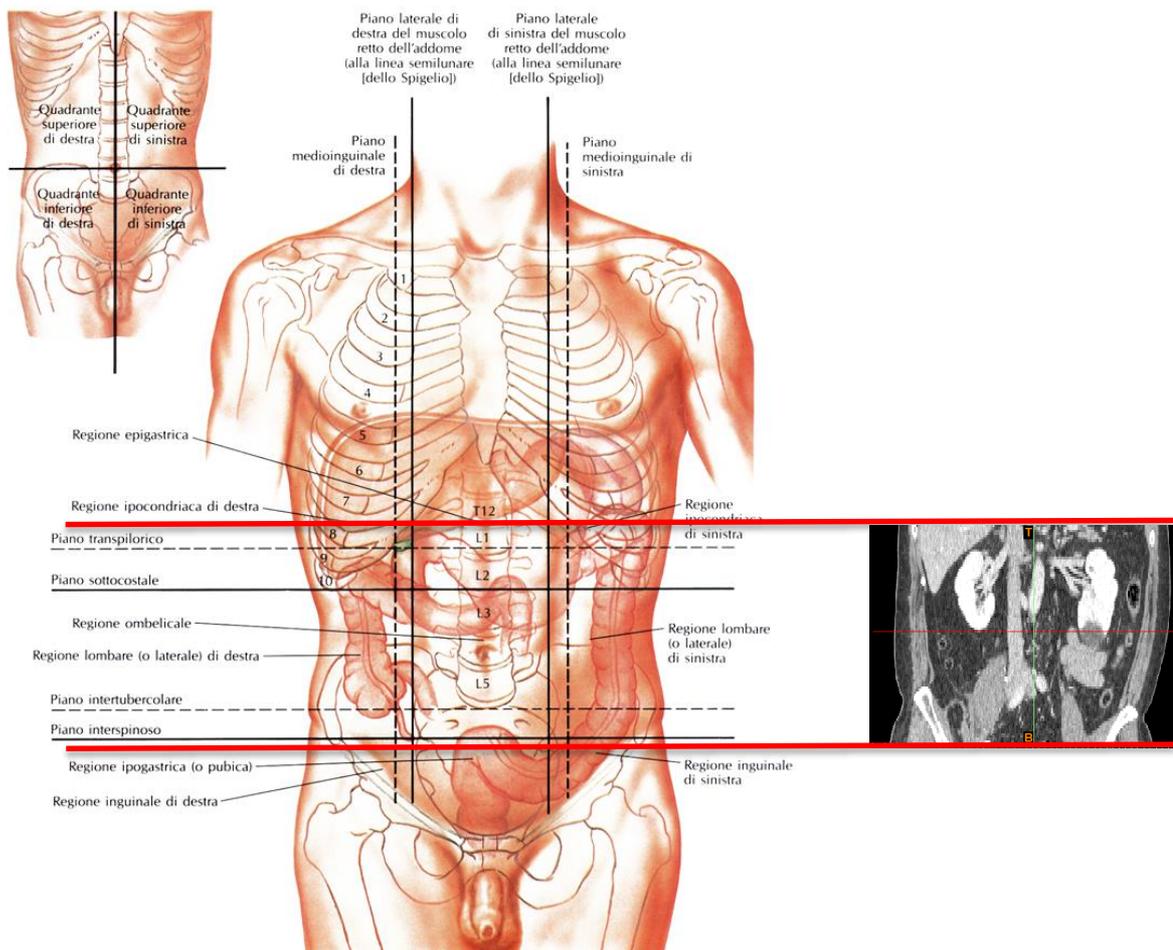
#### 4.2.1.1 Analisi di immagini biomediche e selezione

La tomografia assiale computerizzata, indicata con l'acronimo TAC, è una metodologia diagnostica per immagini che consente di riprodurre sezioni o strati corporei (*slices*) di un paziente, permettendo di osservare aree dell'organismo che non sono visibili dall'esterno. L'esame TAC di cui si dispone è di un soggetto maschio di 59 anni a cui è stato fatto firmare il consenso per il trattamento dei dati sensibili. Il soggetto non presenta ernia e/o laparocele, ma alcuni fattori lo rendono un possibile candidato medio. Le fette prodotte dall'esame TAC sono contigue e hanno uno spessore di 2.5mm e sono salvate in formato DICOM.

Nel momento in cui si decide di realizzare un modello numerico di strutture biologiche, si deve avere chiaro l'obiettivo finale. Il modello numerico sviluppato verrà impiegato per poter valutare l'interazione di una rete chirurgica sintetica con i tessuti della parete

addominale, quando essa viene impiantata nel caso specifico di un laparoccele ombelicale. Pertanto si realizza un modello preliminare dell'addome, limitando lo studio alla regione ombelicale, e non guardando all'addome nella sua interezza.

Si riduce l'analisi a 90 slices, corrispondenti alla porzione addominale che va dall'ottava costola fino alla fine della cresta iliaca, comprendendo la regione ombelicale, laterale di destra e sinistra e parte delle zone limitrofe (Fig. 4.2).



**Fig. 4.2:** suddivisione della parete addominale in regioni. A destra una immagine TAC, in sezione coronale, considerata per la realizzazione del modello solido virtuale.

Una volta identificate le slices per la ricostruzione della struttura anatomica di interesse che si trova in una configurazione inerte, non tensionata, si importano le immagini all'interno di un software che legge ed elabora immagini biomedicali. La prima operazione è quella di dare un orientamento assiale alle immagini importate.

L'immagine è caratterizzata da differenti livelli di grigio e ad ogni tessuto biologico (tessuto muscolare, adiposo, osseo, ecc.) corrisponde un range di livelli di grigio della scala di Hounsfield. Quindi per ciascuna struttura biologica si hanno dei pixel con un valore di intensità di grigio di riferimento, e attraverso operazioni di *thresholding* (sogliatura) il software permette di selezionare le strutture di interesse e ogni struttura selezionata viene salvata in un *layer*.

In questo lavoro si decide di fare dei *layers* che individuano separatamente i due muscoli retti, la linea alba, le aponeurosi, i muscoli laterali (obliquo esterno, obliquo interno e trasverso). Si crea poi un'altra maschera che comprende tutte le strutture.

In questo modello preliminare dell'addome si è deciso di fare una approssimazione sui muscoli della regione periferica laterale dove vengono accorpate regioni diverse in un unico elemento muscolare, che peraltro è ragionevolmente distante dalla regione in cui verrà simulato un laparocelo ombelicale. Quindi si prevede che la considerazione delle tre componenti piuttosto che del singolo, possa avere un effetto in prima istanza marginale rispetto ad altri fattori.

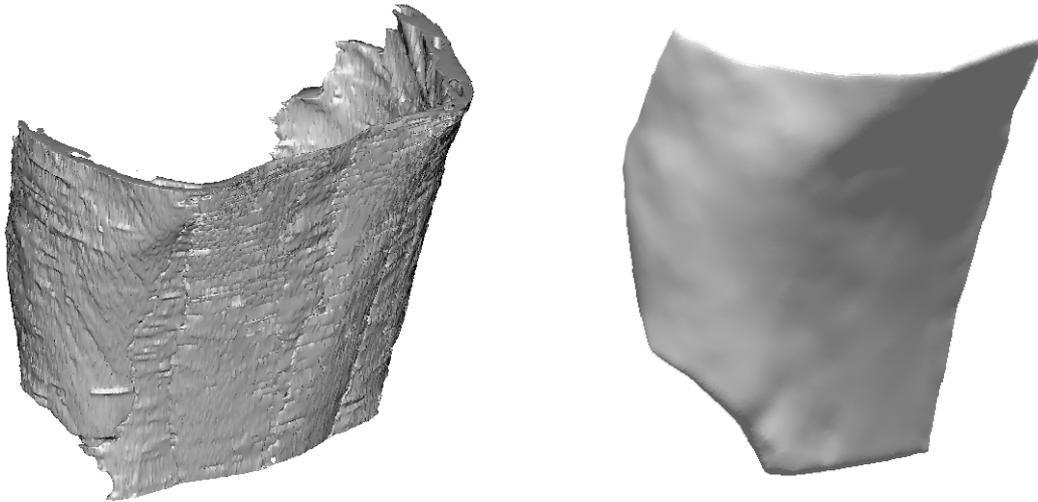
#### **4.2.1.2 Elaborazione del modello solido virtuale**

Il modello triangolarizzato è un volume racchiuso in una mesh 2D di elementi triangolari che servono solo a descriverne la geometria.

Con l'operazione di segmentazione il modello solido che si ottiene non ha una geometria regolare e la sua superficie presenta molte irregolarità con lacune e frastagliamenti e in alcuni casi con andamento a scalini, dovuti alla stratificazione delle scansioni TAC. È chiaro che questa superficie non può andare bene per una successiva discretizzazione agli elementi finiti, quindi in questa fase l'obiettivo è quello di regolarizzare la superficie attraverso operazioni di lisciatura (globale e locale, *smooth*), senza alterare le caratteristiche morfometriche. Le superfici che presentano discontinuità possono essere selezionate, eliminate e rimpiazzate da superfici che chiudono in maniera continua, si possono individuare e riempire i buchi e creare anche dei collegamenti tra i contorni di una cavità ampia.

Questo procedimento è stato eseguito solo su metà del modello primitivo data la marcata asimmetria dell'addome del soggetto, riducendo così anche i tempi del processo di modellazione.

Questa fase ha permesso di ricostruire in maniera precisa il modello solido delle singole strutture, in particolare del muscolo retto e del blocco dei muscoli laterali. Queste operazioni non sono state fatte per la linea alba e per le aponeurosi, in quanto strutture anatomiche complesse non individuabili facilmente dalla TAC. Queste saranno ricostruite in steps successivi della modellazione. È stata elaborata e ripulita anche la superficie del modello solido complessivo di tutte le strutture (Fig.4.3 a destra).



**Fig. 4.3:** modello solido virtuale dell'addome prima (sx) e dopo (dx) l'elaborazione.

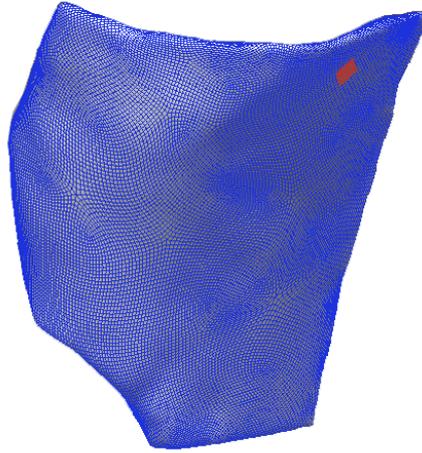
#### 4.2.1.3 Definizione del modello solido virtuale

Il modello ottenuto è un modello solido virtuale, ma che non è gestibile computazionalmente. Lo step successivo è quello di definire il modello solido attraverso delle curve, quindi con un modello matematico, in modo che poi diventi gestibile per ulteriori operazioni (ad es. per la ricostruzione della linea alba e delle aponeurosi).

La rappresentazione matematica di base è denominata NURBS, acronimo che deriva da *Non-Uniform Rational B-Splines*. Le curve NURBS sono curve polinomiali a tratti che permettono di rappresentare matematicamente strutture di forma arbitraria.

Lo stesso software impiegato per la rimozione dei buchi e delle discontinuità, permette di creare queste superfici matematiche (è possibile sceglierne il numero, l'accuratezza, ecc.). Ovviamente tante più superfici si usano, tanto più viene rispettata la geometria del solido. Il limite è il costo computazionale, infatti all'aumentare del numero di superfici, maggiore è il tempo impiegato dal computer per poterle realizzare. Ora il volume è un insieme di superfici

descritte da curve dette *splines* che possono essere modificate agendo sui parametri (Fig. 4.4).

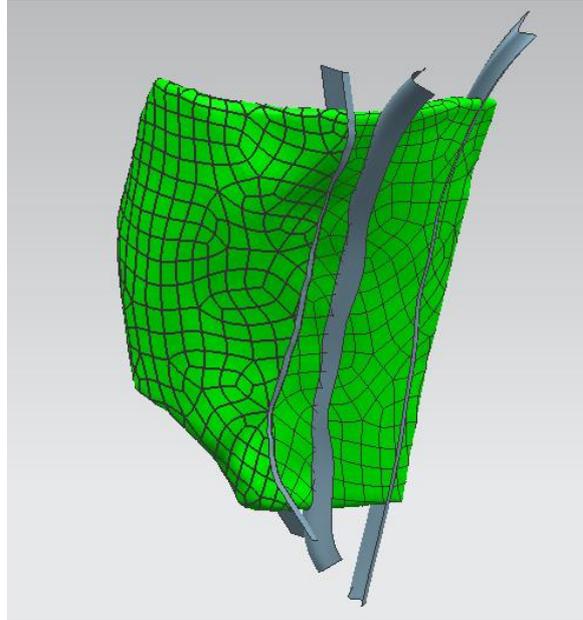


**Fig. 4.4:** modello solido virtuale di metà addome (grigio) e modello matematico (blu e rosso).

Per ottenere il modello matematico dei modelli solidi virtuali del muscolo retto si sono usate 151 superfici, per il modello del blocco laterale 225, mentre per il modello complessivo sono state create 761 superfici.

I modelli solidi ricostruiti rappresentano le geometrie con buona accuratezza con il vantaggio di essere costituiti da superfici gestibili dal punto di vista computazionale.

A questo punto si dispone del muscolo retto (lisciato e parametrizzato), del blocco dei muscoli laterali (lisciato e parametrizzato) e di metà addome (lisciato e parametrizzato). Queste superfici vengono importate in un altro software CAD che permette di ricostruire la linea alba e le aponeurosi. Dalle strutture dei muscoli retti e del blocco laterale si sono ricreate delle superfici di taglio che seguono le curvature fisiologiche, individuando così metà linea alba e aponeurosi non ricostruibili dalle immagini TAC di partenza (Fig.4.5)



**Fig. 4.5:** modello solido virtuale di metà addome e superfici di taglio per la ricostruzione della linea alba e delle aponeurosi.

Dopo aver eseguito il taglio, tramite un'operazione di *mirror*, si è ottenuto il modello solido virtuale complessivo delle strutture anatomiche di interesse: linea alba, muscoli retti, aponeurosi, e muscoli laterali (Fig. 4.6)



**Fig. 4.6:** modello solido virtuale della parete addominale: linea alba (grigio chiaro), muscolo retto (rosso pallido), aponeurosi (grigio scuro), blocco muscoli laterali (rosso scuro).

Tanto più accurato è il modello solido virtuale, tanto più semplice sarà la discretizzazione agli elementi finiti.

#### **4.2.1.4 Definizione del modello numerico da modello solido virtuale**

L'ultimo step è quello della discretizzazione agli elementi finiti dei modelli solidi virtuali e la caratterizzazione dei tessuti mediante la formulazione costitutiva sviluppata. Tramite un opportuno software il modello solido importato, viene definito attraverso degli elementi tridimensionali con lati di dimensione 3 mm. Si ottiene una mesh 3D del modello che descrive l'intera geometria del solido (Fig. 4.8, sx). In questa specifica fase della modellazione si attribuisce a ciascun elemento materiale e proprietà, ed entra qui in gioco la caratterizzazione meccanica dei materiali.

Il modello numerico, una volta attribuite le proprietà, è pronto per essere utilizzato nella simulazione. L'analisi numerica permette di valutare la risposta meccanica dei tessuti della parete addominale in condizioni sane e confrontarla con la risposta meccanica che si ottiene quando invece è impiantata una mesh chirurgica.

### **4.2.2 Modellazione costitutiva**

#### **4.2.2.1 Caratterizzazione costitutiva dei tessuti biologici**

È possibile caratterizzare il tessuto biologico attraverso un modello costitutivo definito dall'utente. In generale i tessuti biologici molli sono composti di fibre (collagene, elastina, fibre muscolari) immerse in una matrice isotropa e quasi-incomprimibile. La distribuzione locale delle fibre determina le caratteristiche di simmetria materiale, e l'applicazione di carichi esterni evidenzia un comportamento non lineare dei tessuti, dovuto a riarrangiamenti microstrutturali interni. Il comportamento non lineare può essere analizzato attraverso la formulazione di modelli iperelastici, mentre la dipendenza dal tempo può essere interpretata attraverso l'impiego di modelli visco-iperelastici. Le caratteristiche di anisotropia invece sono interpretate con l'impiego di modelli fibro-rinforzati.

In questo studio le strutture biologiche considerate sono i muscoli, la linea alba e le aponeurosi, di cui per il momento vengono trascurate le caratteristiche viscosse. Le proprietà di questi materiali da utilizzare per l'analisi numerica sono ottenute da studi di letteratura che sfruttano dati sperimentali provenienti da animali (conigli, maiali), essendo i dati sperimentali di provenienza umana limitati, o addirittura assenti.

Nel caso particolare dei muscoli addominali è necessario distinguere tra fibre di collagene, che sono principalmente responsabili della risposta meccanica passiva, e le fibre muscolari, che sono invece associate con il comportamento attivo (contrazione) dei muscoli (Hernández et al. 2011). Poiché il modello numerico è impiegato per simulare il comportamento passivo

della parete addominale, le fibre muscolari non vengono considerate. Il comportamento anisotropo dei tessuti, dovuto alla distribuzione delle fibre di collagene, è modellato introducendo una direzione preferenziale di anisotropia.

Con riferimento ai dati sperimentali e numerici provenienti da letteratura (Hernández et al. 2011, Martins et al. 2012), sono usate due funzioni densità di energia di deformazione (una per i muscoli (1) e una per aponeurosi e linea alba (2)) per interpretare il comportamento meccanico dei tessuti biologici, entrambe divise in due termini: parte isotropica e parte anisotropica.

Distinguendo in parte volumetrica ed isovolumetrica:

$$W = W(J) + \bar{W}$$

si ha:

$$\bar{W}_1 = \bar{W}_{iso} + \bar{W}_{ani,1}$$

$$\bar{W}_2 = \bar{W}_{iso} + \bar{W}_{ani,2}$$

Con

$$\bar{W}_{iso} = \frac{c_1}{c_2} \left[ \exp\left(\frac{c_2}{2} [\bar{I}_1 - 3]\right) - 1 \right]$$

$$\bar{W}_{ani,1} = \frac{c_3}{2c_4} \left[ \exp(c_4 [\bar{I}_4 - 1]^2) - 1 \right]$$

e

$$\bar{W}_{ani,2} = 0 \quad \text{con } \bar{I}_4 < \bar{I}_{4_0}$$

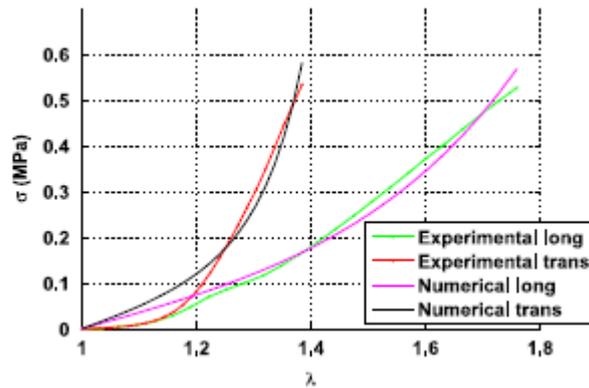
$$\bar{W}_{ani,2} = \frac{c_3}{c_4} \left[ \exp(c_4 [\bar{I}_4 - \bar{I}_{4_0}]) - c_4 (\bar{I}_4 - \bar{I}_{4_0}) - 1 \right] \quad \text{con } \bar{I}_4 > \bar{I}_{4_0} \text{ e } \bar{I}_4 < \bar{I}_{4_{ref}}$$

$$\bar{W}_{ani,2} = c_5 \sqrt{\bar{I}_4} + \frac{1}{2} c_6 \ln(\bar{I}_4) + c_7 \quad \text{con } \bar{I}_4 > \bar{I}_{4_{ref}}$$

Dove  $\bar{I}_1$  è l'invariante primo del tensore destro di Cauchy Green  $\mathbf{C}$ , e l'invariante  $\bar{I}_4 \geq 1$  caratterizza la risposta anisotropica.  $\bar{I}_{4_{ref}}$  caratterizza la dilatazione alla quale le fibre di collagene cominciano ad essere tensionate e si assume che il termine anisotropo contribuisce alla risposta meccanica globale quando le fibre si trovano in una configurazione 'uncrimped' ( $\bar{I}_4 > \bar{I}_{4_0}$ ).

$c_1, c_2, c_3, c_4, c_5, c_6, c_7 > 0$  con  $c_1, c_3, c_5, c_6$  delle rigidzze,  $c_2, c_4$  adimensionali e  $c_7$  un parametro energetico.

Si riporta un esempio di fitting per un campione di tessuto muscolare che comprende l'obliquo esterno, l'obliquo interno e il muscolo trasverso ( $v=5\text{mm/min}$ ):



**Fig. 4. 7:** esempio di fitting: dati sperimentali vs dati numerici in direzione longitudinale e trasversale. Prova di trazione mono-assiale ( $v=5\text{mm/min}$ ) su tessuto (di coniglio) che contiene muscolo obliquo esterno, interno e muscolo trasverso.

Si riportano i parametri costitutivi stimati per le varie strutture:

	$c_1(\text{MPa})$	$c_2$	$c_3(\text{MPa})$	$c_4$	$c_5(\text{MPa})$	$c_6$	$c_7$	$I_{40}$	$\alpha$
<b>OI-OE-TA</b>	0.11092	1.12568	0.02568	1.87174	-	-	-	-	83.6
<b>RA</b>	0.10445	6.86123	0.001	0.00491	-	-	-	-	0.0
<b>LA e APONEUROSIS</b>	0.2434	0.8	0.0064	9.63	31.8214	36.9188	31.4118	1.0	-

**Tab. 4.1:** stima dei parametri costitutivi ottenuti da dati di letteratura. L'angolo  $\alpha$  è considerato dalla direzione cranio-caudale. OI=muscolo obliquo interno, OE=muscolo obliquo esterno, TA=muscolo trasverso dell'addome, RA=muscolo retto dell'addome, LA=linea alba.

### 4.3 Analisi biomeccanica in relazione all'attività clinica: caso di un laparocele ombelicale

L'analisi numerica permette di fare un'analisi biomeccanica rispetto all'attività clinica. In particolare si vuole sfruttare il modello numerico per poter seguire e interpretare alcuni passi della procedura chirurgica, con l'intento di valutare sia i materiali sostitutivi impiegati, sia la sistematica di fissazione. Con questa disamina è possibile migliorare la procedura utilizzata e ottimizzarla opportunamente, in modo da migliorare i risultati clinici.

#### 4.3.1 Modello computazionale della parete con applicazione della mesh

Il modello solido virtuale realizzato, è un modello basato sull'approssimazione dei muscoli laterali e non tiene conto della fascia anteriore e posteriore del retto. Queste strutture

anatomiche saranno considerate in studi successivi che prevedono un affinamento del modello computazionale.

Dopo aver definito la morfologia di insieme e dopo aver realizzato il modello numerico della parete addominale, con rispettiva assegnazione di materiali e proprietà, e quindi dopo aver conglobato aspetti di anisotropia del distretto, si vuole valutare l'interazione della protesi con i tessuti nativi nel caso specifico di laparocoele ombelicale.

Il modello FEM della parete erniata è stato ottenuto dal modello FEM iniziale, simulando un laparocoele dal diametro di circa 3 cm lungo la linea alba (Fig.4.8, in verde). La regione evidenziata in giallo indica invece il fenomeno di estinzione della condizione degenerativa dei tessuti limitrofi alla zona laparocelica, modellati assegnando valori di rigidità inferiore.

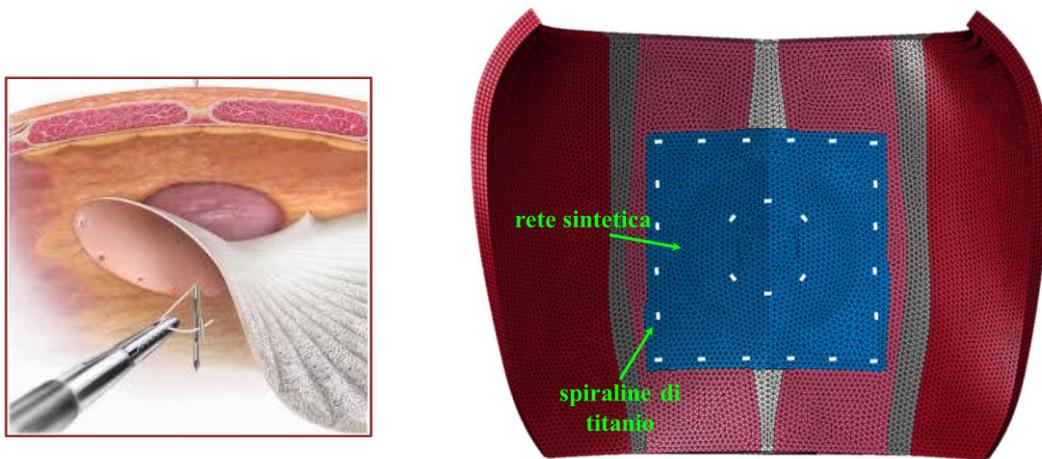


**Fig. 4.8:** sx) modello numerico della parete addominale sana, dx) modello numerico della parete addominale con laparocoele ombelicale e condizione degenerativa dei tessuti circostanti.

Dopo una attenta analisi della prassi chirurgica impiegata, questa è stata rappresentata nel modello numerico come segue.

La rete sintetica studiata, e la maggioranza delle reti in commercio, viene applicata a livello intraperitoneale con tecnica laparoscopica mini-invasiva, all'interno della cavità addominale. Una volta inserita, è fissata alla fascia del retto con spirali di titanio (di dimensione 5 mm) a due e a cinque centimetri dall'orifizio, applicandone una ogni due centimetri. Si lascia un overlap, tra la protesi e il tessuto biologico, di 4 cm per parte. È chiaro che, non avendo considerato la fascia posteriore del retto, nel modello numerico la rete è stata ancorata ai muscoli retti, ma questa semplificazione consente comunque di valutare come essa interagisce con i tessuti e di valutare la sua compatibilità biomeccanica.

È molto importante anche considerare la congruità tra i tessuti e la rete nel momento in cui viene applicata. In questa modellazione numerica si fa l'ipotesi, rispondente a indicazioni della chirurgia, che ci sia una perfetta adesione della rete ai tessuti in contatto soltanto in corrispondenza dei punti. In figura 4.9 si mostra la procedura chirurgica per l'applicazione della protesi (sx) e la rappresentazione nel modello numerico dell'intervento (rete sintetica e sistema di fissazione) sotto determinate ipotesi (dx):



**Fig. 4.9:** sx) inserimento della protesi in posizione intraperitoneale con tecnica laparoscopica e fissazione della rete con spiruline di titanio; dx) rappresentazione dell'intervento di riparazione del laparocoele con modellazione numerica.

Al fine di poter realizzare una modellazione realistica, sono state imposte tre condizioni al contorno che replicano le condizioni reali e fisiologiche.

In primo luogo la rete sintetica è stata fissata alla parete imponendo dei *multy point constraints* tra i nodi della rete e della parete (Fig. 4.10, sx).

Un secondo vincolo è stato imposto lungo i quattro bordi della parete, in corrispondenza della linea centrale all'intero spessore, in modo da consentire agli altri nodi una rotazione al variare della pressione intra-addominale (Fig. 4.10, dx, linea tratteggiata in giallo).

Il modello ora è a carico zero. Le immagini TAC sono ottenute da un soggetto in posizione supina. Per portare il paziente in condizioni di posizione eretta è stata applicata una prima condizione di carico, pressione di circa 0.3 KPa che corrisponde allo stato basale, che gonfia la cavità addominale. (Fig.4.10, dx, pressione basale, in rosso) e mantiene nella forma il sistema.

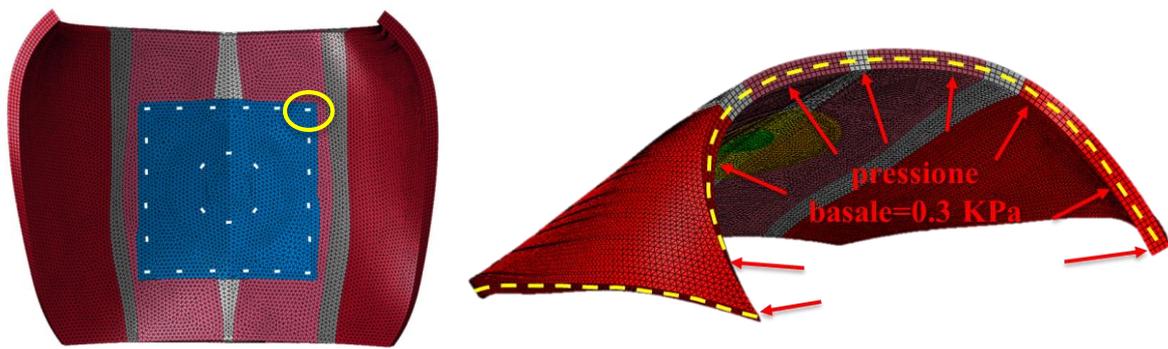
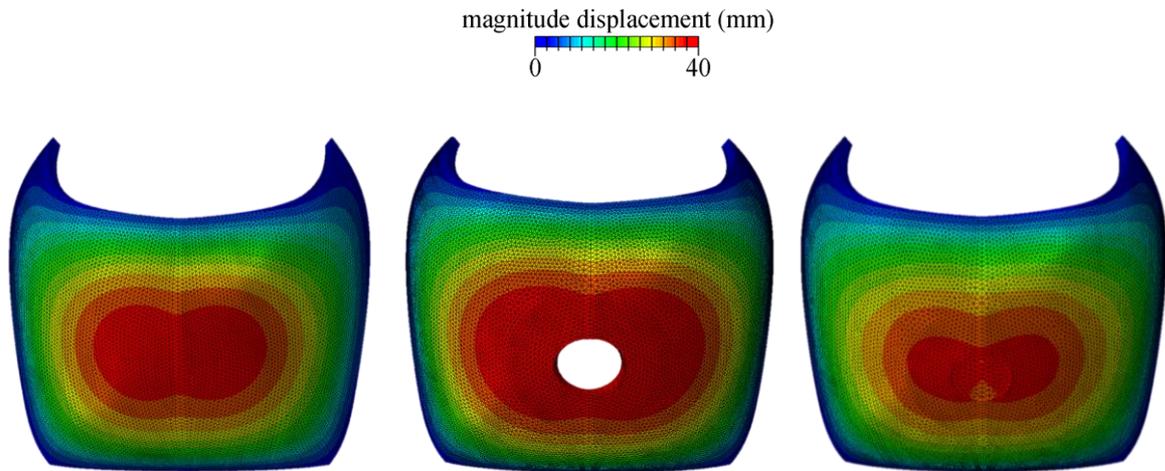


Fig. 4.30: condizioni al contorno e prima condizione di carico: vincoli (in giallo) e pressione basale

Successivamente è stata applicata una seconda condizione di carico che è data dalla pressione massima di 12.5 KPa.

#### 4.3.2 Analisi del campo degli spostamenti e tensioni

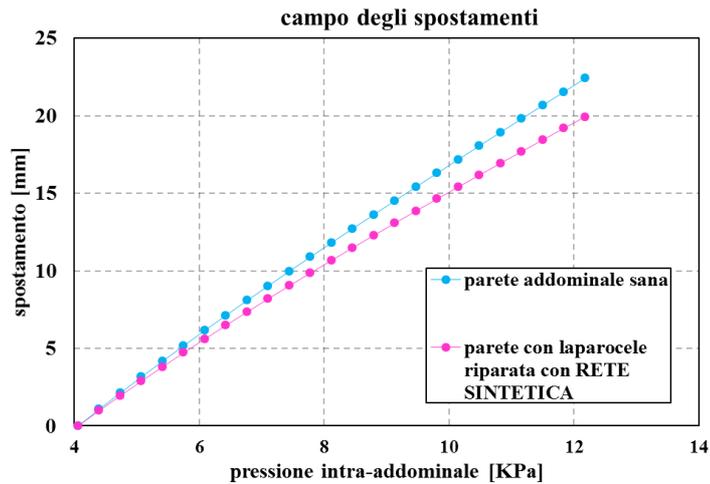
L'analisi numerica permette di rappresentare un ventaglio di situazioni, è fondamentale però che ci sia una ricaduta reale. Le pressioni intra-addominali più elevate si generano in corrispondenza del salto e di un colpo di tosse, quindi è bene tarare l'analisi su almeno una delle cause sollecitanti maggiori. In questo lavoro si sceglie di studiare la risposta dell'intero sistema facendo variare la IAP da 0.3 KPa a 12.5 KPa. Quest'ultima è quella indotta da un colpo di tosse. Di seguito si riporta la rappresentazione che valuta il campo degli spostamenti che si realizza a 12.5KPa. In particolare si mette a confronto il campo degli spostamenti che si realizza nella parete addominale sana (Fig. 4.11, sx), nella parete addominale con laparocèle (Fig. 4.11, centro), con quello che si realizza in una parete addominale riparata con la rete commerciale a seguito di un laparocèle ombelicale (Fig. 4.11, dx):



**Fig. 4.11:** rappresentazione del campo degli spostamenti (modulo), alla pressione intra-addominale di 12.5 KPa (colpo di tosse) per parete addominale sana (sx), parete addominale con laparocele (centro), parete addominale riparata con rete sintetica (dx).

Si nota che in corrispondenza di pressioni intra-addominali elevate, nel caso di laparocele non riparato gli spostamenti sono maggiori, mentre la rete sintetica commerciale, così come la grande maggioranza dei materiali sintetici per la cura di ernie e laparoceli, limita gli spostamenti della parete e questo è dovuto ad una maggiore rigidità rispetto a quella dei tessuti biologici.

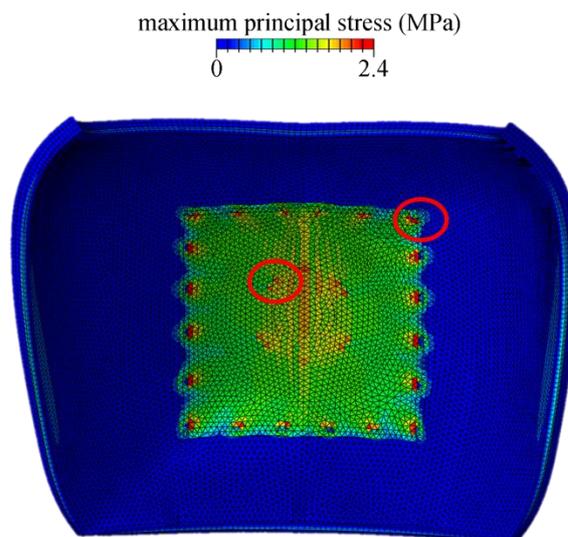
È possibile rappresentare in un grafico, gli spostamenti subiti da un punto anatomico specifico al variare della pressione. Considerando come punto di interesse il centro dell'orifizio del laparocele, e riducendo l'analisi del campo di spostamenti al variare della pressione da 4 KPa (pressione che si genera con flessione delle braccia) a 12.5 KPa (colpo di tosse), si perviene al seguente risultato:



**Fig. 4.12:** curve IAP-spostamento nel punto corrispondente al centro dell'orifizio, per parete addominale sana (azzurro) e parete riparata con rete sintetica(rosa).

Dal grafico, e dalla precedente rappresentazione, si evince che con la rete sintetica commerciale si ha una risposta d'insieme che è globalmente affidabile, limitando moderatamente gli spostamenti. Questo dimostra che il modello numerico permette di ottenere informazioni aggiuntive sul comportamento meccanico del tessuto e consente di valutare fenomeni che non sono accessibili con le prove meccaniche sperimentali.

Attraverso questa analisi sembra ripristinata la funzionalità, infatti l'analisi mostra che la soluzione adottata è adeguata sulla base del campo degli spostamenti. Da una rappresentazione delle massime tensioni principali si perviene a questo risultato:



**Fig. 4.43:** rappresentazione delle tensioni principali massime. Localizzazione di tensione nei punti di fissaggio.

Sussistono delle problematiche che riguardano le spiruline di titanio tramite cui è fissata la mesh. In queste zone si realizzano stati tensionali localizzati e questo dipende dalla tipologia e dalla sistematica di fissazione e non dalla rete sintetica impiegata. Sono quindi zone che meriterebbero una analisi più affinata.

## CONCLUSIONI

L'analisi presentata in questa tesi ha lo scopo di valutare la compatibilità biomeccanica di una rete di derivazione sintetica impiegata nella ricostruzione chirurgica di ernie e laparoceli con tecnica '*tension free*'. Il materiale considerato è largamente utilizzato in questo ambito clinico e soddisfa ai requisiti di compatibilità biologica quali biocompatibilità, integrazione con i tessuti e allo stesso tempo evita la formazione di aderenze viscerali. Questi vantaggi contrastanti sono resi possibili dal fatto che è costituita da due superfici realizzate con materiali diversi.

Per avere ottimi risultati clinici è necessario che la rete sia compatibile non solo dal punto di vista biologico, ma anche dal punto di vista meccanico con i tessuti nativi. La protesi ideale, sotto il profilo meccanico, è quella che replica la meccanica della parete addominale stessa e quindi preferibilmente con caratteristiche di anisotropia, in particolare una rigidità in direzione trasversale circa il doppio della rigidità in direzione longitudinale. In secondo luogo deve resistere alle elevate pressioni-intraddominali e non deve essere rigida in misura eccessiva. La mancanza di alcune di queste caratteristiche possono essere causa del fallimento dell'intervento chirurgico.

Gli studi meccanici sulle mesh, sia di derivazione sintetica, sia di derivazione biologica, sono limitati e la rete commerciale ne è un esempio, per questo è oggetto di studio.

Sono state sviluppate prove sperimentali per indagare le proprietà di anisotropia, le proprietà elastiche e visco-elastiche. Il comportamento elastico è stato indagato attraverso prove di trazione ed è risultato essere pressoché lineare, ed esibisce lo stesso comportamento in direzione trasversale e longitudinale. Questa peculiarità emerge anche dalle prove di rilassamento. Queste ultime valutano il comportamento visco-elastico e mettono in evidenza che la perdita percentuale di tensione non dipende dal valore di deformazione imposta.

Sulla base delle evidenze sperimentali si è adottato un modello visco-iperelastico isotropo incomprimibile quasi-lineare a tre rami viscosi.

Da queste prove sperimentali è emerso che sembra resistere alle sollecitazioni membranali che si generano per effetto della pressione intra-addominale, la rigidità sembra adeguata salvo il fatto che è elevata per bassi livelli deformativi e manca di una anisotropia che replica la strutturazione dei tessuti così come si trovano nella parete addominale.

Per avere una caratterizzazione meccanica il più completa possibile della mesh, e quindi per avere una interpretazione razionale e più dettagliata del comportamento della mesh in loco,

sono stati utilizzati i dati sperimentali e i modelli costitutivi per realizzare un'analisi agli elementi finiti. Con l'obiettivo di valutare l'interazione dell'impianto con i tessuti nativi nel caso specifico di laparocèle ombelicale, è stato realizzato un modello solido virtuale di una regione della parete addominale. L'analisi numerica è stata impiegata per fare una valutazione del campo degli spostamenti ed è emerso che la rete protesica limita gli spostamenti della parete addominale, ma in maniera moderata. La potenzialità dell'analisi numerica ha permesso di valutare altri aspetti relativi alla procedura chirurgica, quali il sistema di fissazione che provoca stati di tensione localizzati.

Possibili sviluppi futuri sono sicuramente un affinamento del modello computazionale della parete addominale con una modellazione più verosimile dei muscoli laterali, considerando anche le strutture fasciali dei muscoli retti.

Un altro sviluppo è l'utilizzazione del modello per poter confrontare il comportamento meccanico della rete sintetica che ha caratteristiche di isotropia, con materiali anisotropi che sono, attualmente, una parte minoritaria degli interventi chirurgici. Le reti di derivazione biologica oltre ad avere una maggiore biocompatibilità e oltre ad evitare complicanze (es. infezioni), sembrano essere quelle che meglio rispettano l'anisotropia e la rigidità del distretto. La modellazione numerica può essere impiegata per sostenere e confermare che i materiali anisotropi, in particolare quelli biologici, potrebbero essere più adeguati per questa attività chirurgica.

È possibile impiegare la modellistica numerica non solo per individuare il materiale sostitutivo più adatto, ma anche per poter ottimizzare il sistema chirurgico di fissazione, migliorando così la procedura chirurgica e i risultati clinici.

## APPENDICE

L'applicazione di una sollecitazione esterna (*carico*) ad un corpo vincolato deformabile induce uno *stato di deformazione* e uno *stato di tensione*.

Nel caso di tessuti caratterizzati da *elevata rigidità*, l'applicazione di una sollecitazione comporta in genere l'insorgere di *piccole deformazioni* (<3-4%, *deformazioni infinitesime*), se invece è applicata a tessuti a *bassa rigidità* (es. tessuti connettivi molli) comporta l'insorgere di grandi deformazioni ( $\geq 3-4\%$ , *deformazioni finite*). Nel primo caso, caratterizzato da piccoli spostamenti e piccoli gradienti di spostamento, le configurazioni deformata ed indeformata sono considerate equivalenti ai fini del calcolo degli effetti del carico e lo stato meccanico del corpo può essere descritto sulla configurazione deformata-indeformata.

Ciò non vale nel caso di materiali che subiscono grandi spostamenti e grandi deformazioni sotto l'azione di carichi, anche fisiologici. Esistono diverse misure di deformazione e tensione, alcune definite sulla configurazione indeformata (*formulazione Lagrangiana o descrizione materiale*) altre sulla configurazione deformata (*formulazione Euleriana o descrizione spaziale*). Fra le molte, non si può ovviamente scegliere a proprio piacimento, bensì si scelgono quelle più efficienti ed efficaci rispetto alla possibile soluzione del problema. Le misure di tensione e deformazione devono essere associate coerentemente, sono infatti tra loro coniugate dal punto di vista energetico. Dal *Teorema dei Lavori Virtuali*, che ha una validità generale e quindi vale anche per deformazioni finite, si evince che la scelta è fatta in modo tale che l'associazione tra la misura di deformazione e la misura di tensione dia luogo al medesimo lavoro meccanico delle forze interne.

Il *legame costitutivo o modello costitutivo* di un materiale (legge di comportamento del materiale) è definito da una legge capace di correlare lo stato di tensione e lo stato deformativo

$$\sigma = f(\epsilon)$$

È un modello teorico in grado di tradurre in termini matematici le evidenze sperimentali relative al comportamento meccanico del materiale ed è anche un modello matematico in grado di fornire una relazione tra stato tensionale e stato deformativo caratterizzante lo specifico materiale. In sostanza descrive il comportamento meccanico del materiale.

La sua formulazione si basa su considerazioni di tipo energetico e per la sua definizione si devono considerare le componenti del materiale e la configurazione strutturale delle stesse. Dalle prove meccaniche eseguite sul materiale si formula il modello costitutivo che meglio interpreta il problema e successivamente si devono definire i parametri costitutivi, in esso contenuti, attraverso procedure stocastiche/deterministiche di ottimizzazione e che considerano i differenti test sperimentali sul materiale.

Una volta individuato il modello costitutivo e i parametri che interpretano la risposta meccanica di un tessuto tessuto, esso può essere sfruttato per una modellazione numerica del sistema che consente una sperimentazione numerica. Quest'ultima è preferibile alla sperimentazione in vivo e in vitro, permette uno studio del problema con minore invasività, maggiore capacità previsionale, tempi e costi inferiori e offre la possibilità di rappresentare molti casi e molte risposte, con il vantaggio di ottenere risultati non ottenibili da sperimentazione meccanica.

### A. Misure di deformazione

Con riferimento alle *deformazioni finite*, dato un corpo in un sistema di coordinate cartesiane  $x_1, x_2, x_3$ , questo è soggetto a spostamenti e correlate deformazioni. Si assume che una funzione regolare (invertibile) correli la posizione di ogni punto della configurazione indeformata e la posizione nella configurazione deformata.

Considerando che la funzione di deformazione può comprendere modifiche di forma (deformazione effettiva), posizione e orientamento del corpo (moto rigido: traslazione e/o rotazione), si definiscono le seguenti grandezze:

$\mathbf{F}$  = *gradiente di deformazione*, permette di valutare la variazione della configurazione del corpo nell'intorno del punto materiale considerato;

$J = \det(\mathbf{F})$  = *Jacobiano della deformazione*, è la variazione di volume nell'intorno del punto considerato.

A partire da queste grandezze è possibile definire le diverse misure di deformazione.

Misure di deformazione con approccio lagrangiano:

- $\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F}$       *tensore destro di Cauchy-Green*, è la misura adatta a valutare la deformazione effettiva (non dipende da rotazioni rigide). È simmetrico;  
È esprimibile come  $\mathbf{C} = \sum_{i=1}^3 \lambda_i^2 \mathbf{N}_i \otimes \mathbf{N}_i$  dove  $\lambda_i$  sono le dilatazioni principali e  $\mathbf{N}_i$  i rispettivi versori che indicano le direzioni principali nella configurazione indeformata;

Misure di deformazione con approccio euleriano:

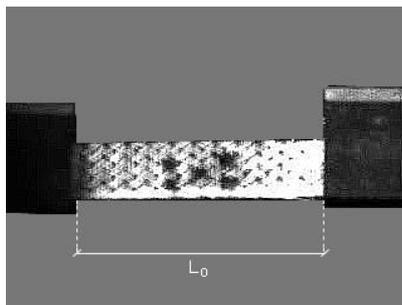
- $\mathbf{b} = \mathbf{F}\mathbf{F}^T$  *tensore sinistro di Cauchy-Green;*

Si fa ora riferimento al caso di prove sperimentali meccaniche. I campioni sottoposti a prove meccaniche sono saldamente fissati tra due pinze della macchina di prova, in modo da evitare lo scorrimento e la fuoriuscita del provino durante il test.

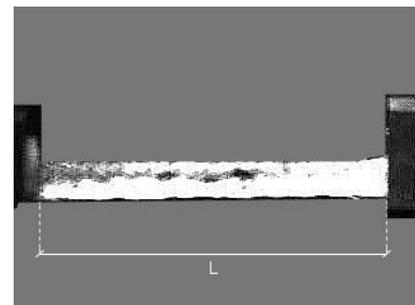
Gli spostamenti imposti dalla macchina di prova sono espressi in mm, invece le forze nella direzione di allungamento sono misurate in Newton dalla cella di carico.

Facendo riferimento ad una prova sperimentale in cui un provino è allungato progressivamente lungo una direzione e quindi ci si riduce a condizioni di tensione mono-assiale (Fig. I)

*configurazione indeformata*



*configurazione deformata*



**Fig. I:** allungamento di un provino fissato tra due grips.  
Sx) configurazione indeformata dx) configurazione deformata.

con

$d =$  *Spostamento* [mm]

$F =$  *Forza* [N]

$L_0 =$  *Lunghezza iniziale, distanza tra le grip* [mm]

$L = L_0 + d$  *Lunghezza corrente* [mm]

$w_0 =$  *Larghezza iniziale provino* [mm]

$w =$  *Larghezza corrente provino* [mm]

$s_0 =$  *Spessore iniziale provino* [mm]

$s =$  *Spessore corrente provino* [mm]

$A_0 = L_0 * s$  *Area trasversale indeformata* [mm<sup>2</sup>]

$A = L * s$  *Area trasversale deformata* [mm<sup>2</sup>]

si definiscono le diverse misure di deformazione adottate per le misurazioni nei test meccanici.

Nella direzione di allungamento:

MISURE DI DEFORMAZIONE	FORMULA
<i>Deformazione nominale</i>	$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L} = \lambda - 1$
<i>Deformazione nominale percentuale [%]</i>	$\varepsilon_{\%} = \varepsilon * 100$

**Tab. I:** diverse misure di deformazione per le misurazioni nei test meccanici.

Si definiscono poi le correlate contrazioni laterali e l'indice per la misura della variazione del volume:

<i>Dilatazione nella direzione di allungamento</i>	$\lambda = \frac{L}{L_0} = \varepsilon + 1$
<i>Dilatazione nelle direzioni trasversali all'allungamento imposto</i>	$\lambda_w = \frac{w}{w_0}$ $\lambda_s = \frac{s}{s_0}$
<i>Jacobiano J della deformazione</i>	$J = \lambda\lambda_w\lambda_s = \frac{Lws}{L_0w_0s_0} = \frac{V}{V_0}$

**Tab. II:** altre misure correlate alle misure di deformazione.

Lo Jacobiano misura la variazione di volume e per materiali incomprimibili e quasi-incomprimibili  $J \equiv 1$ .

Nota importante è che, nel caso di deformazioni infinitesime, le differenze tra le misure di deformazione sono trascurabili e i valori corrispondono.

Nel presente studio, sebbene si lavori con materiali che subiscono grandi deformazioni, la misura di deformazione utilizzata è la deformazione nominale. Il suo utilizzo dovrebbe essere limitato a deformazioni inferiori al 3-4%, ma essa rappresenta la misura maggiormente impiegata in altri studi e la necessità di ottenere risultati confrontabili con dati di letteratura giustifica la scelta di  $\varepsilon$ .

## B. Misure di tensione

Con riferimento alle *deformazioni infinitesime*, dato un corpo sottoposto all'azione di una sollecitazione meccanica esterna in condizioni di equilibrio meccanico, da teoria è noto che:

$$\mathbf{t} = \boldsymbol{\sigma} \cdot \mathbf{n}$$

ove:

$\mathbf{t}$  = *vettore di tensione* valutato rispetto alla generica giacitura caratterizzata da *versore indicatore della normale*  $\mathbf{n}$ ,

$$\boldsymbol{\sigma} = \begin{bmatrix} \sigma_{11} & \tau_{12} & \tau_{13} \\ \tau_{21} & \sigma_{22} & \tau_{23} \\ \tau_{31} & \tau_{32} & \sigma_{33} \end{bmatrix} \quad \text{tensore delle tensioni di Cauchy, che consente di ricavare il vettore}$$

di tensione  $\mathbf{t}$  rispetto alla generica giacitura caratterizzata da normale  $\mathbf{n}$ . Definisce lo stato tensionale in un punto. È simmetrico. Sulla diagonale principale le  $\sigma_{ii}$  rappresentano le tensioni normali, fuori dalla diagonale principale le  $\tau_{ij}$  rappresentano le tensioni tangenziali.

Nell'ambito della descrizione dello stato di tensione di un corpo soggetto a grandi spostamenti o deformazioni, è possibile utilizzare una formulazione lagrangiana o euleriana. Si definiscono le seguenti misure di tensione con approccio euleriano:

- $\boldsymbol{\sigma}$  tale che  $\mathbf{t} = \boldsymbol{\sigma} \cdot \mathbf{n}$  *tensore delle di tensione di Cauchy*.

Misure di tensione con approccio lagrangiano:

- $\mathbf{S} = \mathbf{J}\mathbf{F}^{-1}\boldsymbol{\sigma}\mathbf{F}^{-T}$  *secondo tensore di Piola Kirchhoff*; definito sulla configurazione indeformata, non ha una diretta interpretazione fisica ma è simmetrico, impiegato nei problemi di meccanica computazionale.

Facendo riferimento alle prove sperimentali e supponendo che lo stato tensionale che caratterizza la zona di misura tra due grips sia di tipo mono-assiale, distinguendo tra descrizione del comportamento con approccio lagrangiano ed euleriano, per la misura dello stato di tensione si possono definire:

MISURE DI TENSIONE	FORMULA
Tensione di Cauchy [MPa] (Formulazione Euleriana)	$\sigma = \frac{F}{wS} = \frac{F}{A}$
Tensione normalizzata	$\sigma_{norm} = \frac{\sigma}{\sigma_{max}}$

**Tab. III:** diverse misure di tensione per le misurazioni nei test meccanici.

Le due misure di tensione sono correlate in modo univoco secondo la seguente relazione:

$$J = \frac{V}{V_0} = \frac{AL}{A_0 L_0} = \frac{A}{A_0} \lambda \quad \longrightarrow \quad \sigma = \frac{F}{A} = \frac{1}{J} \frac{F}{A_0} \lambda$$

Nella formulazione dei modelli costitutivi le misure di tensione e deformazione saranno coniugate come segue:

- secondo tensore di Piola-Kirchhoff  $\mathbf{S}$  - tensore destro di Cauchy-Green  $\mathbf{C}$ .
- ...

### C. Formulazione di modelli costitutivi

La formulazione di un modello costitutivo parte da considerazioni di tipo energetico, in particolare dal secondo principio della termodinamica che dal punto di vista meccanico afferma quanto segue: ‘dato un corpo sottoposto ad una sollecitazione meccanica, l’energia in esso accumulata in forma reversibile, è minore o uguale al lavoro svolto dalle tensioni interne’. Analiticamente è espresso dalla *disuguaglianza dissipativa di Clausius-Duhem* che, nel caso delle grandi deformazioni si esprime come:

$$\dot{\psi} - \frac{1}{2} \mathbf{S} : \dot{\mathbf{C}} \leq 0$$

o equivalentemente:

$$D_{int} = \frac{1}{2} \mathbf{S} : \dot{\mathbf{C}} - \dot{\psi} \geq 0$$

dove  $D_{int}$  è il rateo di dissipazione interno,  $\frac{1}{2} \mathbf{S} : \dot{\mathbf{C}}$  esprime la potenza (lavoro per unità di tempo) delle tensioni interne,  $\psi$  è la *funzione densità di energia libera di Helmholtz* che esprime quella porzione di lavoro delle tensioni interne accumulata in modo reversibile entro il punto materiale. La porzione rimanente del lavoro delle tensioni interne viene dissipata in calore o alterazioni microstrutturali irreversibili. Quando vale l’uguaglianza stretta, il

materiale è conservativo o iperelastico, invece nel caso più generale il materiale ha un comportamento dissipativo, e un tipico esempio di fenomeno dissipativo è la viscosità.

La funzione densità di energia libera di Helmholtz esprime lo stato meccanico del materiale che è determinato dalla storia deformativa. Pertanto la funzione  $\psi$  dipende sia dallo stato deformativo attuale, sia dagli eventuali fenomeni dissipativi che si sviluppano durante la storia di carico. Conseguenza che il primo passo nella formulazione del modello costitutivo è quello di definire l'espressione per la funzione  $\psi$ :

$$\psi = \psi(\mathbf{C}, \mathbf{q}_i) \quad i \in \{1, \dots, n\}$$

con  $\mathbf{C}$  termine che esprime la dipendenza dallo stato deformativo attuale caratterizzante il punto materiale, mentre i termini  $\mathbf{q}_i$  sono variabili interne che esprimono l'evoluzione microstrutturale subita dal punto materiale in conseguenza della storia di tensione/deformativa.

Si può dimostrare che, nota l'espressione di  $\psi$ , si formula il modello costitutivo sfruttando le seguenti relazioni:

$$S(\mathbf{C}, \mathbf{q}_i) = 2 \frac{\partial \psi(\mathbf{C}, \mathbf{q}_i)}{\partial \mathbf{C}} \quad i \in \{1, \dots, n\}$$

$$D_{int} = - \sum_{i=1}^n \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{q}_i} : \dot{\mathbf{q}}_i \geq 0$$

#### D. Modelli costitutivi iperelastici

Sotto ponendo i materiali a prove sperimentali, alcuni possono esibire un comportamento meccanico non lineare (es. tessuti biologici molli, ecc.). In particolare si hanno due condizioni: *non linearità per geometria* perché lo stato meccanico è caratterizzato da grandi deformazioni e questo rende necessario l'utilizzo di una teoria non lineare per la deformazione, *non linearità per materiale* perché c'è una non linearità nelle relazioni tra il campo delle tensioni e delle deformazioni e sviluppa fenomeni visco-elastici, ecc.

I modelli costitutivi iperelastici sono quelli che meglio descrivono il comportamento meccanico di materiali soggetti a grandi deformazioni.

In generale, un materiale si dice *elastico* quando la tensione dipende dal valore corrente della deformazione, in termini del primo tensore di Piola-Kirchhoff si scrive:

$$\mathbf{P} = \mathbf{P}(\mathbf{F}(\mathbf{X}))$$

con  $\mathbf{X}$  vettore posizione (ipotesi di materiale omogeneo). Un materiale presenta un comportamento elastico sotto l'azione di una sollecitazione meccanica qualora non esibisca

fenomeni dissipativi. L'assenza di fenomeni dissipativi, implica che il lavoro eseguito da una sollecitazione esterna lungo un processo di carico quasi statico viene completamente accumulato nella forma di energia elastica e completamente restituito nella fase di scarico. Quindi un modello costitutivo elastico definisce la biunivocità della relazione tensione deformazione (non necessariamente lineare) e in tale modello c'è: assenza di fenomeni deformativi permanenti e assenza di dissipazione energetica.

Un modello costitutivo elastico lineare è però formulato partendo dall'ipotesi di piccoli spostamenti e piccoli gradienti di spostamento, quindi non è in grado di descrivere il comportamento di materiali soggetti a grandi deformazioni. Si deve perciò fare ricorso a modelli costitutivi più raffinati.

I modelli costitutivi in grado di descrivere le grandi deformazioni, che caratterizzano lo stato meccanico dei materiali, sono i *modelli iperelastici*.

I *materiali iperelastici* sono quei materiali per cui non c'è dissipazione, ovvero tutto il lavoro delle tensioni interne viene accumulato in forma reversibile entro il punto materiale, quindi  $D_{int}=0$ . Pertanto la densità di energia libera di Helmholtz dipende unicamente ed in modo biunivoco dallo stato deformativo attuale e coincide con un potenziale dello stato deformativo, detto *densità di energia di deformazione*:

$$\psi(\mathbf{C}) = W(\mathbf{C})$$

In generale, un materiale si dice *iperelastico* quando è possibile ammettere l'esistenza di una funzione *densità di energia elastica* tale che

$$W=W(\mathbf{C}) \quad \Rightarrow \quad \mathbf{S}=2 \frac{\partial W(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{C}}$$

L'esistenza di  $W$  corrisponde a dire che la tensione non dipende dal percorso deformativo, ma solo dallo stato deformativo. Questo corrisponde alla reversibilità delle deformazioni e dissipazione di energia nulla.

Nello stato indeformato:  $W(\mathbf{I})=0$  e  $\frac{\partial W(\mathbf{I})}{\partial \mathbf{F}} = 0$  ovvero densità di energia elastica e tensioni sono nulle.

Alla luce di questi fatti, la formulazione di un modello costitutivo iperelastico si esaurisce definendo la dipendenza tra funzione densità di energia di deformazione  $W$  e lo stato deformativo  $\mathbf{C}$ , infatti, la derivata parziale di  $W$  rispetto alla misura di deformazione fornisce il legame tra tensione, ad esempio  $\mathbf{S}$ , e deformazione, ad esempio  $\mathbf{C}$ . Inoltre, la formulazione della densità di energia di deformazione si basa sul comportamento meccanico evidenziato mediante le prove sperimentali e sulle caratteristiche di simmetria materiale.

Sfruttando poi la relazione  $\boldsymbol{\sigma} = \frac{1}{J} \mathbf{F} \mathbf{S} \mathbf{F}^T$  si ricava il legame in termini di tensione di Cauchy, essendo quest'ultima la misura di tensione utilizzata nel corso delle prove sperimentali.

Nel caso di *materiale isotropo*,  $\mathbf{W}$  non dipende dal sistema di coordinate scelto e può essere espressa in funzione degli invarianti principali del tensore destro di Cauchy-Green o in funzione delle dilatazioni principali:

$$\begin{aligned} \mathbf{W} &= \mathbf{W}(I_1, I_2, I_3) & \mathbf{W} &= \mathbf{W}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) \\ I_1 &= \text{tr} \mathbf{C} = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2 \\ I_2 &= \frac{1}{2} [I_1^2 - \text{tr}(\mathbf{C}^2)] = (\lambda_1 \lambda_2)^2 (\lambda_2 \lambda_3)^2 (\lambda_3 \lambda_1)^2 \\ I_3 &= \det \mathbf{C} = (\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3)^2 = J^2 \end{aligned}$$

Quindi la relazione tensione-deformazione è data da:

$$\mathbf{S} = 2 \frac{\partial \mathbf{W}}{\partial \mathbf{C}} = 2 \sum_{i=1}^3 \frac{\partial \mathbf{W}}{\partial I_i} \frac{\partial I_i}{\partial \mathbf{C}}$$

Nel caso di *materiali incomprimibili*, così definiti perché non variano il proprio volume quando sottoposti ad uno stato tensionale, vale:

$$\det \mathbf{F} = J = \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 = 1$$

Per un *materiale iperelastico isotropo incomprimibile*,  $\mathbf{W} = \tilde{\mathbf{W}}(\tilde{I}_1, \tilde{I}_2)$  e lo stato di tensione è definito a meno della pressione idrostatica  $p$  che agisce sul materiale:

$$\mathbf{S} = 2 \frac{\partial \tilde{\mathbf{W}}(\tilde{I}_1, \tilde{I}_2)}{\partial \mathbf{C}} + p \mathbf{J} \mathbf{C}^{-1} \quad \Rightarrow \quad \boldsymbol{\sigma} = 2 \mathbf{F} \frac{\partial \tilde{\mathbf{W}}(\tilde{I}_1, \tilde{I}_2)}{\partial \mathbf{C}} \mathbf{F}^T + p \mathbf{I}$$

dove  $\tilde{I}_1, \tilde{I}_2$  sono gli invarianti principali della parte iso-volumetrica del tensore destro di Cauchy-Green ( $\tilde{\mathbf{C}} = J^{-2/3} \mathbf{C}$ ).

Entrambe le tensioni sono date da una parte deviatorica e una parte volumetrica rispettivamente.

La pressione idrostatica si ottiene imponendo le condizioni al contorno riferite al caso.

Considerando come esempio i materiali biologici, questi sono costituiti da una matrice isotropa rinforzata da gruppi di fibre con una specifica orientazione spaziale. In questo caso la funzione densità di energia elastica dipende sia dagli invarianti principali del tensore destro di Cauchy-Green, ma anche da invarianti di struttura che permettono la valutazione della deformazione dei singoli gruppi di fibre:

$$\mathbf{W} = \mathbf{W}(I_1, I_2, I_3, I_4, I_5)$$

$$I_4 = \mathbf{a}_0 \cdot \mathbf{C} \cdot \mathbf{a}_0$$

$$I_5 = \mathbf{a}_0 \cdot \mathbf{C}^2 \cdot \mathbf{a}_0$$

con  $\mathbf{a}_0$  il versore che fornisce la direzione locale delle fibre nella configurazione indeformata. L'invariante  $I_4$  ha il vantaggio di possedere una immediata interpretazione geometrica, ovvero rappresenta la dilatazione al quadrato delle fibre:

$$I_4 = \mathbf{a}_0 \cdot \mathbf{C} \cdot \mathbf{a}_0 = \lambda^2$$

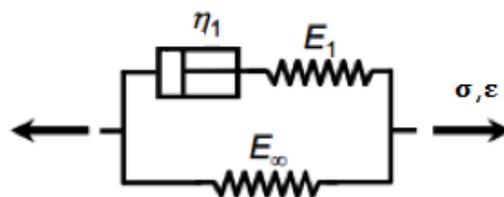
Questa tipologia di modelli, denominati come *modelli iperelastici fibro-rinforzati*, sono adottati per descrivere il comportamento di materiali anisotropi.

### E. Modelli costitutivi visco-iperelastici

I *materiali visco-elastici* sono materiali in cui la tensione dipende dalla deformazione corrente, ma anche dalla storia di carico, nonché dal fattore temporale. Il comportamento tempo-dipendente di questi materiali è dovuto allo sviluppo di fenomeni di riarrangiamento microstrutturale (es. scorrimento di macromolecole, flusso di fluidi, etc.) in seguito ad un processo di carico. Dal punto di vista fenomenologico, tipici esempi di fenomeni viscosi sono il creep, il rilassamento delle tensioni, l'isteresi e la dipendenza dalla velocità di applicazione del carico.

I modelli costitutivi per questi materiali corrispondono a diversi schemi reologici (modelli meccanici) ottenuti da una combinazione variegata di *elementi elastici lineari* (molle) e *viscosi* (smorzatori viscosi).

Il modello più adatto a rappresentare il comportamento visco-elastico è il *modello di Maxwell generalizzato*:



**Fig.III:** modello di Maxwell generalizzato.

Dove  $q_1$  rappresenta la parte delle tensioni viscosi che variano nel tempo,  $\sigma_\infty$  rappresenta la risposta del sistema nella condizione di equilibrio termodinamico (stato in cui i fenomeni viscosi si sono sviluppati completamente e non si hanno variazioni nelle deformazioni viscosi e quindi nemmeno tensioni nel ramo viscoso).

La legge che descrive la variazione della tensione nel tempo durante il fenomeno del rilassamento è data da:

$$\sigma(t) = E_{\infty}\varepsilon_0 + E_1\varepsilon_0\exp(-t/\tau_1)$$

dove  $E_{\infty}$  è un valore asintotico che rappresenta la rigidità finale in condizioni di equilibrio termodinamico, mentre  $\varepsilon_0$  rappresenta il valore di deformazione imposta al tempo zero. Il prodotto  $E_1\varepsilon_0$  corrisponde a  $q_1(0)$ , ovvero la tensione del ramo viscoso al tempo zero, istante in cui la deformazione viscosa è nulla.

Uno dei limiti di questo modello sta nel non riuscire a descrivere adeguatamente i dati sperimentali di materiali che presentano un fenomeno di rilassamento che si sviluppa con tempi diversi (ad es. caduta veloce delle tensioni nei primi istanti temporali e una riduzione più lenta negli istanti successivi). Per ovviare a questo problema si introducono un numero maggiore di rami viscosi e quindi di termini esponenziali:

$$\sigma(t) = E_{\infty}\varepsilon_0 + E_1\varepsilon_0\exp(-t/\tau_1) + E_2\varepsilon_0\exp(-t/\tau_2) + \dots + E_n\varepsilon_0\exp(-t/\tau_n)$$

con  $n$  il numero di termini che permette di descrivere il fenomeno su tutto l'intervallo temporale. Il modello reologico a più rami viscosi è detto *modello di Zener*. La somma delle rigidità deve essere sempre la stessa, quindi definite le rigidità relative come

$$\gamma_{\infty} = \frac{E_{\infty}}{E_0}, \quad \gamma_1 = \frac{E_1}{E_0}, \quad \dots, \quad \gamma_n = \frac{E_n}{E_0} \quad \text{con} \quad E_0 = E_{\infty} + E_1 + \dots + E_n$$

si deve garantire che  $\gamma_{\infty} + \sum_{i=1}^n \gamma_i = 1$

Questo modello visco-elastico è di natura lineare (la perdita percentuale di tensione non varia al variare del valore di deformazione imposta). In questi modelli le costanti di rigidità e di rilassamento non dipendono dal livello deformativo.

Si parla di *visco-elasticità quasi-lineare* quando si associano relazioni lineari di viscosità con la teoria non lineare della deformazione e comportamenti elastici di tipo non lineare.

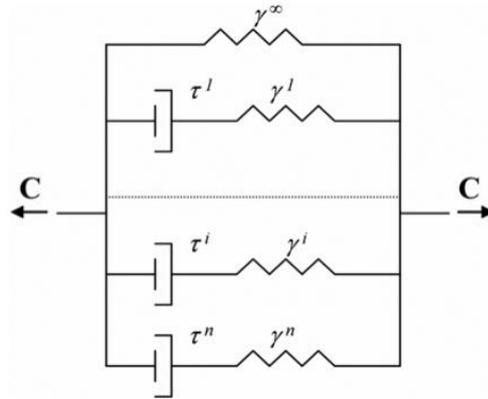
Per teoria non lineare della deformazione si intende il caso delle grandi deformazioni.

I tessuti che subiscono grandi deformazioni, anche in corrispondenza di carichi fisiologici, se esibiscono un comportamento visco-elastico, questo deve essere descritto con *modelli visco-iperelastici*. I fenomeni di riarrangiamento microstrutturale sono definiti come processi visco-elastici e possono essere associati a variabili interne  $q_i$ , che esprimono l'evoluzione microstrutturale subita dal punto materiale in conseguenza della storia di

tensione/deformativa. Lo stato meccanico del materiale è descritto da una espressione della funzione densità di energia libera di Helmholtz:

$$\psi = \psi(\mathbf{C}, \mathbf{q}_i) \quad i \in \{1, \dots, n\}$$

La formulazione della funzione  $\psi$  può essere sviluppata a partire da modelli meccanici capaci di descrivere il comportamento meccanico del materiale dal punto di vista fenomenologico. Il principale modello meccanico in grado di descrivere il comportamento meccanico visco-elastico del materiale, è il *modello reologico di Zener* sopra enunciato:



**Fig. IV:** modello reologico di Zener.

dato da una rigidezza  $\gamma_\infty$  e da accoppiamenti di molle e stantuffi (rami visco-elastici). Ogni ramo visco-elastico rappresenta un processo visco-elastico, caratterizzato da una rigidezza relativa  $\gamma_i$  e da un tempo di rilassamento  $\tau_i$ .

Questo modello è in grado di dare sia il comportamento istantaneo, sia la componente viscosa.

Questo modello suggerisce una specifica formulazione della funzione  $\psi$ , capace di interpretare il comportamento visco-iperelastico:

$$\psi(\mathbf{C}, \mathbf{q}_i) = W_\infty(\mathbf{C}) + \sum_{i=1}^n \psi_i(\mathbf{C}, \mathbf{q}_i) \quad i \in \{1, \dots, n\}$$

dove  $W^\infty$  è un potenziale iperelastico in condizioni di equilibrio termodinamico, mentre  $\psi_i$  è l'energia libera di Helmholtz del ramo viscoso  $i$ -esimo.

Si ricava che la relazione tensione-deformazione è data da:

$$\mathbf{S}(\mathbf{C}, \mathbf{q}_i) = 2 \frac{\partial W_\infty}{\partial \mathbf{C}} + \sum_{i=1}^n \left[ 2 \frac{\partial W_i}{\partial \mathbf{C}} - \mathbf{q}_i \right] = \mathbf{s}_\infty(\mathbf{C}) + \sum_{i=1}^n \mathbf{s}^i(\mathbf{C}, \mathbf{q}_i)$$

e sfruttando le relazioni  $W^i = \gamma_i W^0$ ,  $W^\infty = \gamma_\infty W^0$  si ottiene:

$$\mathbf{S}(\mathbf{C}, \mathbf{q}_i) = \mathbf{S}_0(\mathbf{C}) - \sum_{i=1}^n \mathbf{q}_i(\mathbf{C}, t)$$

con  $\mathbf{S}_0(\mathbf{C})$  è la componente di *risposta elastica istantanea*:

$$\mathbf{S}_0(\mathbf{C}) = 2 \frac{\partial W_0(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{C}}$$

e la componente di *risposta viscosa* è data dalle tensioni  $\mathbf{q}_i(\mathbf{C}, t)$  dei singoli rami viscosi regolate dalle seguenti equazioni differenziali:

$$\dot{\mathbf{q}}_i + \frac{1}{\tau_i} \mathbf{q}_i = \frac{\gamma_i}{\tau_i} \mathbf{S}_0 \quad i=1, \dots, n \quad \text{con } n = \text{numero dei rami viscosi}$$

con l'ipotesi di  $\lim_{t \rightarrow 0} \mathbf{q}_i(t) = 0$  (si ipotizza che il materiale al tempo 0 si trovi in uno stato 'vergine', e quindi non presenta tensioni rilasciate).

Le tensioni dei rami viscosi  $\mathbf{q}_i$  sono ottenute attraverso un integrale di convoluzione:

$$\mathbf{q}_i(t) = \frac{\gamma_i}{\tau_i} \int_0^t \exp\left(-\frac{t-s}{\tau_i}\right) \mathbf{S}_0(s) ds$$



## BIBLIOGRAFIA

A.H. Nguyen – J.P. Delaney – S. Marquez, *Comparison of Permacol and Strattice for the repair of abdominal wall defects*, Hernia (2011)

AM Rath, P. Attali, JL Dumas, J Zhang, JP Chevrel, *The abdominal linea alba: an anatomico-radiologic and biomechanical study*, Surg Radiol Anat (1996)

Ambrosi G., Castano P., Donato Rosario F., *Anatomia dell'uomo*, Edi-Ermes, 2006.

A. N. Natali, Dispense del corso di meccanica dei tessuti biologici

Askar, Omar M., *Surgical anatomy of the aponeurotic expansions of the anterior abdominal wall*. Annals of the royal college of surgeons of England (1977)

Axer, M.D., Diedrich Graf v. Keyserlingk, M.D., and Andreas Prescher, M.D. *Collagen Fibers in Linea Alba and Rectus Sheaths: II. Variability and Biomechanical Aspects*, Journal of Surgical Research (2001)

B. Hernández-Gascón, A. Mena, E. Pena, G. Pascual, J. M. Bellón, B. Calvo., *Understanding the Passive Mechanical Behavior of the Human Abdominal Wall*, Annals of Biomedical Engineering (February 2013)

B. Hernández-Gascón, E. Peña, G. Pascual, M. Rodríguez, J.M. Bellón, B. Calvo., *Long-term anisotropic mechanical response of surgical meshes used to repair abdominal wall defects*, Journal of the mechanical behavior of biomedical materials(2012)

B. Hernández-Gascón, E. Peña, H. Melero, G. Pascual, M. Doblaré, M.P. Ginebra, J.M. Bellón, B. Calvo. *Mechanical behavior of synthetic surgical meshes: Finite element simulation of the herniated abdominal wall*, Acta Biomaterialia (2011)

B. Hernández-Gascón, Pena, E., et al, *Mechanical and histological characterization of the abdominal muscle. A previous step to modeling hernia surgery*. Journal of the mechanical behavior of biomedical Materials (2011)

Belén Hernández-Gasòn, Estefania Pena, Jorge Grasa, Gemma Pascual, Juan M. Bellòn, Begona Calvo, *Mechanical Response of the Herniated Human Abdomen to the Placement of Different Prostheses*,. Journal of Biomechanical Engineering (May 2013)

Braden J. Eliason, Margaret M. Frisella, Brent D. Matthews, Corey R. Deeken.. *Effect of repetitive loading on the Mechanical Properties of Synthetic Hernia Repair materials*(September 2011)

Brian Buinewicz and Brent Rosen, *Acellular Cadaveric Dermis (AlloDerm): A New Altrnative for Abdominal Hernia Repair*, Annals of Plastic Surgery (February 2004)

- C.Song, A. Alijani, T. Frank, G. B. Hanna, *Mechanical properties of the human abdominal wall measured in vivo during insufflation for laparoscopic surgery*. Surg Endosc (2006)
- Corey R. Deeken, Braden J. Eliason, Matthew D. Pichert, Sheila A. Grant, *Differentiation of Biologic Scaffold Materials Through Physicomechanical, Thermal, and Enzymatic Degradation Techniques*, Annals of Surgery (March 2012)
- Costello CR, Bachman, SL, Ramshaw BJ, et al. *Materials characterization of explanted polypropylene hernia meshes*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater (2007)
- David Gräbel, Andreas Prescher, M.D., Sabine Fitzek, M.D., Diedrich Graf v. Keyserlingk, M.D. and Hubertus Axer, M.D, *Anisotropy of Human Linea Alba: A Biomechanical Study*. Journal of Surgical Research 124,(2005)
- David M. Parker, MC, USA, LTC Peter J. Armstrong, MC, USA, LTC James D. Frizzi, MC, USA, and COL James H. North, Jr, MC, USA. *Current surgery* ( July/August 2006)
- Donna M Urquhart, Priscilla J Barker, Paul W Hodges, Ian H Story, Christopher A Briggs, *Regional morphology of the transversus abdominis and obliquus internus and externus abdominis muscles* Clinical Biomechanics (March 2005)
- Eric D. Jenkins, Michael Yip, Lora Melman, Margaret M. Frisella, Brent D. Matthews., *Informed Consent: Cultural and Religious Issues Associated with the Use of Allogenic and Xenogeneic Mesh Products* Informed Consent: Biology, Religion, Culture (April 2010)
- Grant Bochicchio, Gerard P. De Castro, Kelly M. Bochicchio, *Comparison Study of Acellular Dermal Matrices in Complicated Hernia Surgery*, Hernia Recurrence Study, (October 2013)
- Gray H., Standring S., *Anatomia del Gray (vol. 2)*, Milano, Elsevier Masson, (2009)
- Hyong Kim, Kevin Bruen, Daniel Vargo, *Acellular dermal matrix in the management of high-risk abdominal wall defects*, The American Journal of Surgery(2006)
- J. Armstrong, James D. Frizzi, James H. North. *Porcine Dermal Collagen (Permacol) for Abdominal Wall Reconstruction*, Current Surgery (July/august 2006)
- J. M. Lee and D. R. Boughner, *Mechanical properties of human pericardium. Differences in viscoelastic response when compared with canine pericardium*, Circulation Research (1985)
- J.R. Diaz-Siso, E.M. Bueno, B. Pomahac, *Abdominal wall reconstruction using a non-cross-linked porcine dermal scaffold: a follow-up study*, Hernia (2013)
- K. Junge, U. Klinge, A. Prescher, P. Giboni M. Niewiera, V. Schumpelick. *Elasticity of the anterior abdominal wall and impact for reparation of incisional hernias using mesh implants*, Hernia (2001)

- K. Junge, U. Klinge, A. Prescher, P. Giboni, M. Niewiera, V. Schumpelick, *Elasticity of the anterior abdominal wall and impact for reparation of incisional hernias using mesh implants*. Hernia (2001)
- K.E. Mulier, A.H. Nguyen, J.P. Delaney, S. Marquez. *Comparison of Permacol and Strattice for the repair of abdominal wall defects*, Hernia (2011)
- M. B. Brewer, E. M. Rada, M. L. Milburn, N. H. Goldberg, D. P. Singh, M. Cooper, R. P. Silverman. *Human acellular dermal matrix for ventral hernia repair reduces morbidity in transplant patients*, Hernia (2011)
- Manel Lopez Cano, Manuel Armengol Carrasco, Maria Teresa Quiles Perez, Maria Antonia Arbos, *Biological meshes: A review of their use in abdominal wall hernia repairs*, The Surgeon, Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland (2012)
- O. Guerra, M. M. Maclin., *Non-crosslinked porcine-derived acellular dermal matrix for the management of complex ventral abdominal wall hernias: a report of 45 cases*, Hernia
- P. K. Amid, A. G. Shulman, I. L. Lichtenstein, M. Hakakha, *Biomaterials for abdominal wall hernia surgery and principals of their applications*, Langenbecks Arch Chir (1994)
- P.K. Amid, A. G. Shulman, I. L. Lichtenstein, M. Hakakha, *Biomaterials for abdominal wall hernia surgery and principles of their applications*, Langenbecks Arch Chir (1994)
- Pott Peter, Markus L. R. Schwarz, Ralf Gundling, Kay Nowak, Peter Hohenberger, *Mechanical Properties of Mesh Materials Used for Hernia Repair and Soft Tissue Augmentation* (2012)
- Raul A. Cortes, Edward Miranda, Hanmin Lee, and Michael E. Gertner., *Biomaterials and the Evolution of Hernia Repair III: Biologically Derived Prosthetic Meshes*
- Rodger H. Brown, Anuradha Subramanian, Cindy S. Hwang, Shirong Chang, Samir S. Awad ., *Comparison of infectious complications with synthetic mesh in ventral hernia repair*, The American Journal of Surgery (2013)
- Silverman RP, Li EN, Holton LH, et al. *Ventral hernia repair using allogeneic acellular dermal matrix in swine model*. Hernia (2004)
- Stephen H. M. Brown, Karina Banuelos, Samuel R. Ward<sup>1,2,3</sup> and Richard L. Liebe, *Architectural and morphological assessment of rat abdominal wall muscles: comparison for use as a human model*, J. Anat.(2010)
- T. Förstemann, J. Trzewik, j. Holste, B. Batke, M.A. Konerding, T. Wolloscheck, C. Hartung, *Forces and deformations of the abdominal wall – A Mechanical and geometrical approach to the linea alba*. Journal of Biomechanics (2011)
- Tyrell J, Silberman H, Chandrasoma P, Niland J, Shull J. , *Absorbable versus permanent mesh in abdominal operations* (1989)

U. Klinge, B. Klosterhalfen, J. Conze, W. Limberg, B. Obolenski, A.P. Öttinger and V. Schumpelick, *Modified mesh for Hernia Repair that is Adapted to the Physiology of the Abdominal Wall*. Eur J Surg (1998)

Viidik A., *On the correlation between structure and mechanical function of soft connective tissues*. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft(1978)

William S. Cobb, M.D., Justin M. Burns, M.D., Kent W. Kercher, M.D., Brent D. Matthews, M.D., H. James Norton, Ph.D., and Todd Heniford, M.D., *Normal Intraabdominal Pressure in Healthy Adults*. Journal of Surgical Research (2005)

Wolfgang B. Gaertner & Margaret E. Bonsack & John P. Delaney., *Experimental Evaluation of Four Biologic Prostheses for Ventral Hernia Repair*. J Gastrointest Surg (2007)

Wolfgang B. Gaertner, Margaret E. Bonsack, John P. Delaney. *Experimental Evaluation of Four Biologic Prostheses for Ventral Hernia Repair*, J Gastrointest Surg(2007)

Yilmaz Bilsel, Ilker Abci, *The search for ideal hernia repair; mesh materials and types*, International Journal of Surgery (2012)

Zheng F, Lin Y, Verbeken E, Claerhout F, Fastrez M, De Ridder D, Deprest J., *Host response after reconstruction of abdominal wall defects with porcine dermal collagen in a rat model.*, Am J Obstet Gynecol. (2004)