

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA



FACOLTA' DI INGEGNERIA

**ANALISI DEL COMPORTAMENTO
MECCANICO DEI TESSUTI E DELLA
CONFORMAZIONE DELL'URETRA
MASCHILE**

Laureanda: SOFIA ANDRETTO

Relatore: Ch. mo Prof. ARTURO N. NATALI

Correlatori: Dr. SILVIA TODROS

Ing. CHIARA GIULIA FONTANELLA

Corso di laurea Magistrale in Bioingegneria

Anno Accademico 2012/2013

alla mia meravigliosa famiglia

INDICE

INTRODUZIONE.....5

CAPITOLO 1

ANALISI ISTOLOGICA E MORFOMETRICA DELLE BASSE VIE URINARIE9

1.1 Introduzione9

1.2 Le basse vie urinarie.....9

1.3 La vescica10

1.4 L'uretra maschile13

1.4.1 Uretra preprostatica.....15

1.4.2 Uretra prostatica.....16

1.4.3 Uretra membranosa19

1.4.4 Uretra bulbare26

1.4.5 Uretra peniena.....31

1.4.6 Uretra navicolare.....32

CAPITOLO 2

CONFIGURAZIONE MICROSTRUTTURALE DEL TESSUTO CONNETTIVO
DELLA PARETE URETRALE.....35

2.1 Introduzione35

2.2 I tessuti biologici.....35

2.3 Il tessuto connettivo36

2.4 La matrice extracellulare38

2.4.1 Le proteine fibrose39

2.4.2 La sostanza di fondo.....45

2.5	Proprietà meccaniche dell'uretra.....	47
2.5.1	Prova a trazione.....	47
2.5.2	Impedance planimetry	49

CAPITOLO 3

DEFINIZIONE DEL MODELLO COSTITUTIVO PER LA DESCRIZIONE DEL COMPORAMENTO DEL TESSUTO URETRALE

3.1	Introduzione	59
3.2	Definizione del comportamento meccanico di un corpo.....	59
3.3	Definizione del modello costitutivo	63
3.4	Caratteristiche di simmetria del materiale	65
3.5	Definizione del modello iperelastico.....	67
3.5.1	Modello iperelastico isotropo	68
3.5.2	Modello iperelastico trasversalmente isotropo	69
3.6	Formulazione del modello costitutivo iperelastico	70
3.7	Valutazione dei parametri costitutivi	73
3.8	Risultati analitici	75

CAPITOLO 4

MODELLAZIONE NUMERICA

4.1	Introduzione	79
4.2	Definizione del modello solido	79
4.3	Definizione del modello numerico.....	81
4.4	Risultati dell'analisi numerica	83

CAPITOLO 5

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'INCONTINENZA URINARIA	87
5.1 Introduzione	87
5.2 La minzione	88
5.3 L'incontinenza urinaria	88
5.4 Fisiopatologia.....	90
5.4.1 Incontinenza urinaria da urgenza	90
5.4.2 Incontinenza urinaria da sforzo.....	91
5.5 Trattamento dell'incontinenza urinaria	92
5.6 Tecniche di diagnosi dell'incontinenza urinaria	97
5.7 Definizione del modello solido e del modello numerico di uno sfintere artificiale	101
5.8 Risultati dell'analisi numerica	104
CONCLUSIONE.....	107
BIBLIOGRAFIA.....	109

INTRODUZIONE

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è lo studio del comportamento meccanico dei tessuti che compongono l'uretra maschile mediante l'utilizzo di metodi computazionali, tra cui il metodo agli elementi finiti.

Tale attività è svolta nell'ambito di un progetto di ricerca multidisciplinare che mira allo sviluppo di un nuovo dispositivo protesico, per la cura dell'incontinenza urinaria, a base di biomateriali polimerici.

L'incontinenza urinaria è una disfunzione che ha un notevole impatto sulla vita sociale e lavorativa di chi ne è affetto. La sua incidenza è strettamente dipendente dalla regione geografica e dall'età della popolazione considerata: ad esempio, ne soffre maggiormente la popolazione afroamericana rispetto all'uomo bianco, con una prevalenza che sale dal 3.6%, nei maschi di 45 anni, al 28.2% in uomini dai 90 anni in su (l'età media di insorgenza della patologia è 63 anni).

Tale disfunzione può essere legata ad un deficit dello sfintere uretrale esterno, un muscolo striato volontario, la cui contrazione, in condizioni sane, impedisce il passaggio di urina dalla vescica al meato uretrale esterno. Attualmente sono disponibili in commercio diverse tipologie di dispositivi protesici, che possono tuttavia presentare svantaggi quali erosione dei tessuti, infezione, malfunzionamenti di carattere meccanico.

Il miglioramento delle caratteristiche dei dispositivi protesici attualmente in commercio e la progettazione di nuovi dispositivi minimamente invasivi sono resi possibili dallo sviluppo di un modello numerico in grado di interpretare la risposta biomeccanica dei tessuti che compongono l'uretra e capace di definire i requisiti minimi, in termini di forze di compressione da applicare nella regione bulbare, tali da garantire la continenza.

A questo scopo, lo studio si è concentrato sulla definizione del modello costitutivo in grado di interpretare in modo esaustivo il comportamento dei tessuti nella regione di interesse; ciò richiede, in primis, la valutazione istologica e morfometrica dei tessuti che compongono l'uretra e l'analisi dei dati ottenuti dalle prove sperimentali.

La successiva definizione del modello numerico è essenziale ai fini dello sviluppo di strumenti computazionali in grado di valutare la funzionalità della struttura in relazione

ai carichi fisiologici cui è sottoposta, e nei processi di interazione con i dispositivi protesici artificiali attualmente in commercio per curare l'incontinenza in soggetti patologici.

Il modello numerico permette di simulare condizioni difficilmente riproducibili per via sperimentale; inoltre, condurre prove sperimentali è più oneroso, sia dal punto di vista economico che in termini di tempo, rispetto alla simulazione mediante modello.

Nel dettaglio, nel *primo capitolo*, viene descritta l'anatomia e la morfometria delle basse vie urinarie maschili. Dopo brevi cenni sulle caratteristiche istologiche della vescica, l'attenzione viene focalizzata sullo studio dell'uretra maschile.

In particolare, viene approfondita la morfologia delle porzioni uretrali di maggiore interesse nell'ambito di questo lavoro di tesi, quali l'uretra membranosa, che esercita la funzione sfinterica nei soggetti sani, e la regione bulbare, in cui viene applicato il dispositivo protesico per curare l'incontinenza in soggetti patologici.

Nel *secondo capitolo*, vengono descritte la struttura e le proprietà meccaniche dei tessuti biologici molli, con particolare attenzione ai tessuti connettivi.

Seguono quindi l'analisi e la valutazione delle proprietà meccaniche del tessuto uretrale nella porzione anteriore, attraverso lo studio dei risultati emersi dalle prove sperimentali presenti in letteratura.

In particolare si sono considerate prove a trazione (Lalla et al., 2007) e prove di impedance planimetry (Lalla et al., 2010; Andersen et al., 2003 [2]), effettuate su campioni di uretra di coniglio. La scelta di utilizzare il tessuto uretrale di questo animale è dettata principalmente dalla scarsità, in letteratura, di prove sperimentali su altre specie, e dalla somiglianza dal punto di vista istologico con l'uretra umana maschile.

Nel *terzo capitolo*, l'attenzione viene focalizzata sulla definizione del modello costitutivo da adottare per descrivere il comportamento meccanico del tessuto uretrale.

In considerazione delle caratteristiche di simmetria e di non linearità sia per materiale che per geometria del tessuto biologico in esame, si è scelto l'utilizzo di un modello costitutivo iperelastico isotropo.

Il procedimento di stima dei parametri costitutivi è stato effettuato mediante l'utilizzo di un algoritmo di tipo stocastico-deterministico, basato sulla minimizzazione di una funzione costo, rappresentante la discrepanza tra i risultati sperimentali e quelli del modello analitico sviluppato.

Il *quarto capitolo* illustra il procedimento di definizione del modello numerico, ottenuto operando una discretizzazione agli elementi finiti su di un modello solido appositamente creato.

Vengono quindi esposti i risultati ottenuti dalla simulazione numerica delle prove di impedance planimetry, al fine di valutare la risposta del tessuto uretrale al variare del carico pressorio imposto sulle pareti.

Nel *quinto capitolo* è illustrato brevemente il meccanismo di minzione; vengono inoltre analizzate a fondo le cause della comparsa dell'incontinenza urinaria e le soluzioni terapeutiche adottate in caso di patologia grave (con particolare attenzione posta sul dispositivo AMS 800[®], di cui vengono descritti il principio di funzionamento e i principali motivi di fallimento).

Segue, quindi, una breve panoramica sulle principali tecniche di diagnosi dell'incontinenza urinaria, che permettono di determinare le pressioni fisiologiche a cui i tessuti uretrali sono sottoposti durante la minzione.

Infine, vengono esposti i risultati ottenuti dall'analisi numerica effettuata sul tessuto uretrale in presenza di un dispositivo protesico atto a simulare la funzionalità sfinterica.

CAPITOLO 1

ANALISI ISTOLOGICA E MORFOMETRICA DELLE BASSE VIE URINARIE

1.1 Introduzione

Per definire gli strumenti computazionali utili per la descrizione della meccanica dell'uretra, è necessaria la conoscenza dettagliata dell'organizzazione strutturale, morfologica e istologica dei tessuti costituenti le basse vie urinarie. La complessa conformazione dei tessuti a livello macro e micro strutturale, infatti, conferisce all'uretra una caratterizzazione meccanica assai efficiente, ma altrettanto difficile da descrivere matematicamente.

In questo capitolo, sono riportate alcune note relative all'anatomia e alla morfometria delle basse vie urinarie maschili: dopo un breve accenno alle caratteristiche istologiche della vescica, l'attenzione viene focalizzata sullo studio dell'uretra maschile.

In particolare, viene approfondita la morfologia delle porzioni uretrali di maggiore interesse nell'ambito di questo lavoro di tesi, quali l'uretra membranosa, che esercita la funzione sfinterica nei soggetti sani, e la regione bulbare, in cui viene applicato il dispositivo protesico per curare l'incontinenza in soggetti patologici.

1.2 Le basse vie urinarie

Le basse vie urinarie sono costituite da vescica e uretra (Figura 1.1).

Funzione primaria delle basse vie urinarie è quella di espellere mediante l'urina le sostanze di scarto (rifiuti metabolici, principalmente composti azotati) ottenute dalla filtrazione nei reni del sangue.

La vescica funge da serbatoio deputato alla raccolta dell'urina e alla sua espulsione attraverso l'uretra con un atto definito minzione.

Mentre nella femmina l'uretra ha la sola funzione di permettere il passaggio dell'urina, nel maschio serve anche per il passaggio dello sperma, poiché in essa si immettono i condotti eiaculatori.

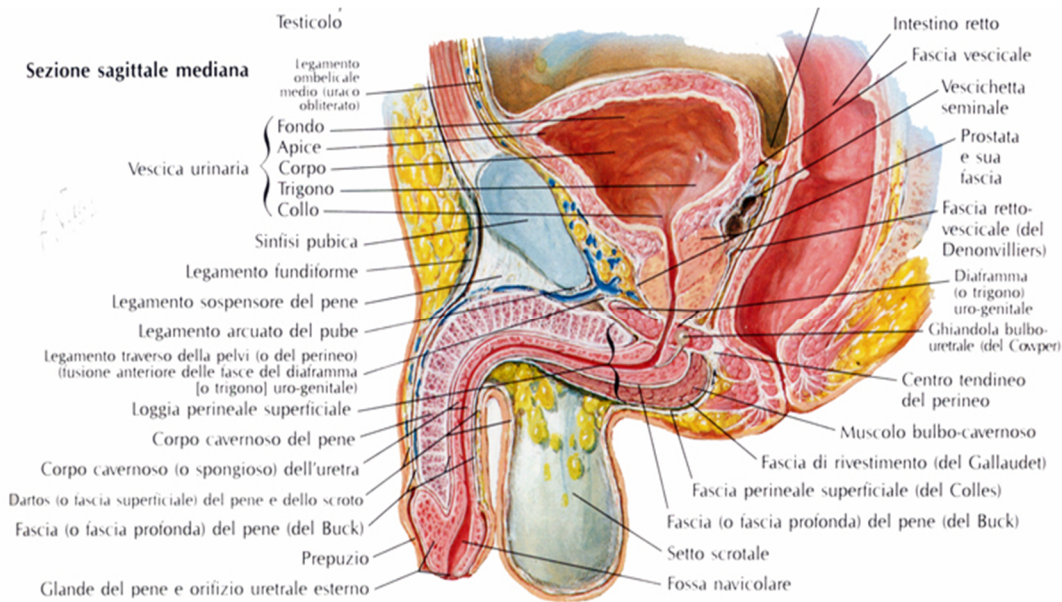


Figura 1.1: rappresentazione delle basse vie urinarie maschili, sezione sagittale mediana, (Netter, 2001)

1.3 La vescica

La vescica è posta nella cavità pelvica, anteriormente e inferiormente alle ossa pubiche; in particolare, nel maschio è situata davanti al retto e poggia sulla base della prostata che la separa dal diaframma muscolare, nella femmina è posta anteriormente all'utero ed alla vagina e poggia direttamente sul pavimento muscolare pelvico (Goglia, 1987). E' un organo cavo, muscolomembranoso ed impari, che macroscopicamente viene suddiviso in tre regioni: fondo o base (porzione postero-anteriore), corpo ed apice (diretto anteriormente).

Deputata alla raccolta dell'urina proveniente dai reni e convogliata al suo interno dagli ureteri, la vescica funge dunque da deposito temporaneo, riempiendosi tra una minzione e l'altra e svuotandosi ad intervalli più o meno regolari per eliminare all'esterno, attraverso l'uretra, l'urina accumulata.

Ha una capacità media di circa 200-400 ml (Raso, 1981), con notevole variabilità individuale; in situazioni particolari, ad esempio negli episodi di stasi urinaria, l'organo può comunque arrivare ad accumulare più di un litro di urina. Tuttavia, in particolare nelle persone anziane, la capacità funzionale della vescica è ridotta, di conseguenza l'intervallo tra la prima sensazione e lo stimolo impellente ad urinare diventa più breve.

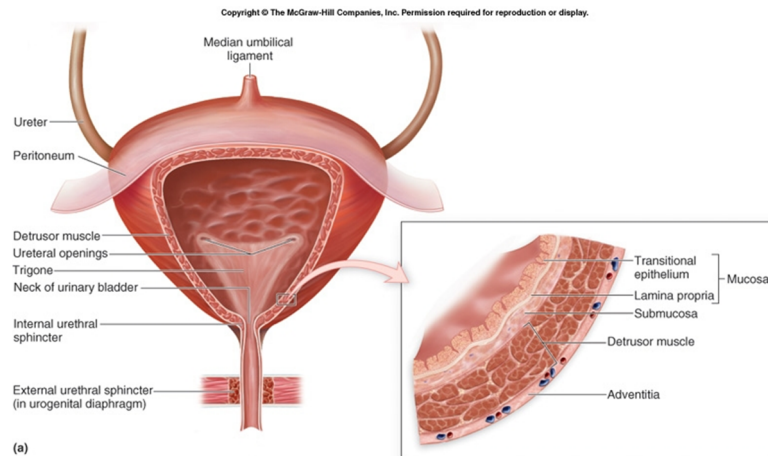


Figura 1.2: rappresentazione anatomica della vescica (Anatomy topics, 2012)

La caratteristica fondamentale della grande adattabilità di volume della vescica è legata alla particolare struttura della parete vescicale (Figura 1.2), in cui si riconoscono, dall'interno all'esterno, quattro tuniche (Fumagalli et al., 1983), con le seguenti caratteristiche (Figure 1.3 e 1.4):

- *Tonaca mucosa*: è caratterizzata da un epitelio di rivestimento di transizione, costituito da più strati cellulari che adattano la propria forma al grado di riempimento della vescica. L'epitelio di transizione poggia su una lamina propria ricca di tessuto connettivo che, ad eccezione del cosiddetto trigono vescicale, si può sollevare in pieghe. Queste pliche costituiscono delle superfici di riserva, dato che si appiattiscono in caso di forte riempimento vescicale.
- *Tonaca sottomucosa*: è costituita da tessuto connettivo lasso e contiene gruppetti di cellule adipose ed esili fascetti di fibrocellule muscolari variamente orientati; la sua funzione è paragonabile ad un piano di scorrimento, grazie al quale la tunica mucosa può modificare i propri caratteri in relazione al grado di pienezza della vescica.

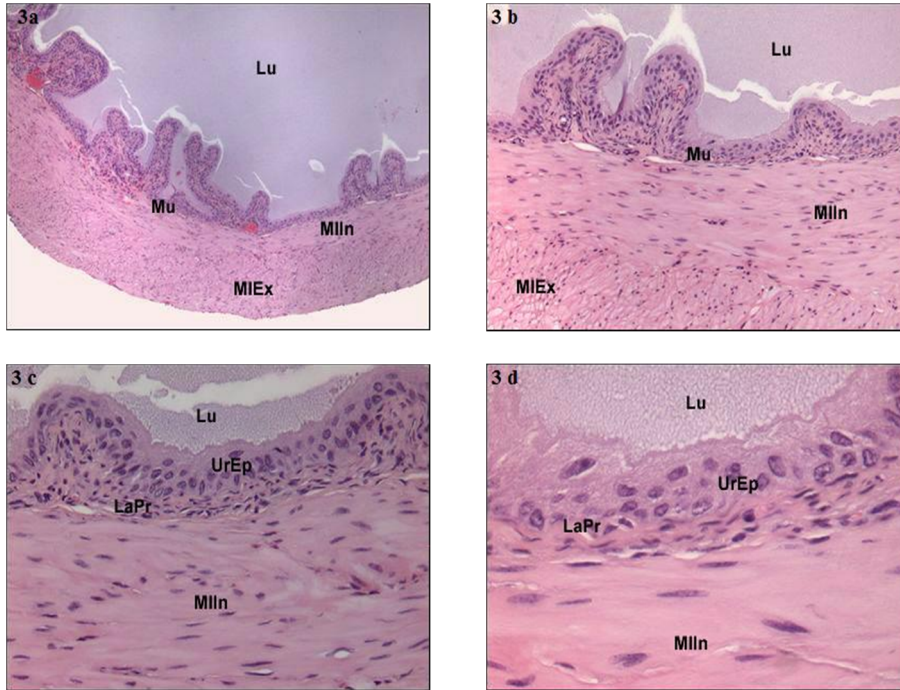


Figura 1.3: sezione trasversale della vescica urinaria di topo. Nelle immagini 3a (4x) e 3b (10x) si possono osservare il lumen (Lu), la tonaca muscolare esterna (MIEx), la muscolare interna (MIIn) e la mucosa (Mu). Nella figura 3c (20x) è visualizzato con più dettaglio l'epitelio urinario (UrEp). La figura 3d (40x) mostra le grandi cellule superficiali dell'epitelio delle vie urinarie e delle cellule muscolari lisce della tonaca muscolare interna (Atlas of laboratory mouse histology, 2012)

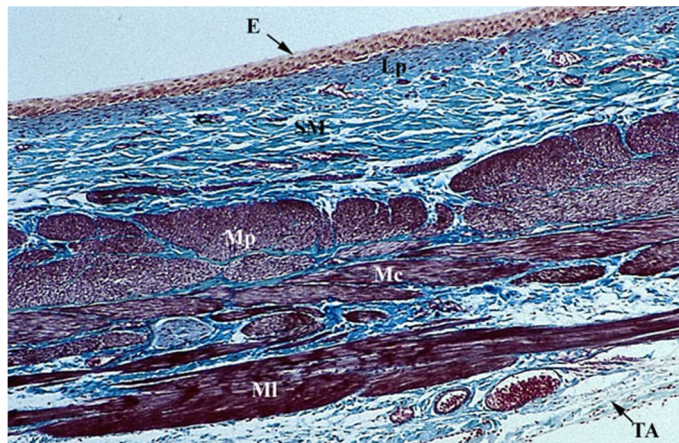


Figura 1.4: organizzazione della parete della vescica; la tonaca mucosa è distesa, di conseguenza l'epitelio di transizione (E) è più sottile. La lamina propria connettivale densa della tonaca mucosa trapassa gradualmente nella tonaca sottomucosa (SM) connettivale lassa. La tonaca muscolare è organizzata in tre strati: lo strato interno plessiforme (Mp), lo strato intermedio circolare (Mc) e lo strato esterno longitudinale (MI). La tonaca avventizia (TA) è ricca di vasi sanguigni (Medicina per tutti, 2012)

- *Tonaca muscolare*: consiste in tre strati sovrapposti di fibre muscolari lisce (Figura 1.4), non nettamente distinti, ma che presentano spessore variabile e si compenetrano l'un l'altro. Nel complesso, formano il cosiddetto *muscolo detrusore della vescica*, la cui contrazione determina la minzione. Nello strato più interno (*strato plessiforme*), le fibrocellule muscolari sono disposte in fasci variamente orientati che si intrecciano in una rete a maglie allungate longitudinalmente; tale strato è più sviluppato nella parete posteriore della vescica. Nello strato intermedio (*strato circolare*), le fibrocellule assumono un andamento circolare e si addensano alla base della vescica intorno all'orifizio uretrale interno, costituendo il cosiddetto sfintere liscio della vescica. In corrispondenza dello sbocco degli ureteri, inoltre, una parte di questo strato muscolare intermedio forma una valvola che impedisce il reflusso dell'urina negli stessi. Lo strato esterno (*strato longitudinale*), formato da fascetti di miocellule disposti longitudinalmente secondo il maggior asse della vescica, è più sviluppato nelle facce anteriore e posteriore. In corrispondenza della base della vescica, i fascetti muscolari di questo strato continuano in avanti con i muscoli pubovesicali e indietro con i muscoli rettovesicali. Alcuni fascetti muscolari, attraversando lo sfintere vescicale, proseguono lungo le pareti dell'uretra e si intrecciano con i fasci longitudinali della tonaca muscolare uretrale.

- *Tonaca sierosa*: è rappresentata dal peritoneo parietale, che riveste solamente la regione superiore della vescica e le sue facce postero-laterali. Nelle rimanenti porzioni la parete della vescica è ricoperta da tessuto connettivo fibroadiposo.

1.4 L'uretra maschile

L'uretra è l'ultima parte della via urinaria (Figura 1.5).

È un condotto della lunghezza media, nell'adulto, di 18-20 cm (Olivetti, Grazioli, 2008), ha origine dalla vescica, a livello dell'apice anteriore del trigono vescicale (*meato uretrale interno*) e, dopo avere attraversato il pavimento pelvico e il perineo anteriore, percorre la parte libera del pene, terminando in corrispondenza della sua estremità libera (*meato uretrale esterno*), alla sommità del glande. Solo nel suo tratto iniziale dà passaggio esclusivamente all'urina, mentre nella maggior parte della sua estensione,

dallo sbocco dei dotti eiaculatori fino al meato uretrale esterno, permette anche il passaggio dello sperma (*uretra comune*).

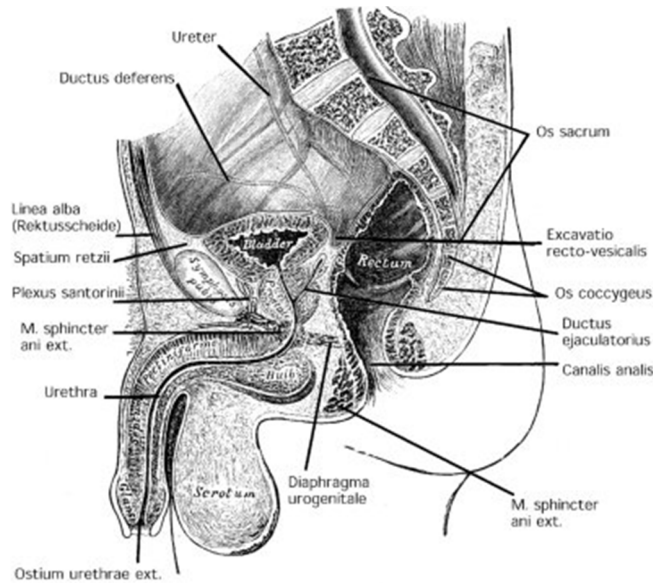


Figura 1.5: rappresentazione dell'anatomia delle basse vie urinarie e dei tessuti adiacenti all'uretra (Gray, Bannister, 1995)

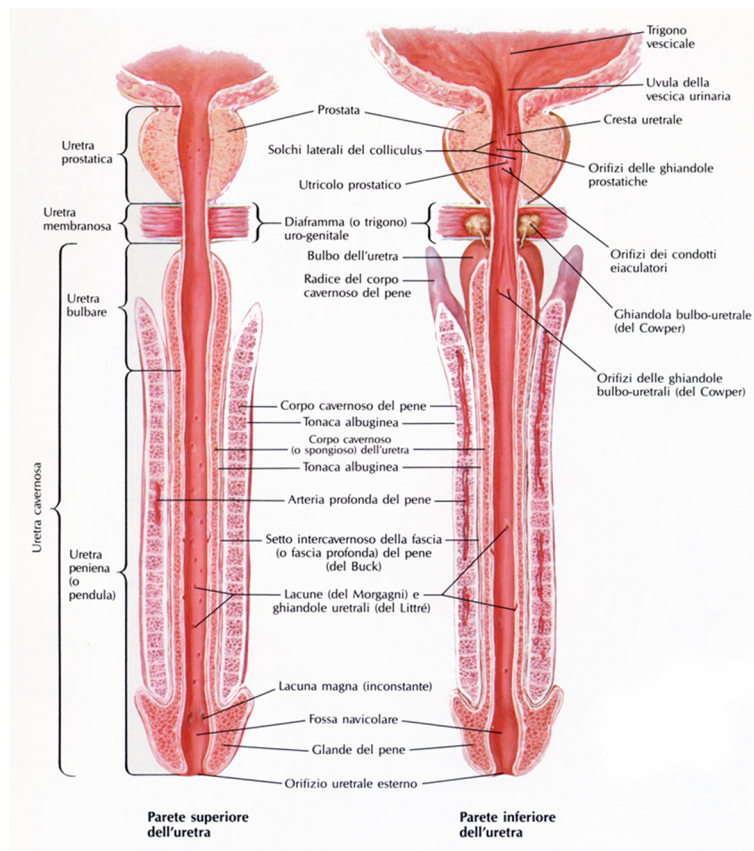


Figura 1.6: rappresentazione delle pareti superiore ed inferiore dell'uretra (Netter, 2011)

Il lume uretrale di solito nella maggior parte del tragitto è collabito, ma essendo una struttura elastica si distende durante il passaggio dell'urina o dello sperma. Il diametro interno dell'uretra è variabile tra i 5 e i 7 mm (Fumagalli, 1983). Si consideri comunque che in condizioni normali è possibile introdurre nell'uretra sonde che raggiungono anche i 9-10 mm di diametro.

Dal punto di vista topografico, l'uretra può essere genericamente suddivisa in due grandi porzioni (Schill et al., 2010) (Figura 1.6): una porzione *posteriore*, lunga circa 5 cm e collocata prossimalmente alla vescica e in buona parte all'interno della prostata, ed una porzione *anteriore*, lunga 15-16, che attraversa il bulbo e la regione interna al pene.

L'*uretra posteriore* è ulteriormente divisibile in:

- uretra preprostatica* (lunghezza 1 cm circa);
- uretra prostatica* (lunghezza 3-4 cm);
- uretra membranosa* (lunghezza 1-2 cm).

L'*uretra anteriore* è divisibile in:

- uretra bulbare* (lunghezza 6 cm circa);
- uretra peniena* (lunghezza 7 cm circa);
- uretra navicolare* (lunghezza 2 cm circa).

Alle diverse porzioni citate, corrisponde una specifica conformazione istologica dei tessuti, che verrà descritta nei paragrafi successivi.

1.4.1 Uretra preprostatica

L'uretra preprostatica costituisce la porzione più prossimale dell'uretra posteriore, è lunga circa 1 cm e si estende dall'orifizio uretrale interno all'ingresso dell'uretra nella prostata. Nella sua parete sboccano i condotti di piccole ghiandole periuretrali. In questo tratto, il lume dell'uretra in sezione trasversale è stellato.

L'uretra preprostatica è delimitata dalle *tonaca mucosa*, rivestita da epitelio di transizione, e dalla *tonaca muscolare liscia* (sfintere uretrale liscio o interno), costituita da tre strati con diverso orientamento delle fibre (Figura 1.7), analogamente alla tonaca muscolare della vescica: uno strato interno con fibre a disposizione longitudinale, uno strato intermedio con fibre disposte circolarmente e uno strato esterno con fibre a disposizione longitudinale.

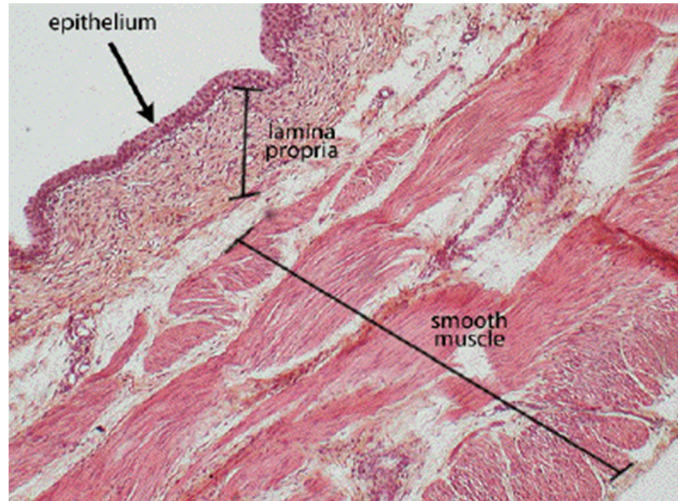


Figura 1.7: sezione trasversale della regione preprostatica dell'uretra in prossimità della vescica; la muscolatura liscia è composta da tre strati non facilmente distinguibili (Anatomy and histology of urinary bladder, 2012)

1.4.2 Uretra prostatica

L'uretra prostatica è la porzione di uretra che decorre all'interno della prostata, vicina alla faccia anteriore e termina presso l'apice della prostata. La sua lunghezza, in media di 3-4 cm (Rosenstein, Alsikafi, 2006), varia a seconda delle dimensioni della prostata.

Come schematizzato in Figura 1.8, nella parete posteriore dell'uretra prostatica si trova un rilievo longitudinale, il *collicolo seminale* (o *veru montanum*), a contorno ellittico e superficie liscia, lungo circa 1 cm e sporgente circa 3 mm nella parte di mezzo.

Le sue estremità continuano in una piega mediana della mucosa, la *cresta uretrale*, la quale superiormente termina in corrispondenza del contorno posteriore del meato uretrale interno mentre inferiormente si prolunga fino all'uretra membranosa (frenuli della cresta uretrale).

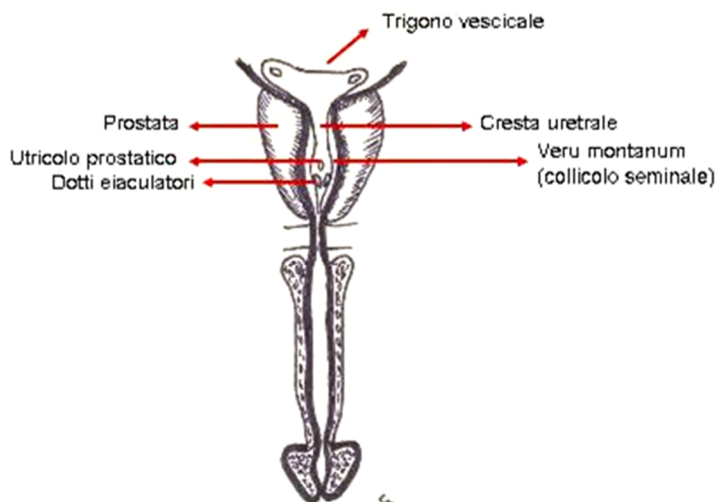


Figura 1.8: struttura dell'uretra prostatica (Uroandrologia ricostruttiva, 2012)

Ai lati del collicolo seminale, fra questo e le pareti laterali dell'uretra, decorrono i solchi laterali del collicolo seminale (o seni prostatici). Sulla sommità del collicolo si apre, mediante un piccolo orifizio, l'*otricolo prostatico*, un diverticolo a fondo cieco che si estende in alto e indietro nel parenchima prostatico: esso rappresenta, nel maschio, l'abbozzo rudimentale dell'utero. Circa a metà altezza, sulle pareti laterali del collicolo seminale sboccano i dotti eiaculatori mediante due piccoli orifizi allungati. Nei solchi laterali del collicolo e anche nelle pareti laterali e anteriore dell'uretra prostatica si trovano inoltre, in numero notevole, gli orifizi puntiformi delle ghiandole prostatiche.

L'uretra prostatica (Figure 1.9 e 1.10) è delimitata dalla *tonaca mucosa*, rivestita da epitelio di transizione (Figura 1.11) e dalla *tonaca muscolare*. In particolare, nella regione prostatica, la tonaca muscolare varia in struttura: in prossimità del tratto preprostatico, sono presenti tre strati di muscolatura liscia (Figura 1.7), di cui i due strati più esterni sono progressivamente sempre meno sviluppati; nella regione intermedia del tratto prostatico, sono presenti due strati di muscolatura liscia, uno interno con fibre disposte longitudinalmente e uno più esterno con fibre disposte circolarmente, particolarmente sviluppato sulla parete uretrale anteriore (Clegg, 1957); infine, nella regione inferiore, prossima al raddosfintere dell'uretra, la componente muscolare liscia viene circondata esternamente da fibre di muscolatura striata.

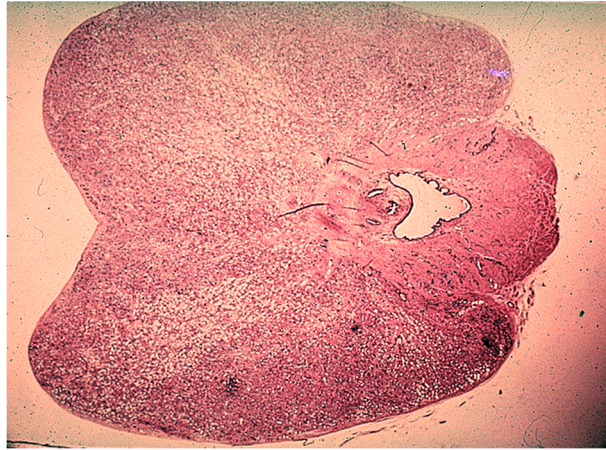


Figura 1.9: sezione trasversale della prostata e del tratto di uretra prostatica (Male Reproductive System, 2012)

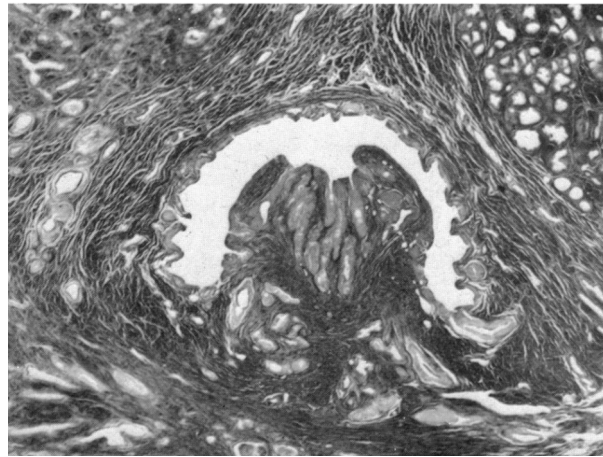


Figura 1.10: sezione trasversale della regione intermedia dell'uretra prostatica (Clegg, 1957)

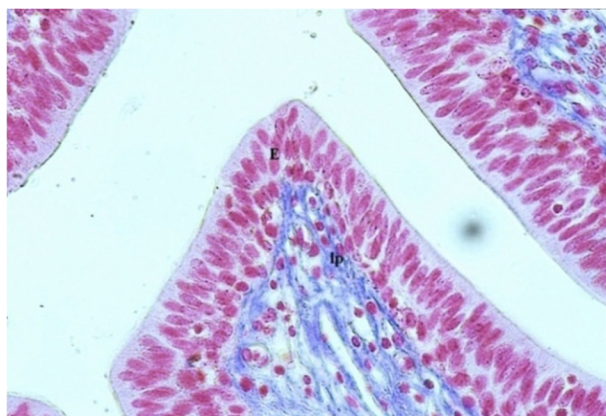


Figura 1.11: parete dell'uretra nel tratto prostatico; epitelio di rivestimento di transizione (E) che poggia sulla lamina propria (Lp) (Medicina per tutti, 2012)

1.4.3 Uretra membranosa

L'uretra membranosa è la continuazione dell'uretra prostatica e si estende dal collicolo seminale fino all'uretra bulbare (Figura 1.12). Attraversa il diaframma uro-genitale ed è avvolta dallo sfintere urinario esterno. E' molto breve, circa 1.5 – 2.5 cm, come da dati morfometrici di letteratura, riportati in Tabella 1.1. Il lume (Figura 1.13) è molto stretto, di conformazione stellata, data la presenza dello sfintere esterno che stringe l'uretra. Per questo motivo viene denominata anche uretra sfinterica.

Autori	Metodo di misura	Numero di campioni	Età media o range	Struttura misurata	Lunghezza media [mm]	Range [mm]
Myers	cadavere	33	-	rabdofintere	17.2	13-28
Linker e Tanagho		18	41-75		20	-
Al Rifaei et al.		8	16-50	uretra membranosa	25-30	-
Myers et al.	risonanza magnetica	15	63.4	dalla base della prostata fino all'uretra bulbare	20	15-24
Coakley et al.		211			14±3.4	6-24
Mc Laughlin et al.		25			14.5±3.6	7-21
Osman et al.		30			13.7±1.8	10-18
Kamoi et al.	ecografia transrettale	133	-	uretra membranosa	14.7±1.7	-
Miano et al.		52	63.9	rabdofintere	20.17±2.96	13-27

Tabella 1.1: dati morfometrici dello sfintere uretrale esterno presenti in letteratura (Miano et al., 2012)

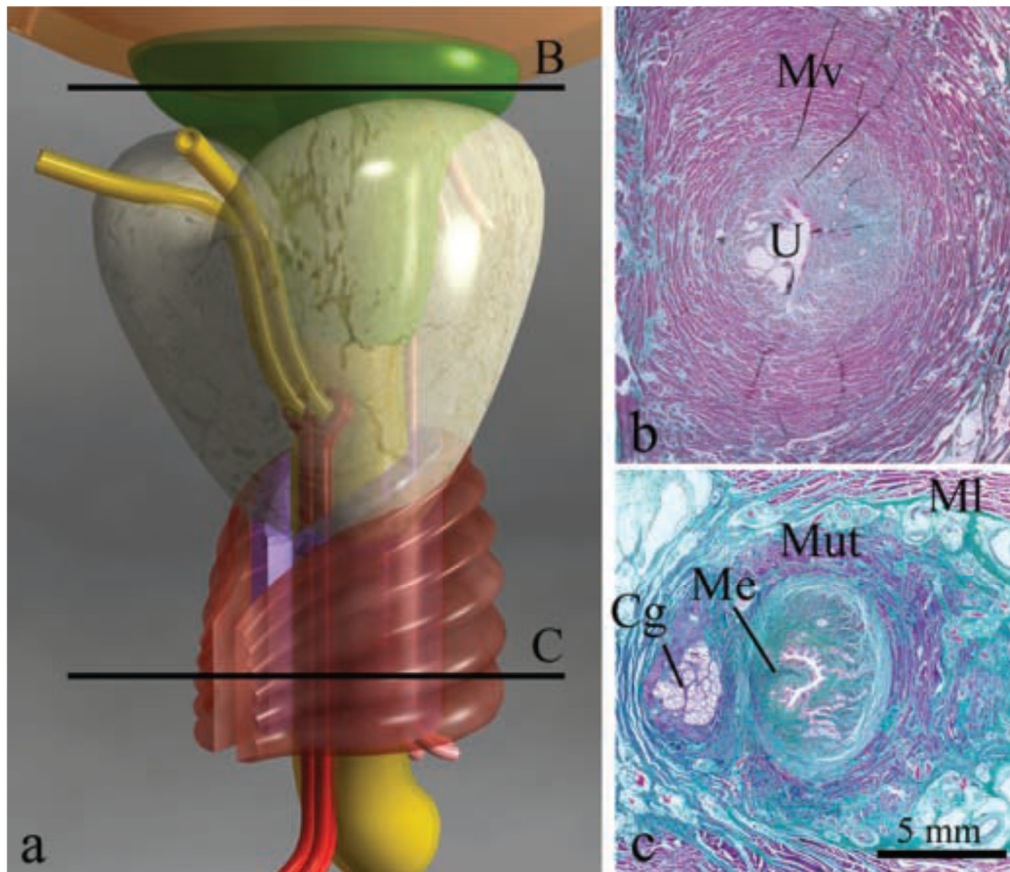


Figura 1.12: (a) rappresentazione tridimensionale della muscolatura dell'uretra posteriore; in verde è rappresentato lo sfintere liscio, in rosso lo sfintere uretrale esterno, in viola la muscolatura liscia dell'uretra membranosa, in giallo l'uretra e in grigio la prostata; (b) sezione trasversale dell'uretra preprostatica; (c) sezione trasversale dell'uretra membranosa. U: uretra Mv: sfintere liscio, Mut: sfintere uretrale esterno; MI: muscolo elevatore dell'ano, Me: muscolo eiaculatore, Cg: ghiandole di Cowper (Stolzenburg, 2002)

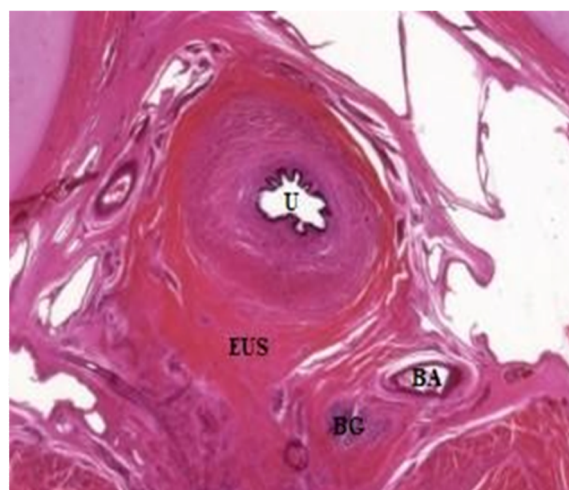


Figura 1.13: sezione trasversale dell'uretra membranosa (U) e della regione circostante; sfintere uretrale esterno (EUS), ghiandole bulbouretrali (BG), arteria bulbouretrale (BA). (Salvador Gil Vernet collection of urology drawings, 2012)

L'uretra membranosa è delimitata dalla *tonaca mucosa* e dalla *tonaca muscolare*, in cui si possono distinguere una componente *liscia* e una *striata* (sfintere uretrale esterno o rhabdosfintere).

- *Tonaca mucosa*: molto elastica e di colorito roseo, è rivestita da *epitelio cilindrico composto* (Figura 1.14). L'epitelio poggia su una lamina propria costituita da un tessuto connettivo denso, ricco di fibre elastiche, nel quale si riscontra la presenza di una elevata quantità di fibrociti. La *submucosa* è costituita da uno strato sottile di tessuto connettivo lasso ed è ricca di vasi sanguigni, capillari e fasci nervosi.

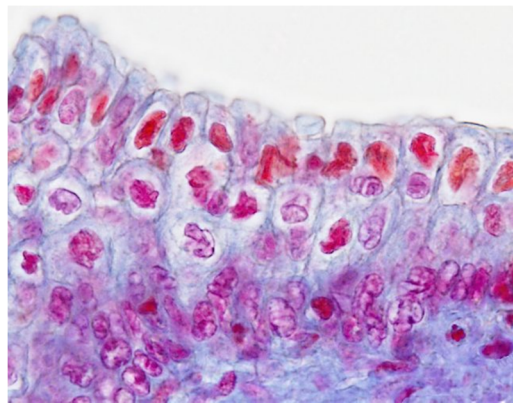


Figura 1.14: epitelio cilindrico (Atlas de histologia vegetal e animal, 2012)

- *Tonaca muscolare*: nella tonaca muscolare si possono distinguere, dalla mucosa verso l'esterno, due componenti di muscolatura liscia e una componente striata, più superficiale (Figure 1.15, 1.16 e 1.17).

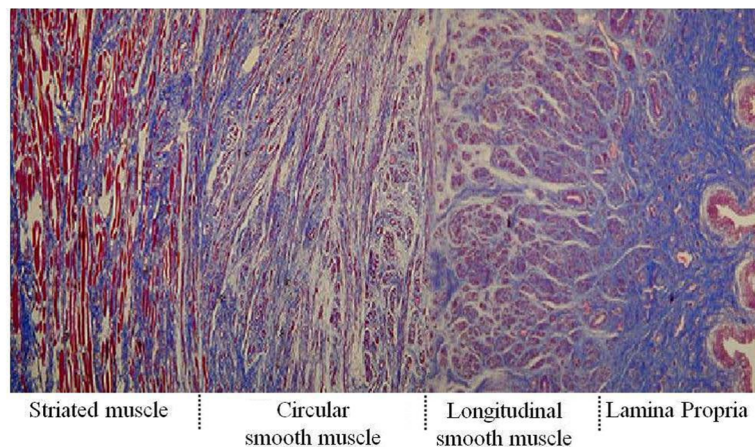


Figura 1.15: sezione trasversale della parete dell'uretra nel tratto membranoso (Brading et al., 2001)

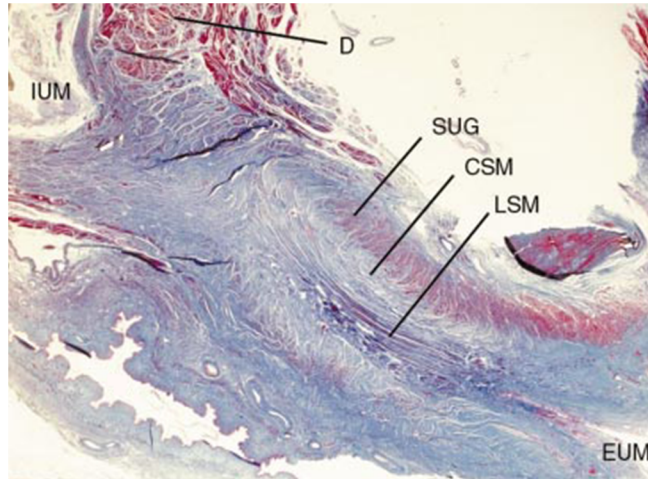


Figura 1.16: sezione trasversale dell'uretra. Sono chiaramente visibili la muscolatura liscia disposta longitudinalmente (LSM) e circolarmente (CSM) e la muscolatura striata (SUG). EUM: meato urinario esterno, IUM: meato urinario interno (DeLancey, 2002)

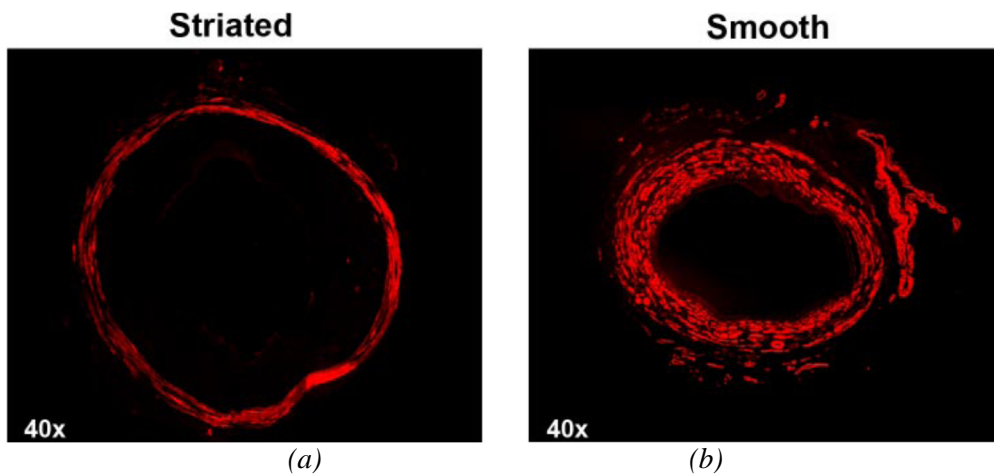


Figura 1.17: immunofluorescenza su sezione trasversale di uretra di ratto; muscolatura (a) striata e (b) liscia (Jankowski et al., 2003)

La *muscolatura liscia*, che costituisce circa il 10-20% della muscolatura dell'uretra membranosa (Van der Werf, Creed, 2002), è disposta in due strati: uno strato interno composto da fibre disposte longitudinalmente, ed uno strato esterno costituito da fibre disposte circolarmente (Figura 1.18). La muscolatura liscia, che si connette in alto con la muscolatura vescicale e prostatica e si assottiglia poi progressivamente all'inizio dell'uretra spongiosa, svolge un importante ruolo nel passaggio di urina durante la minzione o dello sperma durante l'eiaculazione.

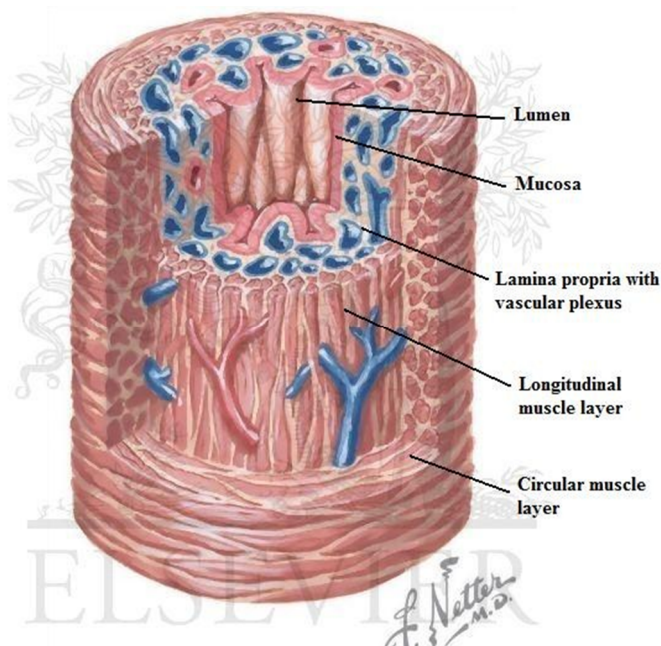


Figura 1.18: rappresentazione della struttura del tessuto dell'uretra, che comprende la tonaca mucosa e la muscolatura liscia (Netter images, 2012)

La *muscolatura striata* è costituita dal muscolo sfintere esterno dell'uretra (rabdofintere), che inizia nel tratto prostatico e prosegue fino al bulbo dell'uretra (Yucel e Baskin, 2004). Il rabdofintere ha una forma a “ferro di cavallo” (Figura 1.12) che circonda l'uretra membranosa: in particolare, anteriormente è presente la maggior parte del tessuto muscolare striato (anteriormente: 80% muscolatura striata, 20% liscia; lateralmente: 60% muscolatura striata, 40% liscia), che si prolunga poi posteriormente, dove il ferro di cavallo si inserisce in un fulcro fibroso (corpo perineale e muscolo rettouretrale).

Studi di letteratura (Van der Werf et al., 2000) relativi all'uretra membranosa prossimale, media e distale (levriero) hanno permesso di quantificare il volume medio relativo delle componenti della parete: i risultati, riportati in Figura 1.19, mostrano che la muscolatura striata risulta essere la componente principale del tessuto in esame.

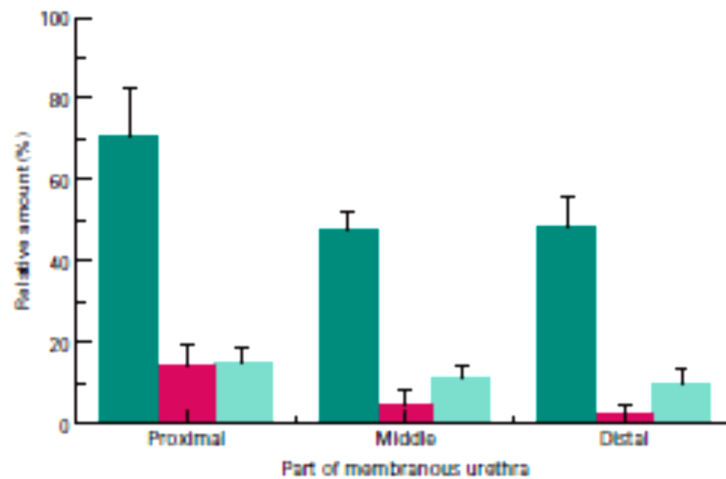


Figura 1.19: volume percentuale (media e SD) delle principali componenti in diverse porzioni dell'uretra membranosa di levriero: muscolo striato (verde scuro), muscolo liscio (viola), tessuto connettivo (verde chiaro) (Van der Werf et al., 2000)

Si è inoltre dimostrato, confrontando alcuni dati presenti in letteratura sull'uretra umana, che la composizione della parete varia in relazione all'età: nel bambino, la muscolatura striata occupa il 79% della parete, in età avanzata occupa il 35.5% (Van der Werf et al., 2000). A questa sensibile diminuzione, può essere associata la comparsa di fenomeni di incontinenza urinaria.

Le fibre muscolari striate hanno diametro variabile tra i 15 e i 20 μm di diametro, con una distribuzione non omogenea lungo la parete: come mostrato in Figura 1.20, le fibre immediatamente adiacenti al lume uretrale (a sinistra) risultano di dimensioni inferiori rispetto a quelle più esterne (a destra).

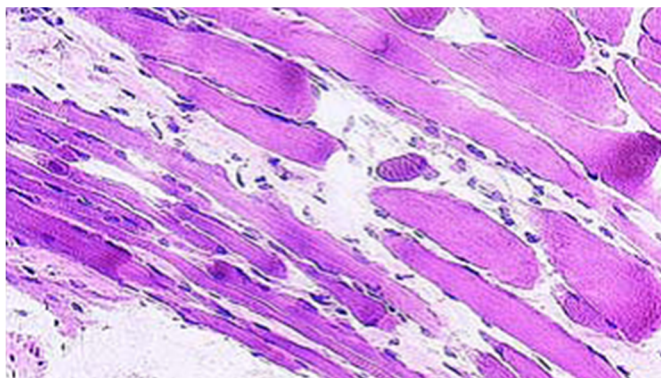


Figura 1.20: distribuzione non omogenea delle fibre striate (Bierinx et al., 2006)

Dallo studio sulla tipologia di contrazione delle fibre muscolari dell'uretra di topo (Bìerinx et al., 2006), è emerso che il tessuto è composto per il 35% da fibre a contrazione veloce, per il restante 65% da fibre a contrazione lenta; tali risultati sono concordanti con l'analisi su uretra umana maschile, i cui risultati sono riportati in Tabella 1.2 (Schrøder et al., 1983; Ho et al., 1998).

Casi	n° fibre		%		diametro (μm) media \pm S.D.		% volumetrica delle fibre	
	I	II	I	II	I	II	I	II
3	182	131	58.1	41.9	14.7 \pm 6.0	26.9 \pm 6.7	35	65
4	227	76	74.9	25.1	15.8 \pm 7.1	33.8 \pm 10.6	40	60
6	220	40	84.6	15.4	14.2 \pm 6.7	25.9 \pm 7.5	49	51

Tabella 1.2: numero e percentuale di fibre lente (tipo I) e veloci (tipo II), diametro medio e volume percentuale (Schøeder et al., 1983)

In particolare le fibre di tipo I (lente) sono caratterizzate dalla relativa resistenza all'affaticamento. La loro finalità è legata al contributo dato al mantenimento del tono muscolare a riposo ed all'azione di sostegno; le fibre veloci (tipo II) invece vengono reclutate durante gli incrementi acuti della pressione intraddominale (stress) e nei casi di urgenza minzionale. Altri autori (Sumino et al., 2006) considerano un'ulteriore distinzione tra le fibre di tipo II, differenziandole in fibre di tipo IIA e IIB: le prime, glicolitiche ossidative rapide, risultano a contrazione rapida fatica-resistenti; le seconde invece, glicolitiche rapide, sono a contrazione rapida affaticabili (Marchetti, Pillastrini, 1997). Dai risultati ottenuti emerge che le fibre di tipo IIA risultano essere molto più abbondanti rispetto alle IIB e che le fibre di tipo I risultano essere di dimensione inferiore rispetto a quelle di tipo II (Figura 1.21); l'eventuale correlazione tra la distribuzione delle fibre e l'età, risulta ancora un argomento dibattuto (Lexell, 1995; Hickey et al., 1995). E' invece consolidato che il deficit del rabdosfintere sia la causa principale di incontinenza in pazienti sottoposti a prostatectomia (Steiner et al., 1991).

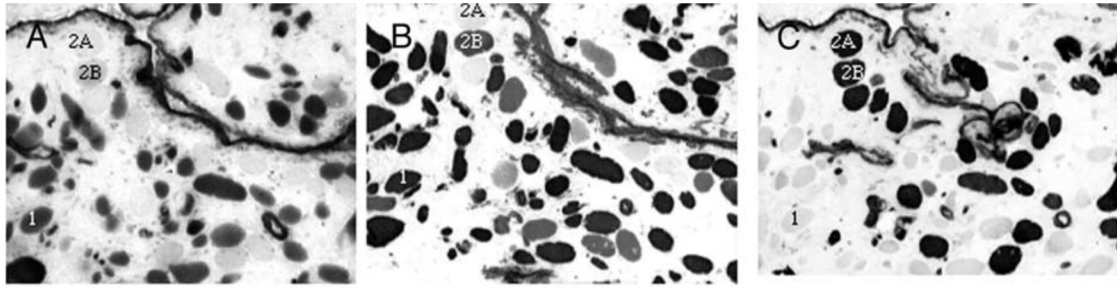


Figura 1.21: micrografie ottenute da campioni posti a diversi valori di pH (A: pH=4,2; B: pH=4,6; C: pH=10,4), in cui è possibile distinguere le fibre di tipo I, IIA e IIB (Sumino, 2006)

1.4.4 Uretra bulbare

L'uretra bulbare si estende dall'uretra membranosa, quindi da sotto lo sfintere esterno, fino all'uretra peniena, al livello dell'angolo peno-scrotale. Ha lunghezza variabile nei vari individui, fino a circa 6 cm (Bentivoglio et al., 2000; Centre for urethra and genital surgery, 2012).

L'uretra bulbare ha una porzione iniziale molto larga e spessa, chiamata bulbo, in cui il lume ha diametro interno di circa 10 mm (Blandino et al., 2010) ed è circondato da tessuto spongioso, le cui pareti hanno spessore variabile tra 4 a 12 mm (Stein, 1873) (Figura 1.22). Man mano che prosegue verso l'uretra peniena, il lume si riduce di diametro (3-4 mm) e il corpo spongioso diventa più sottile (3-4 mm) (Figura 1.22).

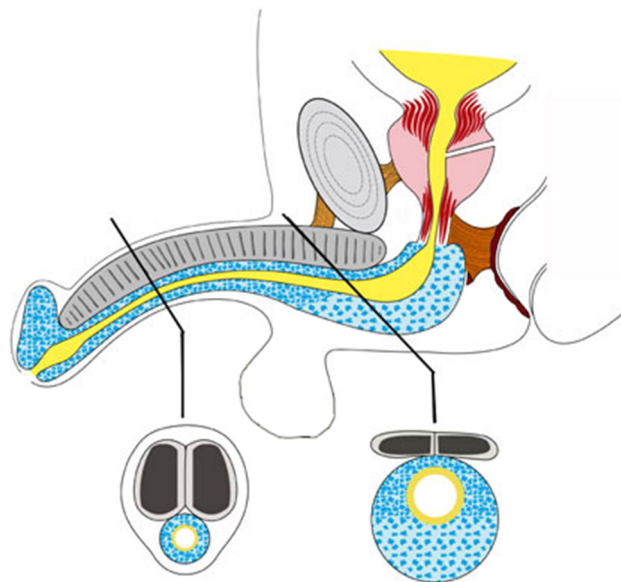


Figura 1.22: rappresentazione dell'uretra anteriore, con sezioni delle porzioni di uretra spongiosa e peniena (Centre for urethra and genital surgery, 2012).

La parte superiore del bulbo viene attraversata dall'uretra obliquamente, la quale una volta penetrata nel bulbo, cambia bruscamente direzione (Figura 1.22) passando al di sotto del pube. A causa di questo, il bulbo è a fondo cieco (fossa del bulbo). Al livello del bulbo sboccano i condotti delle ghiandole bulbouretrali (di Cowper): tali ghiandole sono poste nel diaframma urogenitale e sono deputate alla produzione e alla secrezione immediatamente prima dell'eiaculazione di un liquido ricco di proteine, che svolge una funzione lubrificante.

La parete dell'uretra bulbare (Figura 1.23) è costituita da una *tonaca mucosa*, avvolta da un tessuto spesso, chiamato *corpo spongioso*. Inferiormente alla regione bulbare, sono presenti due muscoli pari, i *muscoli bulbocavernosi* (o bulbospongiosi), i quali si contraggono durante l'eiaculazione, facendo progredire lo sperma verso il meato uretrale esterno.

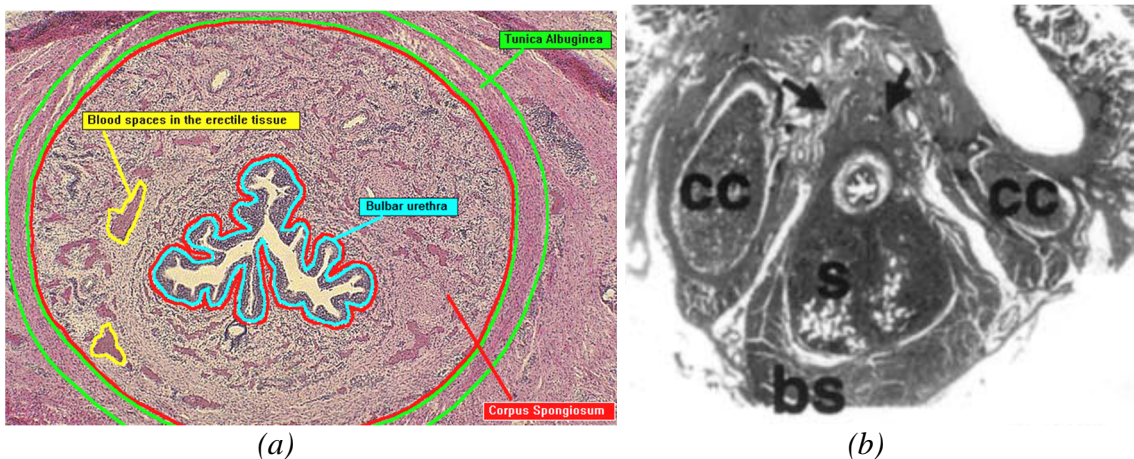


Figura 1.23: istologia dell'uretra bulbare; (a) il corpo spongioso dell'uretra anteriore è circondato dalla tunica albuginea (University of Wisconsin - department of anatomy, 2012); (b) sezione istologica di uretra bulbare di un feto umano di 36 settimane, dove cc indica i corpi cavernosi del pene, s il corpo spongioso, bs i muscoli bulbo cavernosi (Yucel, Baskin, 2004)

- ❑ *Tonaca mucosa*: nell'uretra bulbare, a differenza dell'uretra peniena, la mucosa uretrale è ben differenziata rispetto al tessuto spongioso uretrale, dal quale può essere facilmente isolata. È costituita da epitelio colonnare pseudo-stratificato (Cavalcanti et al., 2007).
- ❑ *Corpo spongioso*: è una regione di tessuto spugnoso che circonda l'uretra anteriore per tutta la sua lunghezza. Origina al livello del perineo anteriore, al di sotto del

diaframma urogenitale, davanti al retto e al canale anale. Prosegue poi verso la sinfisi pubica e al di sotto dell'arcata pubica, si adatta nel solco ventrale dei corpi cavernosi, unendosi a loro a formare il corpo del pene. Nel suo tratto distale, il tessuto spongioso si espande nel glande. Alla sua estremità prossimale ha forma sferica ed è molto spesso, a formare il bulbo dell'uretra.

Il parenchima del corpo spongioso è costituito da una rete di spazi sinusoidali intercomunicanti, detti *caverne* o *lacune*. Nel corpo spongioso, le *lacune* sono abbastanza grandi vicino alla superficie esterna, in prossimità della tonaca albuginea, mentre sono più piccole e strette avvicinandosi al lume uretrale (Stein, 1873) (Figura 1.24). La regione tra queste cavità è occupata principalmente da muscolatura liscia (dell'ordine del 50%) (Cavalcanti et al., 2007), che forma una tunica muscolare esterna alle cavità.

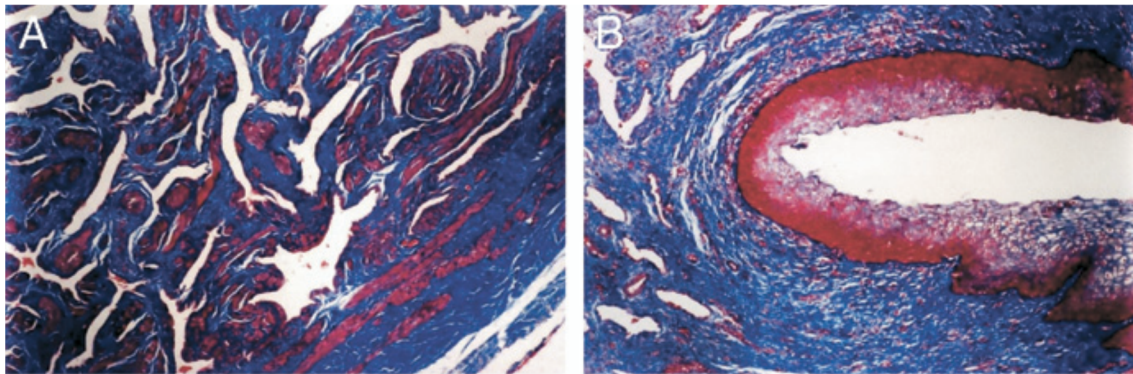


Figura 1.24: sezioni istologiche di uretra bulbare: (A) lacune del corpo spongioso; (B) corpo spongioso ed endotelio, in prossimità del lume uretrale (Da Silva et al., 2008)

Negli spazi tra le cavità sinusoidali, è presente anche tessuto connettivo, prevalentemente fibre elastiche (Figura 1.26). In particolare, nel corpo spongioso, è presente una percentuale in volume di fibre elastiche del 19 % nell'uomo adulto (Bastos et al., 2004), del 32% nel coniglio (Maia et al., 2006), maggiore rispetto al corpo cavernoso. Tali fibre sono disposte secondo un andamento tortuoso e circondano gli spazi sinusoidali (Figura 1.25, b).

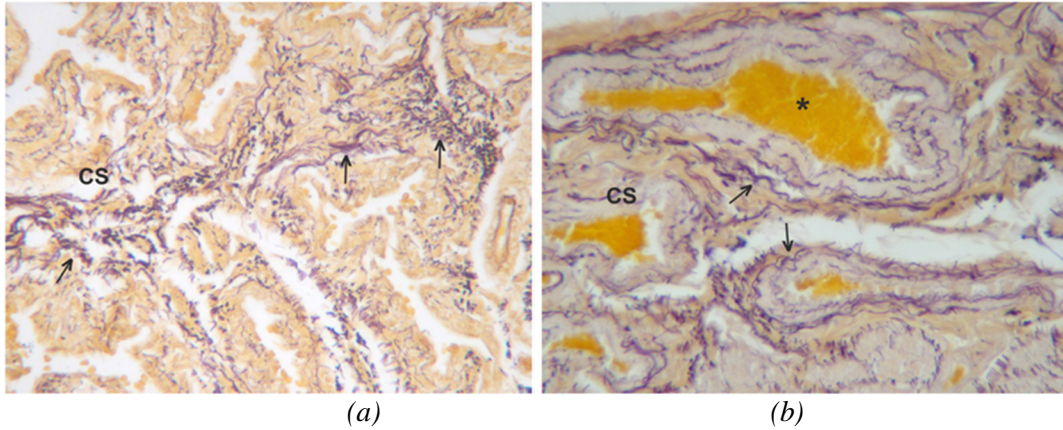


Figura 1.25: sezione istologica del corpo spongioso (CS) di topo: (a) le frecce indicano le fibre elastiche, meno abbondanti rispetto che nel corpo cavernoso; (b) le fibre elastiche circondano gli spazi sinusoidali (*) del corpo spongioso (Maia et al., 2006)

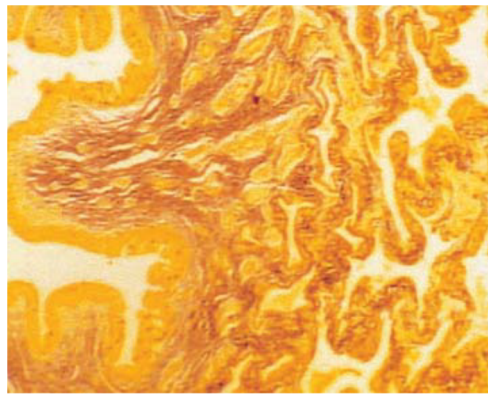


Figura 1.26: elevata concentrazione di fibre elastiche nella matrice dell'uretra spongiosa (uomo adulto). Le fibre al di sotto dello strato epiteliale sembrano seguire le pieghe epiteliali verso il lume uretrale (sulla sinistra) (Bastos et al., 2004)

Le fibre di collagene che compongono il tessuto connettivo del corpo spongioso hanno una disposizione prevalentemente longitudinale (Andersen, 2001) e svolgono la funzione di supporto e collegamento.

L'analisi immunoistochimica effettuata da Baskin et al. (1993) su una sezione di uretra bulbare, ha rivelato la presenza di fibre di collagene di tipo I, III e IV, in diversa localizzazione e composizione.

Le fibre di collagene di tipo I, di 2-10 μm di diametro, sono state localizzato in prevalenza in prossimità dei fasci di fibre muscolari, e conferiscono al tessuto una grande resistenza a trazione; le fibre di tipo III invece, distribuite in modo più sparso, formando una trama reticolare, fortemente ramificata.

Le fibre di tipo IV risultano essere in quantità piuttosto scarsa, principalmente localizzate in prossimità degli spazi sinusoidali del tessuto spongioso.

Al fine di quantificare le fibre di collagene di tipo I e III, sono stati utilizzati dei marcatori peptidici (CB5, per il collagene di tipo III e CB8, per quello di tipo I): i risultati hanno evidenziato la prevalenza di collagene di tipo I, con un rapporto collagene tipo III/tipo I (CB5:CB8) pari a 0.357 ± 0.058 (Tabella 1.3).

Tali risultati sono in linea con le percentuali di collagene di tipo I e III presenti nei tessuti connettivi di altri tessuti (pelle, polmoni).

	CB5/CB8	% Type I collagen	% Type III collagen
Normal urethra (5 samples)	0.357 ± 0.058	75.1	24.9

Tabella 1.3: quantificazione delle fibre di collagene di tipo I e di tipo III (Baskin et al., 1993)

□ *Tonaca albuginea*: è costituita da uno spesso strato di tessuto connettivo denso, che circonda il corpo spongioso. Nell'uomo, la tunica albuginea ha uno spessore medio dell'ordine di 0.5 mm (Stein, 1873).

Il tessuto connettivo che la compone, è costituito prevalentemente da strati di fibre di collagene (da due a 9 strati) che supportano e contengono il tessuto spongioso, orientate circolarmente (Hsu et al., 1994), che in termini volumetrici occupano il 70 - 80%. Le fibre elastiche (Figura 1.27), che occupano il 20% circa del volume (Maia et al., 2006), formano una rete orientata in maniera irregolare, all'interno della quale abbondano le fibre di collagene.

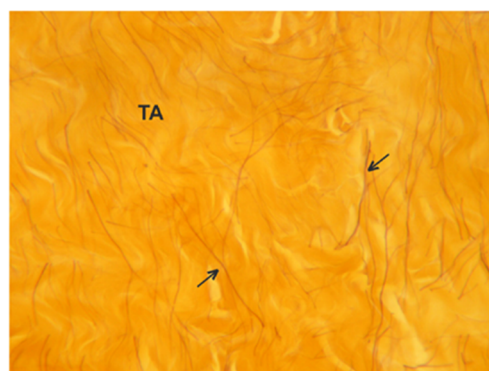


Figura 1.27: sezione istologica della tonaca albuginea (TA). Le frecce indicano le fibre elastiche, disposte secondo una struttura a rete. (Maia et al., 2006)

- ❑ *Muscoli bulbocavernosi*: nella porzione bulbouretrale, i muscoli bulbocavernosi sono muscoli pari situati inferiormente al trigono urogenitale nel perineo anteriore, che hanno origine dal tendine perineale e avvolgono i condotti delle ghiandole bulbouretrali (Cowper); sono posti uno vicino all'altro in modo da costituire una doccia a concavità superiore, nella quale sono accolti il bulbo e la parte iniziale del corpo cavernoso (Figura 1.28).

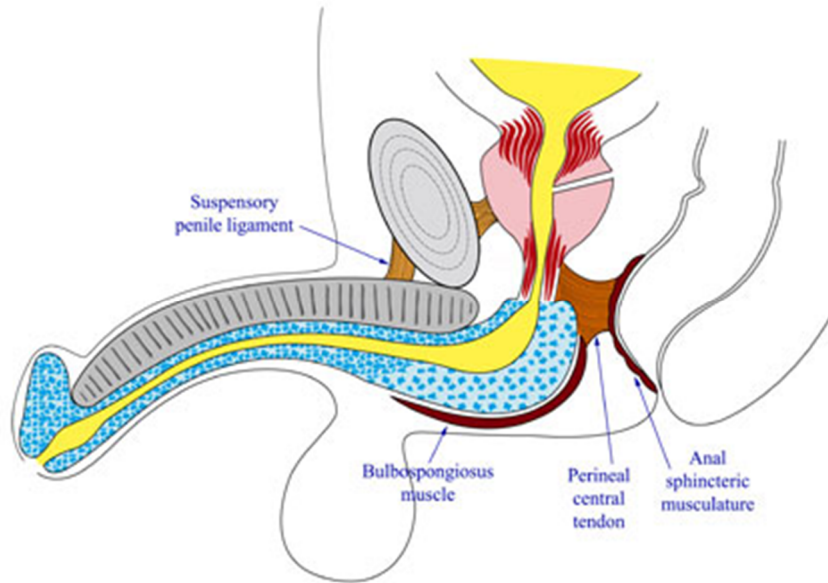


Figura 1.28: rappresentazione dei muscoli bulbocavernosi, che avvolgono l'uretra bulbare e parte di quella spongiosa (Centre for uretra and genital surgery, 2012)

1.4.5 Uretra peniena

L'uretra peniena si estende dall'angolo peno-scrotale come continuazione dell'uretra bulbare, fino alla base del glande. Di diametro interno uniforme, circa 5-6 mm (Pavlica et al., 2003), e di lunghezza variabile (dell'ordine di 7 cm), molto elastica, segue l'estensione dei corpi cavernosi durante l'erezione. L'uretra peniena è delimitata da una tonaca mucosa rivestita da epitelio colonnare pluristratificato e epitelio pavimentoso stratificato, avvolta da un sottile strato di tessuto spongioso e da tonaca albuginea (Figura 1.29).

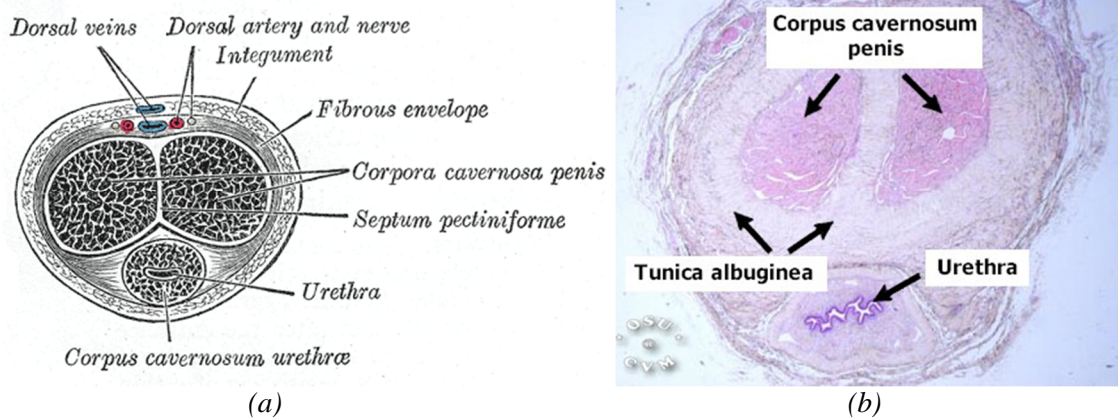


Figura 1.29: sezione trasversale del pene, in cui si osserva il tratto di uretra peniena. (a) disegno anatomico (Gray, Bannister, 1995); (b) istologia (College of veterinary medicine, 2012)

Numerose ghiandole uretrali di Littré (Figura 1.30) sono presenti nella parete dell'uretra peniena: si tratta di ghiandole tubuloalveolari semplici o ramificate la cui secrezione, ricca di muco, ha la funzione di lubrificare l'uretra; le ghiandole possono essere contenute nello spessore della mucosa (intramucose) ovvero possono spingersi nei tessuti circostanti (extramucose).

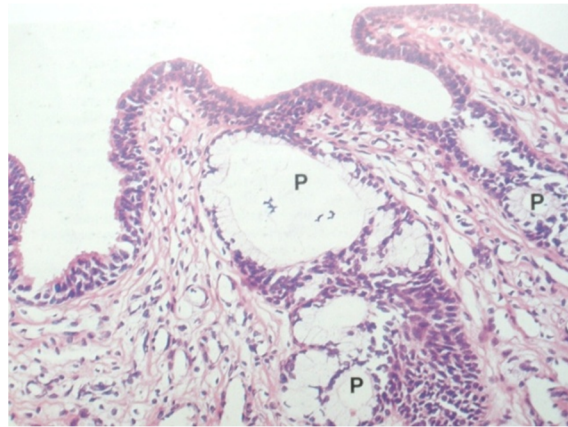


Figura 1.30: istologia dell'uretra peniena. Vengono visualizzate le ghiandole parauretrali (P) che garantiscono la lubrificazione dell'uretra (Wheater, 1994)

1.4.6 Uretra navicolare

L'uretra navicolare è la parte terminale dell'uretra. Continuazione dell'uretra peniena, si estende dalla base del glande (al livello del solco balano-prepuziale) fino al meato

uretrale esterno. La parete dell'uretra navicolare è costituita dalla tonaca mucosa rivestita da epitelio squamoso stratificato, e completamente avvolta dal tessuto spongioso del glande. Il lume poco prima del meato uretrale aumenta di calibro, costituendo la fossetta navicolare.

CAPITOLO 2

CONFIGURAZIONE MICROSTRUTTURALE DEL TESSUTO CONNETTIVO DELLA PARETE URETRALE

2.1 Introduzione

La conoscenza della configurazione microstrutturale dei tessuti biologici è un requisito fondamentale per l'analisi del loro comportamento meccanico.

In particolare il tessuto spongioso e le fibre muscolari della parete dell'intera uretra sono avvolte da setti di tessuto connettivo (Figure 2.1 e 2.2), di dimensioni variabili a seconda dell'età e dello sviluppo dell'individuo.

In questo capitolo vengono studiate la struttura e le proprietà biomeccaniche dei tessuti molli, con particolare attenzione ai tessuti connettivi, soffermandosi sulle proprietà meccaniche degli elementi che li compongono.

2.2 I tessuti biologici

I tessuti biologici possono essere considerati come materiali compositi formati da un numero variabile di cellule immerse in una sostanza complessa detta matrice extracellulare (ECM). Le cellule, correlate tra loro morfologicamente e funzionalmente, costituiscono il tessuto vivente vero e proprio: il loro numero, la tipologia, la modalità di associazione, unite alle caratteristiche chimiche e fisiche e ai rapporti quantitativi tra i componenti della ECM determinano struttura e proprietà dei tessuti, differenziandoli. Sulla base di criteri morfologici e strutturali possiamo distinguere quattro tipologie di tessuto: epiteliale, connettivo, muscolare e nervoso; esse possono però essere ridotte, sulla base di criteri più empirici, a sole due categorie: i tessuti duri mineralizzati e i tessuti molli. Bisogna però notare che i primi, rappresentati da ossa e denti, sono in realtà forme particolari (in quanto molto compatte) di tessuto connettivo.

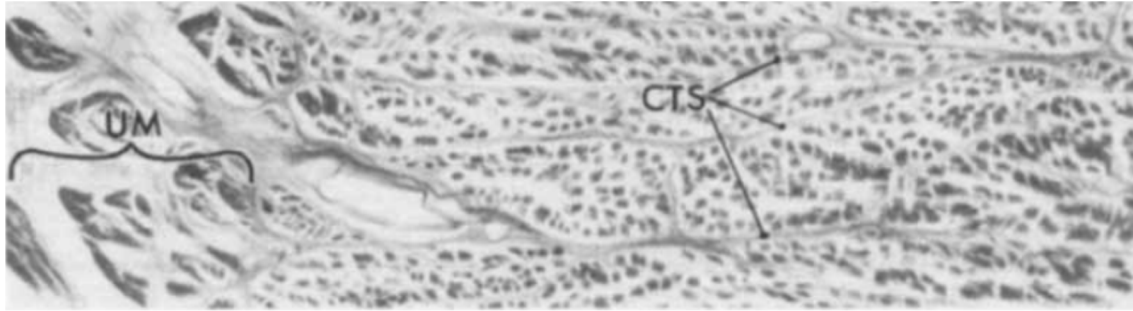


Figura 2.1: sezione frontale dello sfintere uretrale interno di un uomo di 32 anni. Vengono evidenziati la muscolatura liscia (UM) e i setti di tessuto connettivo(CTS). L'uretra è posta sulla sinistra. (Oelrich, 1980)

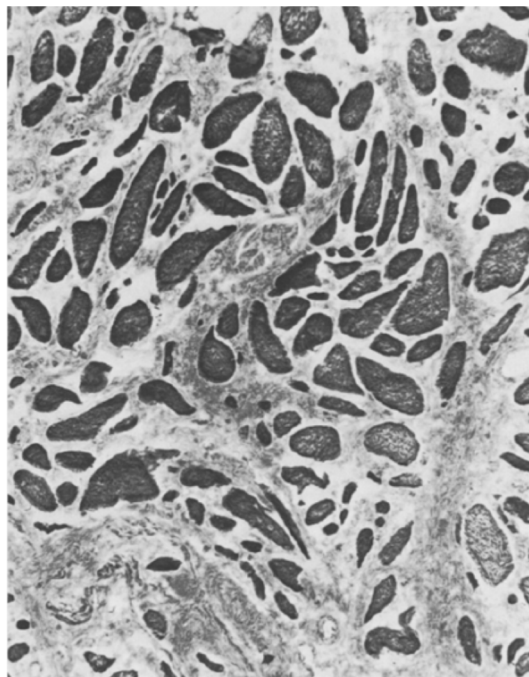


Figura 2.2: sezione di uretra maschile. Si noti l'abbondanza di tessuto connettivo (in grigio-bianco) tra le fibre (in nero) (Schrøder, Reske-Nielsen, 1983)

2.3 Il tessuto connettivo

La funzione principale dei tessuti connettivi è quella di connessione e di sostegno, collegano tra loro le cellule che costituiscono i tessuti e i tessuti che formano gli organi. In realtà possono svolgere anche funzioni diverse a seconda della localizzazione e delle caratteristiche morfologiche e chimiche. Generalmente i tessuti connettivi sono suddivisi in quattro classi: tessuto connettivo propriamente detto, tessuto cartilagineo, tessuto osseo, sangue e linfa. Esiste anche un'altra divisione: tessuti connettivi ricchi di

collagene, come tendini, cartilagini e pelle, e tessuti connettivi ricchi di elastina, come vasi sanguigni, alcuni legamenti e muscoli (Di Bello, 2004).

I tessuti connettivi molli sono composti da cellule separate tra loro e immerse in abbondante ECM. L'ECM è una struttura complessa che conferisce al sistema viscosità, resistenza, consistenza, e proprietà come collante, lubrificante e ammortizzatore d'urti. Inoltre garantisce la stabilizzazione strutturale dei tessuti, permette la diffusione delle sostanze nutritive e di segnali, funge da supporto e protezione per le cellule.

Le proprietà meccaniche del tessuto connettivo sono influenzate da innumerevoli fattori, tra cui l'età e la tipologia di tessuto, la natura dei legami inter e intra molecolari, la tipologia e la quantità di glicosamminoglicani associati alle fibre di collagene, il contenuto di fibre elastiche, di acqua e minerali.

In particolare, l'arrangiamento strutturale delle fibre di collagene e di elastina ed i loro rapporti quantitativi sono alla base di molte proprietà dei tessuti connettivi tra cui la densità, l'elasticità e l'anisotropia: mentre la componente elastica conferisce flessibilità alla struttura, le fibre di collagene, attraverso la loro rigidità, sono responsabili della notevole resistenza a trazione del tessuto.

E' quindi possibile considerare i tessuti connettivi molli come materiali compositi fibrorinforzati (Biomechanics of Soft Tissue - G. A. Holzapfel, 2012), in cui in cui le fibre di collagene orientate, rappresentano la componente rinforzata, mentre la sostanza di fondo la matrice isotropica.

Di conseguenza, analizzando il comportamento a trazione, la risposta tenso-deformativa (Figura 2.3) è non lineare e qualitativamente simile a quella del collagene: l'elevata deformabilità iniziale e l'elevata rigidità dovuta al tensionamento dei legami tra le microfibrille sono caratteristiche attribuibili a questa particolare proteina fibrosa.

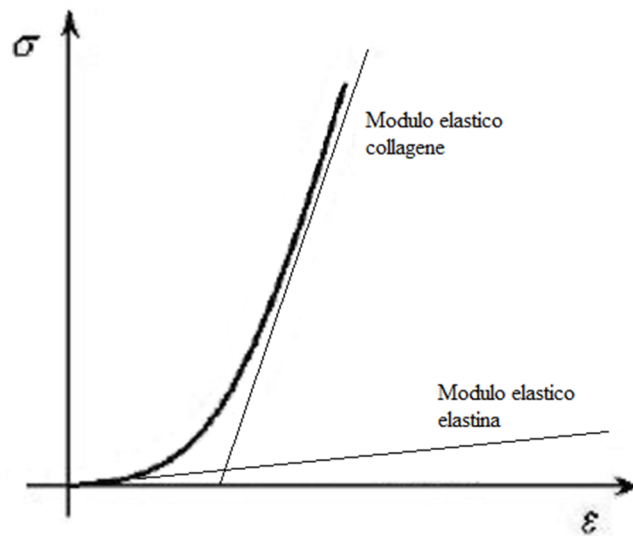


Figura 2.3: risposta tenso- deformativa del tessuto connettivo (F. Auricchio - Appunti di biomeccanica, 2012)

L'ECM e la sua interazione con la rete di fibre è invece responsabile della rigidità del tessuto in fase di compressione: in presenza di carico a compressione infatti, l'avvicinamento tra i proteoglicani induce il rilascio delle molecole d'acqua a essi legate; come una spugna, l'acqua viene nuovamente riassunta al termine della sollecitazione.

2.4 La matrice extracellulare

L'ECM è costituita da due componenti principali: le *proteine fibrose* tra cui le *fibre elastiche*, che conferiscono alla struttura proprietà di flessibilità, e le fibre di *collagene*, che grazie alla particolare forma e alla loro caratteristica rigidità permettono alla struttura di rispondere a sollecitazioni a trazione. La matrice amorfa, o *sostanza di fondo*, in cui le fibre sono immerse è costituita da una sostanza gelatinosa composta da acqua, proteoglicani e altri glicosamminoglicani (GAGs).

La presenza di un'organizzazione strutturale così ben definita rende il sistema extracellulare viscoso, consistente e resistente, nonché conferisce le proprietà di collante, lubrificante e ammortizzatore d'urti. Queste particolari caratteristiche sono dovute al fatto che il sistema è costituito da macromolecole ricche di cariche negative

che, essendo dello stesso segno, tendono a respingersi tra loro favorendo l'adozione di conformazioni estese da parte delle catene.

Il coacervo fibroso rappresentato dalla ECM, grazie alla relativa rigidità della sua struttura reticolare a larghe maglie, funge da supporto e protezione per le cellule che possono così mantenere la loro forma ed integrità.

2.4.1 Le proteine fibrose

Le proteine fibrose (collagene ed elastina), sono inframmezzate agli enormi aggregati extracellulari costituiti dai proteoglicani. Formano un reticolo di legami trasversali che conferisce resistenza e consistenza a tutta la matrice extracellulare.

Il *collagene* costituisce circa il 25% di tutte le proteine del corpo umano, nel quale svolge funzioni di supporto e collegamento. E' costituito da tre catene polipeptidiche, denominate catene α , strettamente intrecciate tra loro a formare una tripla elica compatta.

La struttura primaria delle singole catene è composta da oltre 1400 amminoacidi ed è caratterizzata dalla ripetizione di numerose triplette di sequenza Gly-Pro-Hyp: la glicina, date le sue piccole dimensioni, si colloca perfettamente all'interno della tripla elica, mentre prolina e idrossiprolina favoriscono il caratteristico avvolgimento a spirale delle catene (Figura 2.4).

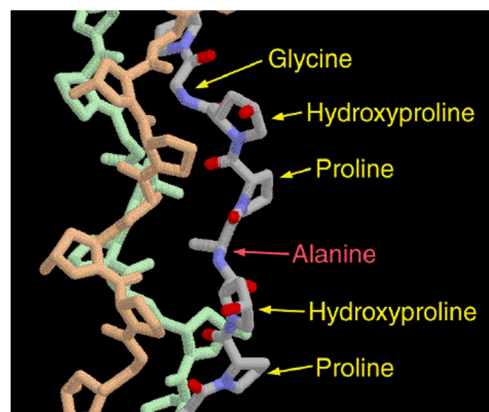


Figura 2.4: rappresentazione della struttura primaria del collagene. L'inserimento di un amminoacido più grande, l'alanina, serve a dimostrare che la presenza di quest'ultimo crea problemi di ingombro sterico con le catene vicine (Pianeta chimica, 2012)

Ogni singolo filamento assume una struttura terziaria caratterizzata da un particolare tipo di elica sinistrosa; i tre singoli filamenti elicoidali si organizzano quindi in una superelica destrosa, che costituisce la superstruttura quaternaria del tropocollagene (Figura 2.5). Il tropocollagene ha un peso molecolare complessivo di circa 300 kDa ed è il precursore del collagene. Le molecole di tropocollagene si associano tra loro a formare file parallele sfalsate, che costituiscono le microfibrille submicroscopiche della spessore di 20-100 nm.

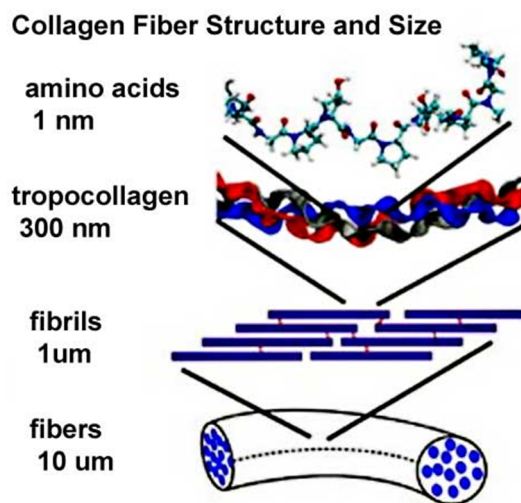


Figura 2.5: struttura del collagene e dimensioni (Cell biology, 2012)

Lungo ogni fila, la distanza tra la testa di una molecola e la coda della successiva (gap zone) è di 35 nm; le file sono sfalsate in modo che molecole adiacenti siano spostate di 67 nm. Questa particolare disposizione spiega le striature orizzontali visibili osservando il collagene al microscopio elettronico: le gap zone sono visualizzate mediante bande scure, mentre le bande chiare sono caratterizzate da una sovrapposizione completa delle molecole e vengono dette overlap zone. La formazione di legami incrociati tra molecole adiacenti rende massima la resistenza delle fibre a trazione ed è fondamentale nella deposizione della fase inorganica durante la formazione dell'osso. Le microfibrille si associano lungo una direzione per formare le fibrille microscopiche spesse 0.2 - 0.3 µm, che a loro volta si organizzano in fibre microscopiche di 1 - 12 µm.

Esistono oltre 25 tipi di collagene, tutti caratterizzati dalla presenza di triple eliche, collegate tra loro in modi diversi. Nel collagene di tipo I, il più abbondante nel corpo in

quanto costituisce il 90% dell'intero collagene e presente in quantità importanti anche nell'uretra, le catene di tropocollagene si associano fianco a fianco, come in una fune, formando fibre che reticolano gli spazi intercellulari.

Il collagene di tipo IV è caratterizzato da una testa globulare in un'estremità e una coda lineare nell'altra: quattro molecole di tropocollagene si associano strettamente tra loro formando un complesso a forma di X.

Le fibre di collagene conferiscono ai tessuti un'elevata rigidità e resistenza a trazione (Tabella 2.1).

	Modulo di elasticità [MPa]	Sforzo a rottura [MPa]	Allungamento a rottura [%]	Limite elastico [%]
Collagene	1000	50-100	10	1-2

Tabella 2.1: proprietà biomeccaniche del collagene (Biomateriali naturali – Ugo Andreass, 2012)

Analizzando il comportamento a trazione delle fibre di collagene, riportato in Figura 2.6, si può notare come si possa distinguere una prima fase caratterizzata da basso modulo elastico e deformazione elevata, in cui l'arrangiamento elicoidale delle catene proteiche ed i legami intramolecolari fanno sì che le fibre di collagene abbiano una modesta capacità di sopportare i carichi: le fibre ruotano e si flettono modificando la loro geometria spaziale, dalla forma elicoidale a quella lineare.

Quando le catene proteiche risultano distese, entrano in gioco i legami intra e intermolecolari, inducendo un comportamento meccanico caratterizzato da elevato modulo elastico.

Raggiunto infine il valore di tensione limite, si assiste alla rottura dei legami interfibrillari.

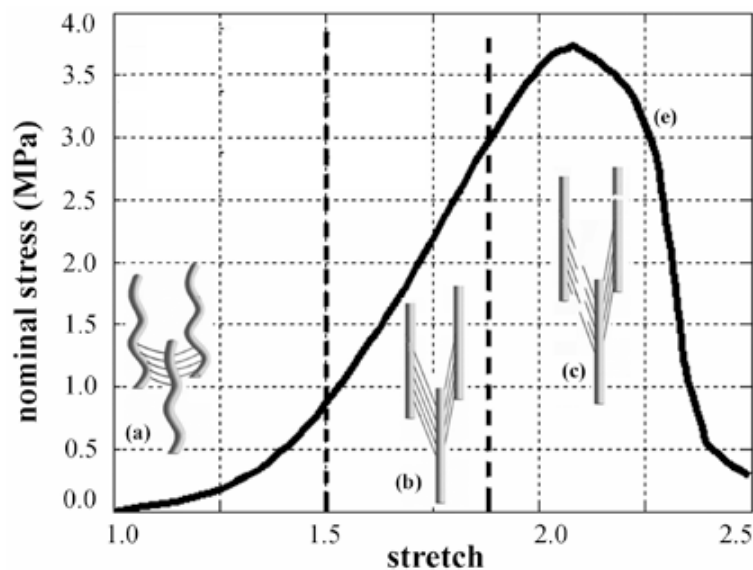


Figura 2.6: comportamento meccanico a trazione delle fibre di collagene (A. Natali – *Appunti di biomeccanica*, 2012)

Sebbene forti a trazione, le fibrille di collagene offrono scarsa resistenza a compressione poiché il loro grande rapporto di snellezza tra lunghezza e diametro le rende facile preda del fenomeno dell'instabilità a compressione.

L'*elastina* è una proteina fibrosa che si trova soprattutto nei tessuti elastici ed ha una struttura abbastanza diversa rispetto al collagene nonostante contenga anch'essa glicina e prolina (in grandi quantità), e idrossiprolina (poche tracce). In particolare la glicina che costituisce un terzo degli amminoacidi dell'elastina ed ha nell'elastina una distribuzione casuale, mentre risulta ordinata nel collagene. Sono presenti, inoltre, degli speciali amminoacidi che forniscono la caratteristica reticolazione ed elasticità a questa proteina. La configurazione dell'elastina è spiraliforme ad avvolgimento disordinato (random coil) assimilabile a quella di una molla. Questa particolare struttura, assieme ai numerosi legami reticolari, consente alle fibre di elastina di avere un comportamento tipicamente elastico, ossia di estendersi sotto l'azione di forze di trazione e di tornare alla posizione iniziale una volta cessata l'azione della forza stessa. Le fibre di elastina sono organizzate in modo da formare estesi reticoli e, in natura, sono intrecciate al collagene che, essendo dotato di scarsa elasticità, limita l'entità della deformazione, evitando così la lacerazione dei tessuti (Figura 2.7).

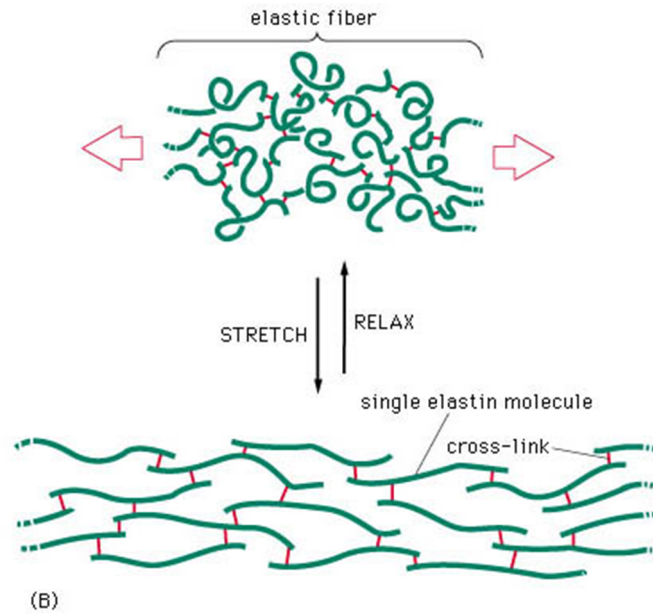


Figura 2.7: configurazione dell'elastina ad avvolgimento disordinato (Essential cell biology, 2004)

La fibra di elastina, se sottoposta a trazione, dimostra grande estensibilità, reversibile anche per elevate deformazioni e un comportamento elastico con bassa rigidezza fino a deformazioni di circa 200%. In una successiva, ristretta regione, la rigidezza aumenta rapidamente fino al collasso (Figura 2.8).

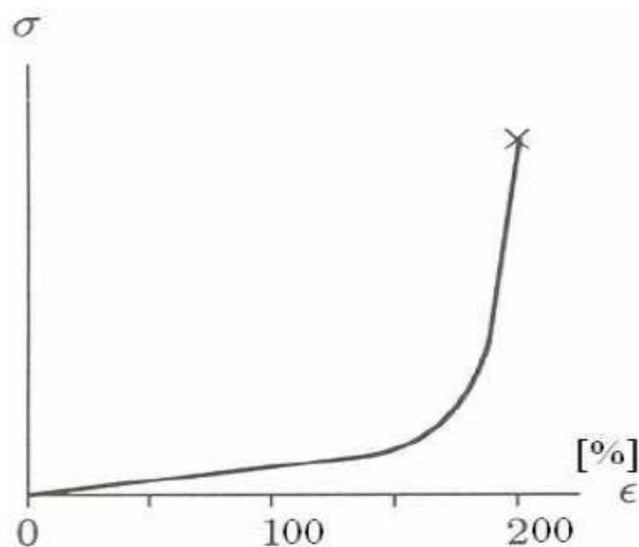


Figura 2.8: diagramma tenso-deformativo dell'elastina (F. Auricchio - Appunti di biomeccanica, 2012)

Le fibre di elastina possiedono dunque un comportamento elastico caratterizzato da un basso modulo elastico, a differenza delle fibre di collagene, il cui modulo elastico è sensibilmente più elevato (Tabella 2.2).

	Modulo di elasticità [MPa]	Sforzo a rottura [MPa]	Allungamento a rottura [%]	Limite elastico [%]
Elastina	0.6	1	100	60

Tabella 2.2: proprietà biomeccaniche dell'elastina (Biomateriali naturali – Ugo Andreaus, 2012)

In condizioni di carico ciclico, la deformazione acquisita durante la fase di carico, viene recuperata completamente durante la fase di scarico e l'energia dissipata per viscosità è molto modesta (Figura 2.9).

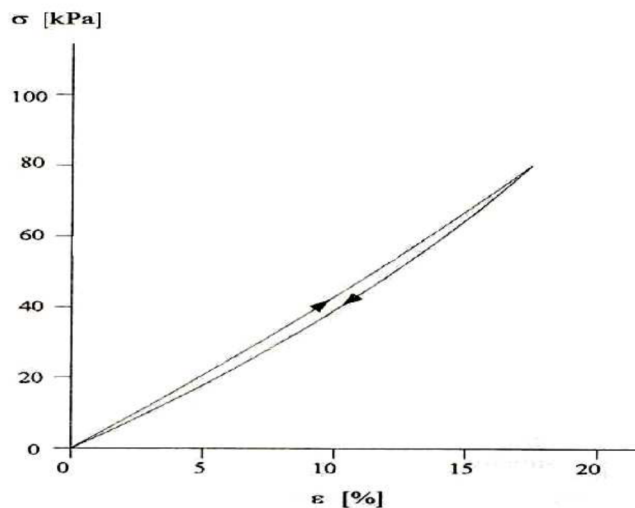


Figura 2.9: comportamento dell'elastina in seguito a sollecitazione ciclica (Fung, 1981)

Questo comportamento dell'elastina è fondamentale in tutti quei tessuti ai quali è richiesta un'ampia deformazione con ripristino delle dimensioni originali dopo la rimozione del carico, o comunque per quei tessuti sottoposti a sollecitazioni cicliche.

2.4.2 La sostanza di fondo

La sostanza di fondo è un gel viscoso consistente in una soluzione acquosa di etero saccaridi, quali glicosamminoglicani (GAGs), proteoglicani (PGs) e altre glicoproteine. La sostanza di fondo costituisce quindi una fase gelatinosa che impregna il reticolo fibroso. In essa sono presenti diversi ioni tra i quali i cationi Na^+ e gli anioni Cl^- .

I *glicosamminoglicani* (GAGs) sono una famiglia di polimeri lineari costituiti dalla ripetizione di monomeri formati da due unità di natura glucidica. I più importanti sono l'acido ialuronico, la condroitina e il dermatansolfato, che conferiscono maggior viscosità alla matrice extracellulare, rendono più elastici e resistenti i tessuti e fungono da sostanza cementante tra le fibre di collagene e elastina.

Nei tessuti, i GAGs sono legati a proteine extracellulari per formare i proteoglicani, enormi aggregati di natura covalente e non, nei quali i polisaccaridi spesso rappresentano oltre il 95% del complesso (Figura 2.10).

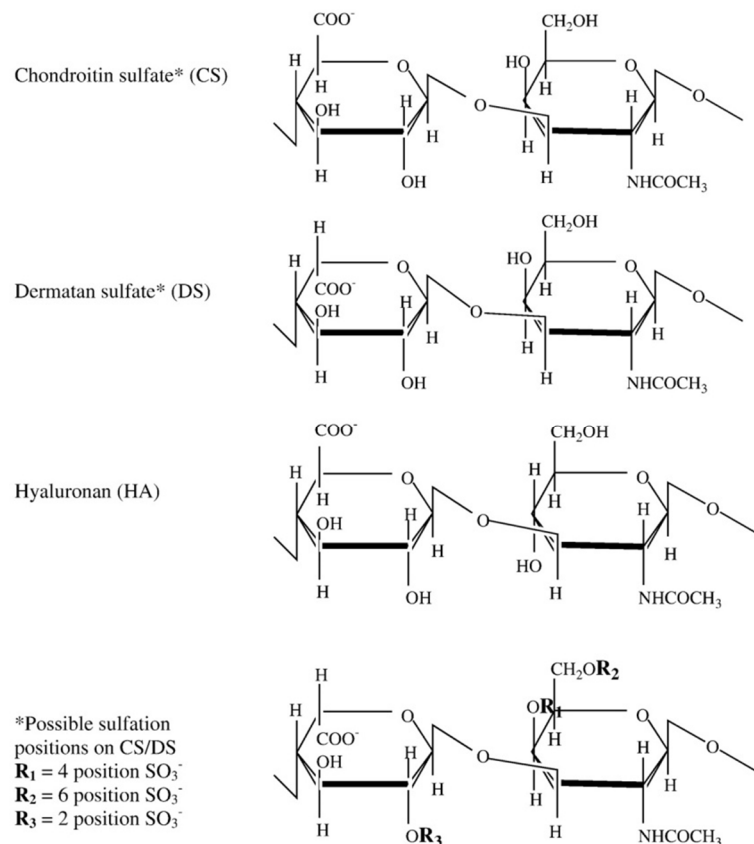


Figura 2.10: struttura dei glicosamminoglicani (Oxford journals, 2012)

E' stato dimostrato che i GAGs hanno un ruolo determinante nella trasmissione delle sollecitazioni tra fibrille adiacenti (Redaelli et al., 2003). La rigidezza di un singolo GAG è 2.7×10^{-17} N/nm per deformazioni inferiori all'800% e 3.1×10^{-11} N/nm per deformazioni superiori. La non linearità della rigidezza è riconducibile allo srotolamento della molecola nella prima fase e allo stiramento della catena nelle fasi di allungamento progressivo (Figura 2.11).

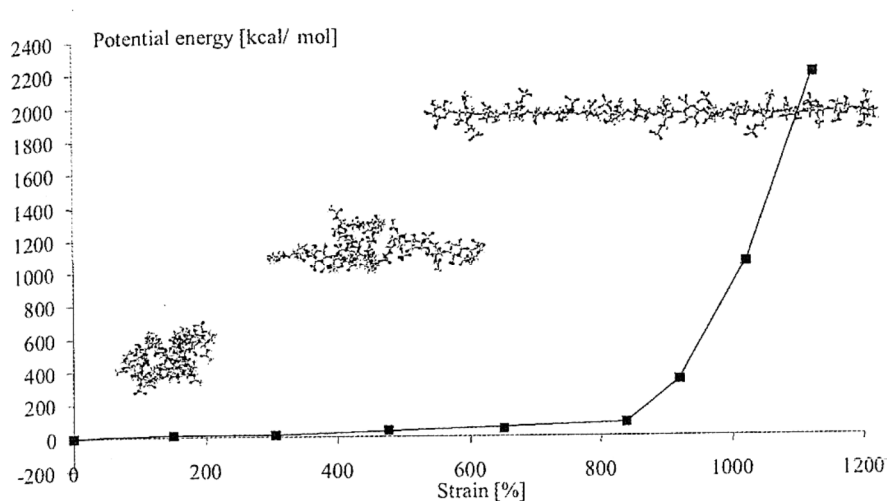


Figura 2.11: conformazione della catena di GAGs nelle differenti fasi di allungamento (Redaelli et al., 2003)

I *proteoglicani* sono composti da catene molto lunghe di ialuronato cui, ad intervalli regolari di circa 40 nm, sono legate numerose unità proteiche (Figura 2.12). Ogni proteina, a sua volta, lega covalentemente piccole molecole di GAGs.

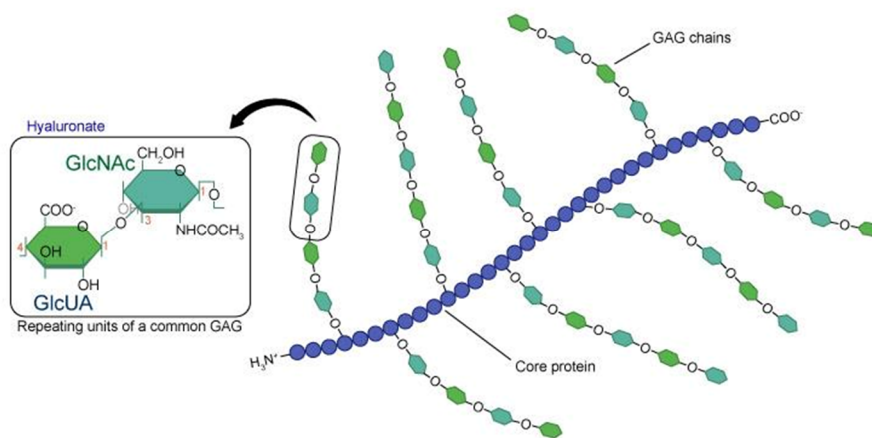


Figura 2.12: struttura dei proteoglicani (Penn State WikiSpaces, 2012)

I proteoglicani hanno proprietà fisiche diverse da quelle dei GAGs: con la loro architettura complessa, conferiscono ai tessuti una certa viscoelasticità, nonché un'importante funzione di sostegno.

La struttura a “spugna porosa” e l'alta concentrazione di cariche negative determinate dai gruppi solfato e carbossilico, sono di fondamentale importanza nel mantenimento del contenuto salino e nella regolazione del contenuto idrico della matrice connettivale. Infatti una singola molecola di proteoglicano può legare una quantità d'acqua pari a 1000 volte il proprio volume.

Inoltre l'architettura dei proteoglicani è in grado di antagonizzare le forze di compressione dal momento che la resistenza alle forze pressorie è direttamente proporzionale alle interazioni intramolecolari tra le cariche negative dei GAGs, che tendono a respingersi se sottoposti a compressione.

2.5 Proprietà meccaniche dell'uretra

La capacità di caratterizzare correttamente proprietà meccaniche fondamentali di un tessuto è un metodo molto potente per comprenderne la funzionalità e il comportamento.

Al fine di definire i parametri costitutivi, necessari per lo sviluppo del modello costitutivo dell'uretra, il passaggio successivo all'analisi istologica del tessuto riguarda la valutazione delle prove sperimentali presenti in letteratura.

2.5.1 Prova a trazione

Lalla et al. (2007) ha studiato le proprietà biomeccaniche del tessuto uretrale di 10 conigli maschi di Nuova Zelanda, di età media di 9 settimane e peso medio di 1867 g: il tessuto analizzato è stato prelevato da metà di tre quarti dell'uretra anteriore.

Mediante il taglio ad angolo retto lungo l'asse longitudinale dell'uretra, sono stati ottenuti sei campioni a forma di anello di 1 mm di altezza, immediatamente congelati e conservati a -80 °C fino alla successiva analisi. Al momento della valutazione

biomeccanica, i campioni sono stati scongelati, puliti dal circostante tessuto connettivo lasso e testati nel giro di pochi minuti dallo scongelamento.

I provini, montati sul sistema Alwetron TCT5 (Figura 2.13), una volta posizionati due fili a forma di L di diametro di 0.55 mm nel lume, sono stati sottoposti a deformazione costante di 10 mm al minuto, fino a rottura.

Durante la prova, sono state registrate da un computer on-line le variazioni di carico e delle dimensioni del campione.

La scelta di effettuare questo tipo di prova meccanica è riconducibile alla tipologia di sollecitazioni a cui l'uretra è sottoposta durante la minzione: le pressioni esercitate dall'urina sulla parete dell'uretra infatti sono in prevalenza normali alla parete stessa.

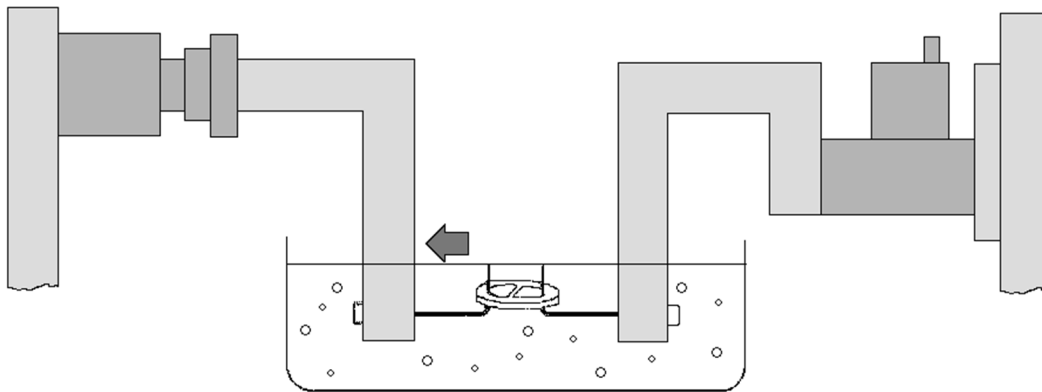


Figura 2.13: rappresentazione schematica del sistema Alwetron TCT5. Il gancio di sinistra, su cui è montato il relativo filo a forma di L, si muove a velocità costante nella direzione indicata dalla freccia, fino a rottura del campione; il gancio di destra, collegato alla cella di carico, rimane fermo (Knudsen et al., 1994)

Dalle coppie forza-spostamento registrate, è possibile determinare il carico massimo applicato ($N_{\max} = 0.3 \pm 0.07$ N) e i diametri del lume iniziale ($d_0 = 7.5 \pm 0.2$ mm) e finale ($d_{\max} = 10.9 \pm 0.2$ mm), corrispondenti rispettivamente alle distanze iniziale e finale tra i due ganci (Knudsen et al., 1994; Danielsen and Andreassen, 1988). Noto che la deformazione è pari a $\varepsilon = (d - d_0)/d_0$, è possibile calcolare la curva che lega la forza alla deformazione, riportata in Figura 2.14: la risposta è di tipo non lineare, con una prima regione iniziale a bassa capacità resistente, seguita da un progressivo aumento del modulo elastico, in dipendenza dalla conformazione e dalla distribuzione delle fibre di collagene.

La massima pendenza nella curva riportata in Figura 2.14, è pari a $(dN/d\varepsilon)_{\max}=2.3 \pm 0.5$ N.

Segue quindi una zona di cedimento dei legami interfibrillari, fino al raggiungimento del punto di rottura.

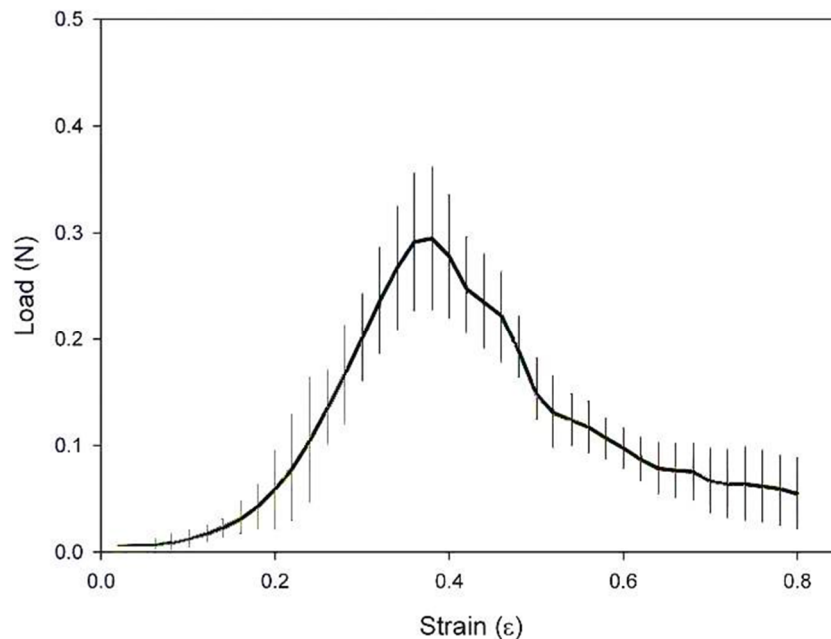


Figura 2.14: risposta forza-deformazione dell'uretra a trazione (Lalla et al., 2007)

La successiva analisi al microscopio ha permesso di valutare il punto in cui si è verificata la rottura: il 14.7% nella regione dorsale (porzione adiacente ai corpi cavernosi), il 28.6% nella regione dorsoventrale, il 42.9% nella zona latero-ventrale e il 14.3% in quella antero-ventrale.

2.5.2 Impedance planimetry

Tra le prove sperimentali riportate in letteratura, un'altra delle tecniche utilizzate per valutare le proprietà meccaniche dell'uretra è la mappatura dell'impedenza (*Impedance planimetry*), che permette di determinare la variazione della sezione dell'uretra, in funzione della la pressione esercitata sulle pareti.

Tale metodologia si basa sull'utilizzo di un catetere di 40 cm di lunghezza su cui sono collocati quattro elettrodi per la misurazione dell'impedenza (Figura 2.15).

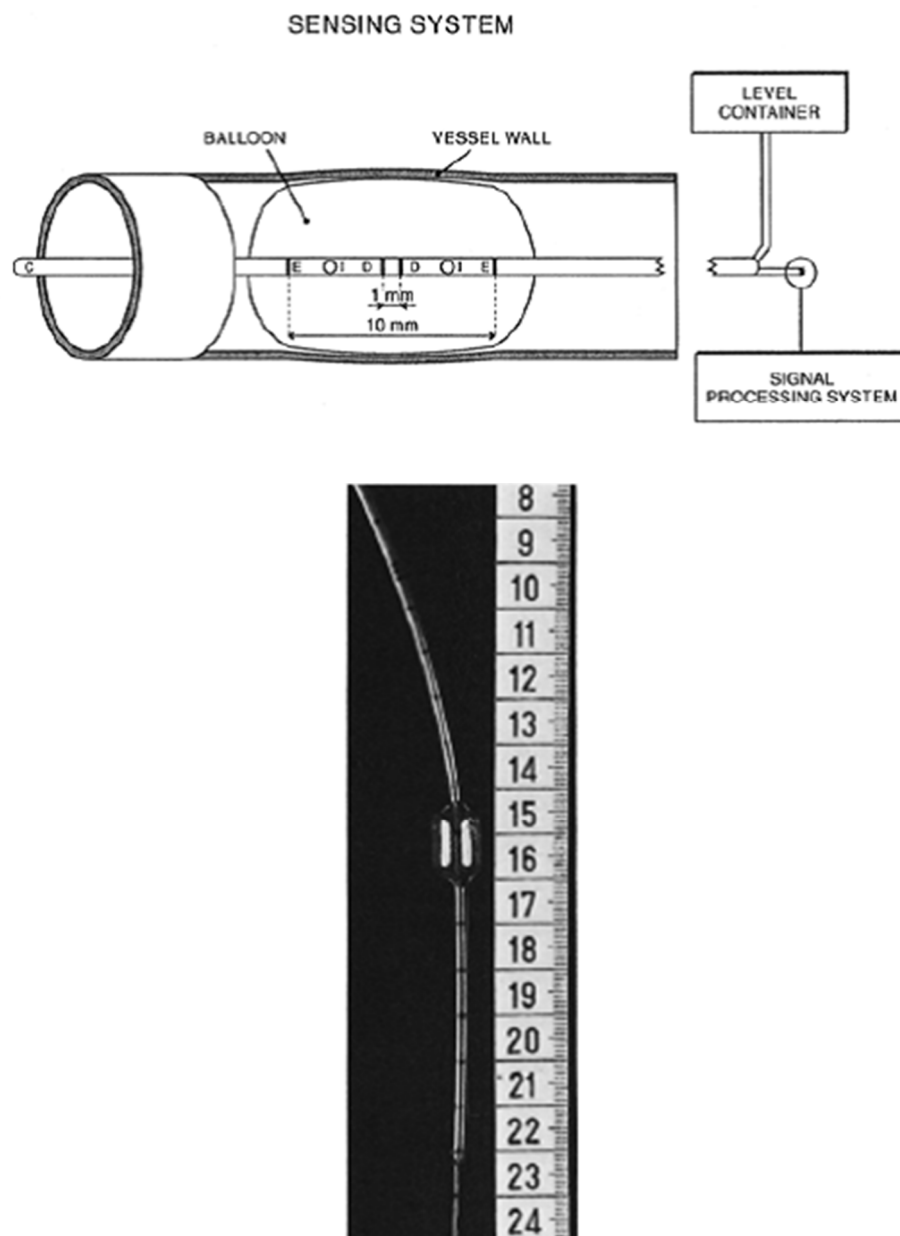


Figura 2.15: (sopra) rappresentazione della sonda all'interno del tessuto in esame (Frøbert et al., 1996). (Sotto) sonda (Colstrup et al., 1983)

I due elettrodi esterni, posti a 10 mm dagli elettrodi di rilevamento interni, sono collegati ad un generatore di corrente alternata di 100 μ A a 5 Hz. Gli elettrodi di misurazione, collocati tra gli elettrodi di stimolazione, a una distanza di 1-2 mm tra loro, sono collegati ad un sistema di misurazione di impedenza.

Tutti gli elettrodi sono posti all'interno di un palloncino espandibile in silicone (2.9 cm di lunghezza, 25 μ m di spessore) posto a circa 6 cm dalla regione distale della sonda

che, connesso mediante un canale di infusione ad un serbatoio, viene gonfiato con una soluzione salina a 37 °C.

La sonda è inoltre dotata di due trasduttori di pressione, che consentono la misurazione della pressione all'interno della vescica e nella porzione di uretra bulbare in fase di studio (Frøbert et al., 1996).

Le misure di pressione e di area della sezione (CSA, Cross-Sectional Area) vengono effettuate in corrispondenza del punto intermedio tra i due elettrodi di misurazione (Figura 2.16).

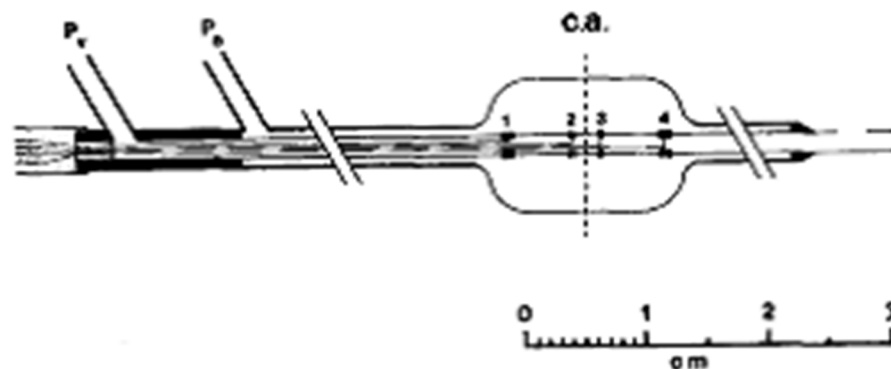


Figura 2.16: sezione schematica della sonda utilizzata per la mappatura dell'impedenza. La CSA è misurata in corrispondenza della linea tratteggiata. Gli elettrodi di cui è dotata la sonda, sono numerati da 1 a 4 (1 e 4: elettrodi di stimolazione; 2 e 3: elettrodi di misurazione); P_v: pressione all'interno della vescica; P_b: pressione del palloncino (Colstrup et al., 1983)

In particolare il calcolo dell'area della sezione si basa sulla misurazione del gradiente: brevemente, dalla conoscenza dell'intensità di corrente I indotta dai due elettrodi esterni all'interno di un cilindro uniforme e della differenza di potenziale V tra i due elettrodi interni, permette la determinazione della resistenza elettrica R , in accordo con la legge di Ohm ($V = I \cdot R$). R può essere espressa mediante la relazione $R = d \cdot c^{-1} \cdot CSA^{-1}$, dove d è la distanza tra i due elettrodi di misurazione e c è la conduttività della soluzione salina infusa. Di conseguenza la differenza di potenziale V è inversamente proporzionale alla CSA (Gregersen et al., 1991).

L'analisi sperimentale (Lalla et al., 2010) è stata condotta sui 10 conigli in precedenza descritti in tre differenti posizioni dell'uretra: a 1 cm dalla porzione distale dell'uretra spongiosa, a 1 cm più prossimalmente, e nell'uretra bulbare.

Con lo scopo di eliminare gli effetti legati alla viscoelasticità, il tessuto è stato sottoposto a precondizionamento mediante due cicli di carico - scarico.

Durante le misurazioni in ciascuna delle tre porzioni in esame, la pressione interna del palloncino è stata incrementata gradualmente da 0 a 5 kPa ogni minuto (tempo necessario per ottenere, per ciascun livello di pressione esercitato, valori pressoché stazionari dell'area). Sgonfiato il palloncino, il procedimento appena descritto è stato ripetuto nelle successive zone di interesse dopo circa 1 minuto.

La misura dell'area nelle sezioni considerate permette di determinarne il raggio del lume uretrale r , mediante la formula: $r = \sqrt{CSA/\pi}$ (l'area dell'uretra è assunta circolare).

La legge di Laplace fornisce il legame tra la tensione σ che si sviluppa nelle pareti di un condotto di raggio r e spessore d , e la pressione P alla quale il fluido stesso si trova:

$$\sigma = P \cdot r / d.$$

Nel caso in esame, si assume che lo spessore della parete uretrale sia piccolo e dunque trascurabile (di conseguenza l'unità di misura della tensione è espressa in kPa · mm) e che la pressione in esame P sia pari alla pressione transmurale, corrispondente alla pressione all'interno del palloncino.

E' dunque stato possibile determinare la deformazione circonferenziale mediante la formula $\varepsilon = (r - r_0) / r_0$, dove r è il raggio calcolato in precedenza a determinati valori di pressione e r_0 è il raggio calcolato in corrispondenza del più piccolo valore di tensione misurabile, mediante interpolazione lineare delle curve.

I risultati ottenuti sono riportati nelle Figure 2.17 e 2.18.

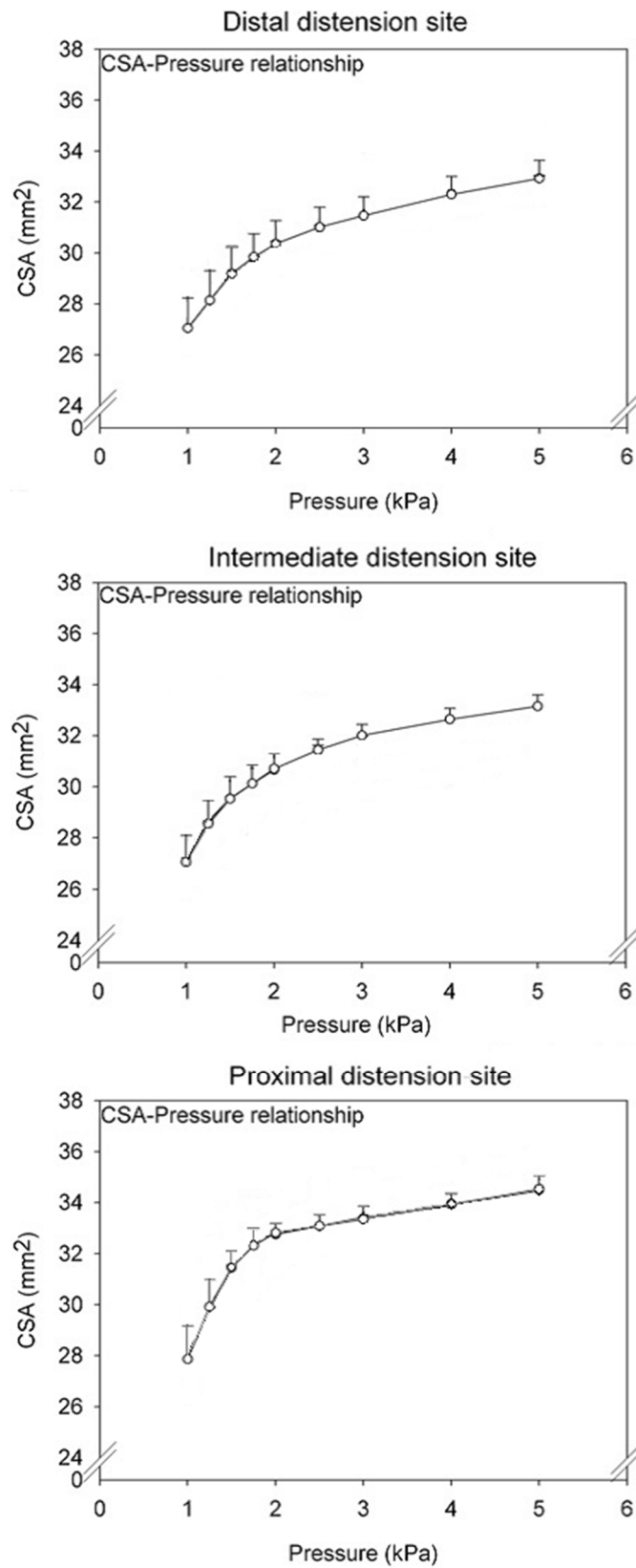


Figura 2.17: relazione pressione-CSA nelle tre porzioni di uretra analizzate (Lalla et al., 2010)

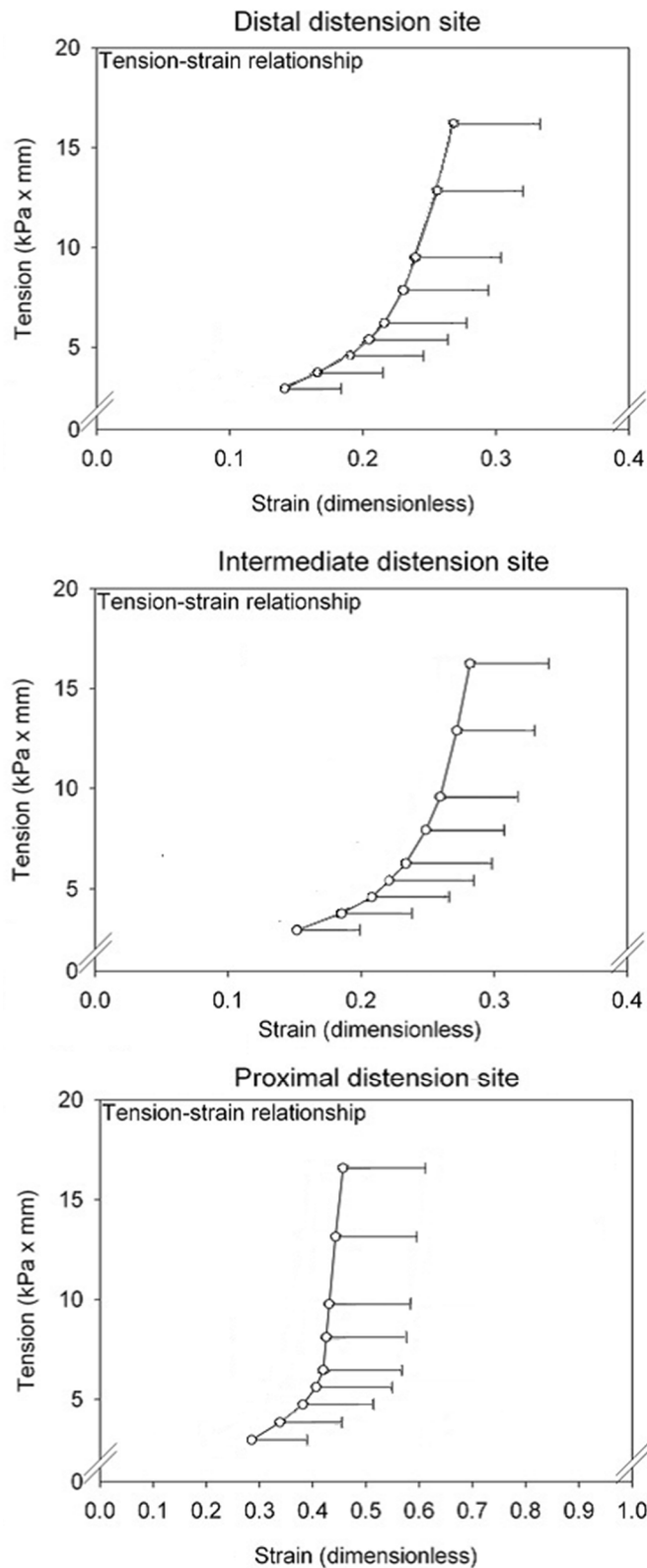


Figura 2.18: risposta tenso-deformativa delle tre porzioni di uretra analizzate (Lalla et al., 2010)

I risultati ottenuti confermano il comportamento non lineare sia nella relazione pressione-CSA che nella risposta tenso-deformativa. E' importante inoltre sottolineare l'elevata deformazione per valori pressori bassi, che facilita il passaggio di urina durante la minzione, mentre per carichi pressori più elevati il tessuto risulta meno deformabile, in modo tale da garantire un'adeguata protezione contro il danneggiamento legato alla sovradistensione.

Risultati qualitativamente simili a quelli sopra riportati, sono stati ottenuti da Andersen et al. (2003 [2]), che ha studiato, mediante la mappatura di impedenza, il tessuto uretrale in corrispondenza del passaggio tra l'uretra bulbare e quella peniena(tratto distale) e il tratto posto 1 cm sopra la giunzione peniena-bulbare (nella porzione bulbare, tratto prossimale) di 15 conigli bianchi danesi di età media di 34 settimane e peso medio pari a 4.17 kg.

Anche in questo caso, il tessuto uretrale è stato sottoposto a preconditionamento mediante due cicli di carico – scarico (0, 1, 2.5, 4, 5 kPa), con incremento della pressione ogni 1,5 minuti.

Successivamente i valori di CSA sono stati misurati in relazione ai valori di pressione noti (0, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 5 kPa). I risultati ottenuti sono riportati in Figura 2.19.

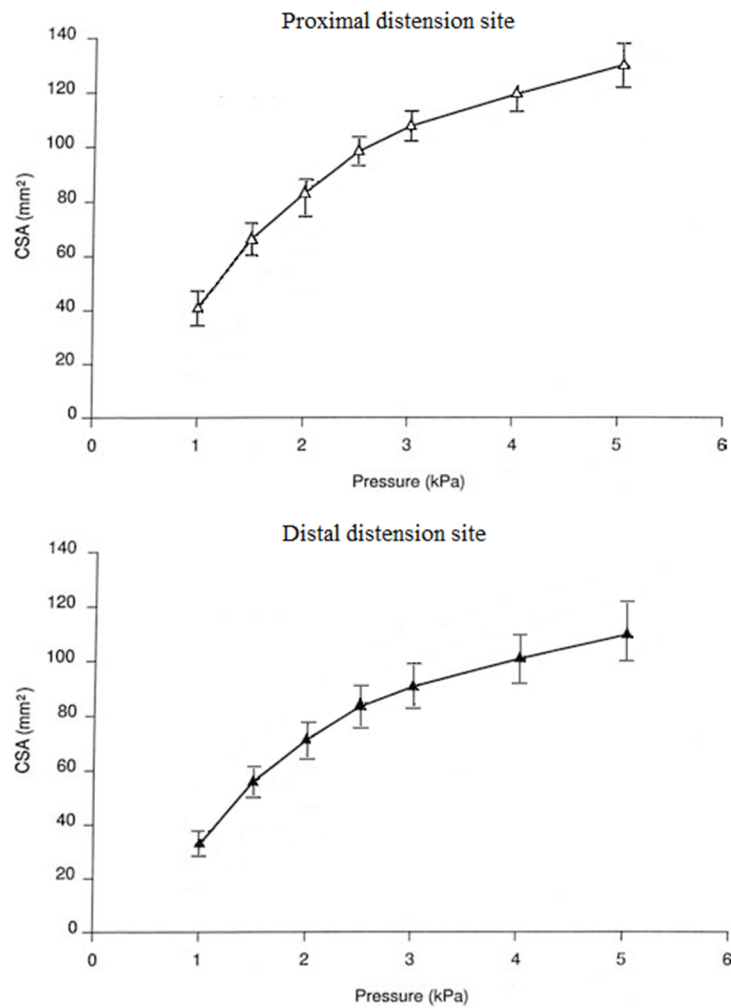


Figura 2.19: relazione intercorrente tra pressione e CSA nelle regioni di studio prossimale e distale (Andersen et al., 2003 [2])

Le stesse prove sono state condotte da Andersen et al. (2003 [1]) su altri 16 conigli, di circa 33 settimane e peso medio di 4.2 kg: il tessuto è stato sottoposto a due cicli di preconditionamento, durante i quali la pressione interna al palloncino è stata incrementata e decrementata ogni 1.5 minuti (0, 1, 2.5, 4, 5 kPa).

Nel terzo ciclo, i valori di CSA sono stati misurati in relazione alle diverse pressioni esercitate dal palloncino sulla parete (0, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 5 kPa) nella zona di passaggio tra uretra bulbare e uretra peniena e nel tratto posto 1 cm sopra tale giunzione. La relazione tenso-deformativa è stata ottenuta mediante l'utilizzo delle formula di Laplace, come descritto in precedenza. I risultati sono riportati in Figura 2.20.

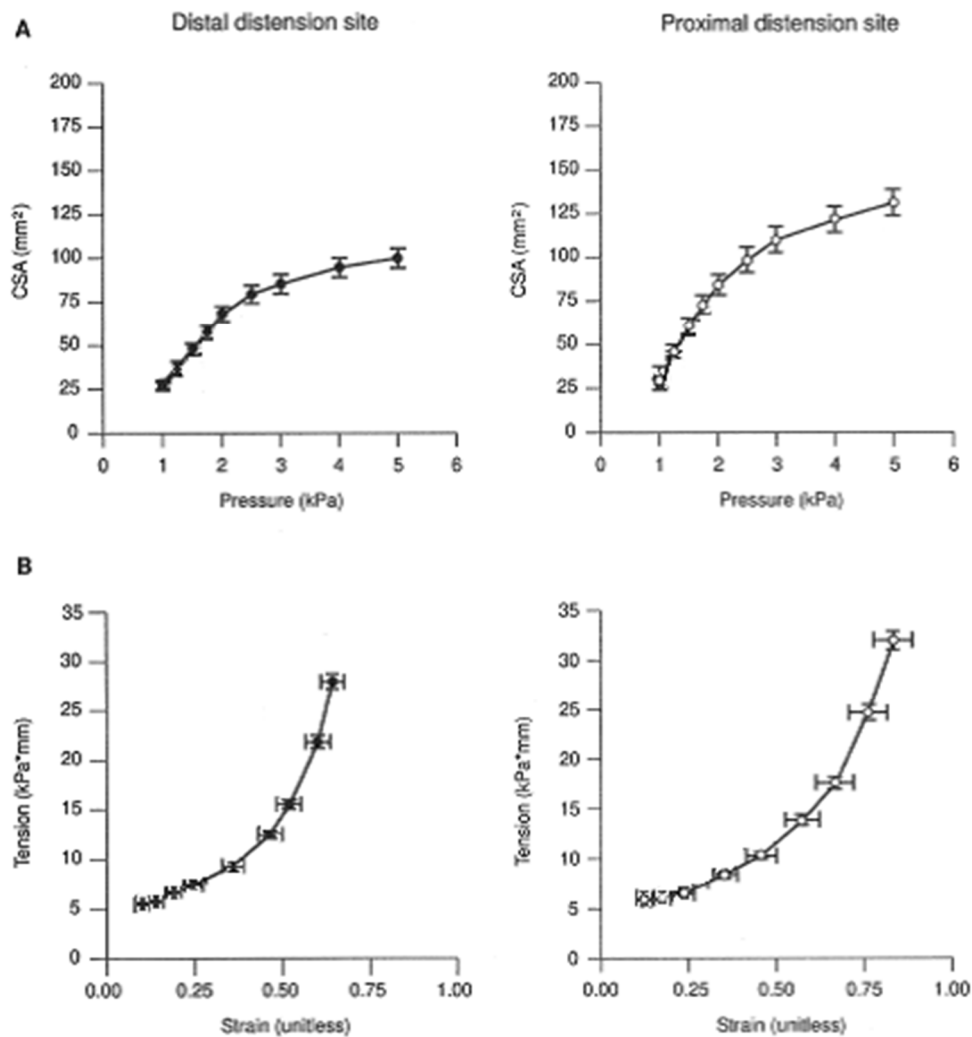


Figura 2.20 : relazioni pressione-CSA e tensione-deformazione ottenute dallo studio della giunzione uretrale bulbo-peniene (distal distension site) e dell'uretra bulbare (proximal distension site) (Andersen et al., 2003 [1])

Dai risultati appena presentati, è possibile notare come, all'aumentare della pressione, l'area luminale aumenti maggiormente nella zona bulbare rispetto al tratto bulbo-peniene. Ciò è sicuramente riconducibile al maggior contenuto di fibre di collagene nel tratto distale (Andersen, 2001), sebbene non sia ancora del tutto chiaro l'effettivo contributo delle fibre di collagene, disposte in prevalenza longitudinalmente, sul comportamento biomeccanico dell'uretra, essendo il carico pressorio durante la minzione esercitato prevalentemente in direzione normale alla parete.

La scelta di tener conto dei risultati sperimentali ottenuti su coniglio è giustificata sia dall'ampio set di prove riportate in letteratura, sia dalla somiglianza a livello istologico

della porzione uretrale anteriore di questo animale, (composta da un sottile strato epiteliale circondato da tessuto spongioso ricco di vasi sanguigni) con quella del tessuto umano. Inoltre le dimensioni dell'uretra anteriore di coniglio sono inoltre confrontabili con quelle di uretra umana maschile ad un anno di età (Faydaci et al., 2012).

CAPITOLO 3

DEFINIZIONE DEL MODELLO COSTITUTIVO PER LA DESCRIZIONE DEL COMPORTAMENTO DEL TESSUTO URETRALE

3.1 Introduzione

I modelli costitutivi sono un utile strumento che consente di studiare il comportamento meccanico dei materiali mediante particolari formulazioni matematiche; nell'ambito di studio, essi hanno lo scopo di descrivere la relazione tensione-deformazione che caratterizza la struttura in esame.

In questo capitolo verranno descritte la procedura per la definizione del modello costitutivo e la specifica formulazione costitutiva adottata.

La definizione del modello costitutivo viene completata con l'identificazione dei parametri costitutivi, ottenuta mediante il confronto tra i dati di modello ed i risultati delle prove sperimentali. I risultati ottenuti serviranno in seguito per sviluppare i modelli numerici.

3.2 Definizione del comportamento meccanico di un corpo

Al fine di studiare il comportamento meccanico di un corpo, la meccanica del continuo fornisce le relazioni fondamentali che governano la deformazione di un corpo soggetto a un assegnato sistema di forze: il suo comportamento è descritto in termini di posizione, velocità e, in alcuni casi, orientazione dei suoi punti materiali nello spazio, e come queste variabili cambiano sotto l'azione delle forze (Pigozzi, 2009).

In accordo con l'assunzione di continuità, tali quantità sono assegnate ad ogni punto della regione dello spazio occupata dal corpo e sono definite matematicamente attraverso l'uso di funzioni continue.

In particolare, lo studio si basa sulla caratterizzazione cinematica del corpo continuo (configurazione, deformazione, moto) e lega tali nozioni del corpo alla massa assegnata su di esso e alle forze a esso applicate.

Considerando un corpo con massa m distribuita con continuità nel volume V , per ogni configurazione attuale R_t è associato un campo di densità di massa ρ tale che la massa $m(P)$ di ogni regione $P \subset R$ è pari a:

$$m(P) = \int_{P_t} \rho dV \quad (3.1)$$

E' dunque possibile riassumere le equazioni di bilancio della meccanica classica in:

- *principio di conservazione della massa*, secondo cui la massa di una parte qualsiasi del corpo è costante lungo il moto. Definiti $\rho_0 = \rho(t=0)$ e lo jacobiano J , è possibile scrivere:

$$\rho J = \rho_0 \quad (3.2)$$

- *equazione di bilancio della quantità di moto*, per cui la derivata temporale della quantità di moto di una parte qualsiasi del corpo è uguale alla forza risultante agente su di essa:

$$\rho \dot{v} = \text{div } \mathbf{P} + \rho \mathbf{b} \quad (3.3)$$

essendo \mathbf{P} il primo tensore di tensione di Piola Kirchhoff.

Nel caso statico la (3.3) si traduce in:

$$\text{div } \mathbf{P} + \rho_0 \mathbf{b} = \mathbf{0} \quad (3.4)$$

- *bilancio del momento della quantità di moto*, che implica la simmetria del tensore \mathbf{P} :

$$\mathbf{P}\mathbf{F}^T = \mathbf{F}^T\mathbf{P} \quad (3.5)$$

Qui con \mathbf{F} si esprime il gradiente di deformazione, definito come:

$$\mathbf{F} = \frac{\partial \varphi(\mathbf{X})}{\partial \mathbf{X}} \quad (3.6)$$

e con $\mathbf{x}=\varphi(\mathbf{X})$ la posizione del punto materiale nella configurazione deformata.

Le equazioni di bilancio della meccanica del continuo tuttavia non sono sufficienti per descrivere il comportamento del corpo in esame e per rendere il problema completamente definito, in quanto non consentono una distinzione del materiale che lo costituisce, portando quindi ad un eccesso di gradi di libertà.

E' necessario dunque definire ulteriori ipotesi, dette *relazioni costitutive*, che stabiliscono il legame tra le variabili di stato e le azioni dinamiche.

Le assunzioni costitutive principalmente utilizzate sono relazioni in grado di stabilire i vincoli cinematici interni sulle possibili deformazioni che il corpo può subire (vincolo di rigidità, vincolo di incomprimibilità), la forma dello stato tensionale interno e il legame tra lo stato di sollecitazione e di deformazione del corpo.

Queste assunzioni vengono sviluppate per giustificare i requisiti matematici e fisici, la conformazione strutturale del materiale e i dati ottenuti dai test meccanici.

In particolare, l'analisi dei requisiti matematici e fisici fa riferimento ad alcuni principi di base: i *principi di determinismo, di azione locale e di equipresenza*, affermano che lo stato meccanico di un punto materiale è determinato dalla sua storia di deformazione; il *principio di dissipazione universale* stabilisce che le relazioni costitutive debbano essere tali per cui ogni processo, cui il materiale è sottoposto, soddisfi il secondo principio della termodinamica; il *principio di indifferenza del sistema* sottolinea l'indipendenza del comportamento del punto materiale dal sistema di riferimento, il che implica che i movimenti di un corpo rigido non modificano lo stato meccanico di un punto materiale.

L'analisi costitutiva dei tessuti biologici richiede una formulazione specifica del modello costitutivo da adottare, che, oltre ai requisiti appena esposti, deve essere definito tenendo in considerazione le proprietà di simmetria del materiale. Tali proprietà vengono determinate dall'analisi dei dati riguardanti la conformazione strutturale del materiale e dalle risposte a prove di tipo meccanico (Spencer, 1992).

Nello specifico, un materiale si definisce *isotropo* quando non presenta direzioni preferenziali di comportamento ed il suo legame costitutivo risulta indipendente dal sistema di riferimento in cui le componenti di sforzo e deformazione sono rappresentate. Nel caso di materiale *anisotropo*, le sue caratteristiche di simmetria dipendono dall'organizzazione microstrutturale tipica del materiale; molto spesso infatti l'organizzazione interna dei tessuti biologici è particolarmente complessa e tale da indurre un comportamento meccanico variabile secondo la direzione considerata.

Un materiale è detto *ortotropo* se il suo comportamento è simmetrico rispetto a tre assi (x , y , z) mutuamente ortogonali, noti come direzioni principali del materiale; nel caso in cui sia possibile identificare un asse di simmetria e un piano di isotropia ad esso ortogonale, il materiale è definito a simmetria *trasversalmente isotropa*.

L'analisi istologica è dunque un passo fondamentale per la valutazione della distribuzione locale delle fibre, che ne determinano le caratteristiche di simmetria; data la presenza di elementi fibrosi, come il collagene, immersi in una matrice di fondo isotropa, è possibile studiare i tessuti biologici come materiali compositi (Biomechanics of Soft Tissue - G. A. Holzapfel, 2012).

Per di più, nella scelta del modello costitutivo, non si può non tener conto del comportamento non lineare tipico dei tessuti biologici molli: molti tessuti connettivi lassi infatti presentano una rigidità non elevata e possono subire forti deformazioni a seguito dell'azione dei carichi fisiologici (Fung, 1981; Natali et al., 2005). Pertanto l'analisi del comportamento meccanico richiede l'utilizzo di formulazioni adatte a descrivere in modo appropriato le grandi deformazioni che possono caratterizzare il loro stato meccanico: l'utilizzo di un modello iperelastico può risultare uno strumento utile come approccio preliminare al problema.

Una volta definito il modello costitutivo più adatto a descrivere il comportamento del materiale in esame, è necessario valutare i parametri costitutivi che lo costituiscono. Tale procedura si basa sulla minimizzazione di una funzione costo (che stabilisce la discrepanza tra i dati di modello e i dati sperimentali) al fine di determinare il set ottimale dei parametri costitutivi.

Nel caso in cui il materiale in esame abbia comportamento meccanico fortemente non lineare, la sua funzione costo risulta multimodale; di conseguenza il processo di minimizzazione necessita di particolari algoritmi di tipo stocastico e deterministico.

Il modello costitutivo scelto deve essere in grado di descrivere lo stato tenso-deformativo generale del tessuto in esame; tuttavia le prove sperimentali non consentono di riprodurre tutti gli stati tensione-deformazione cui un tessuto biologico può essere sottoposto. Tale limite è inoltre associato alla difficoltà di reperibilità dei campioni, nonché all'unicità e alla significatività dei campioni stessi, per cui deve essere tenuta in debita considerazione l'enorme variabilità inter - ed intra - individuale dei campioni in esame.

A causa di questa serie di difficoltà e grazie all'avvento di elaboratori sempre più potenti, la tendenza del mondo scientifico è quella di limitare la pratica sperimentale, testando il materiale per un numero ragionevole di condizioni significative e riproducibili facilmente in via sperimentale, e di favorire la simulazione numerica attraverso la messa a punto di modelli costitutivi capaci di interpretare il comportamento meccanico dei tessuti considerati.

Le prove meccaniche più facilmente eseguibili sono quelle di trazione monoassiali; prove di compressione monoassiale o prove biassiali sono molto più complicate.

3.3 Definizione del modello costitutivo

Nel campo della meccanica del continuo, il secondo principio della termodinamica afferma che, durante un generico processo meccanico, il lavoro svolto dalle forze interne deve essere maggiore o uguale all'energia accumulata in forma reversibile nel materiale.

Sulla base di questo principio, è possibile la distinzione tra materiale conservativo (o iperelastico) e materiale con comportamento dissipativo: nel primo caso, l'uguaglianza tra il lavoro e l'energia accumulata implica che la dissipazione di energia è nulla e le deformazioni sono reversibili; in altre parole l'energia accumulata dal materiale nel corso del processo deformativo viene rilasciata quando la causa deformante viene rimossa (Truesdell, Noll, 1992). Nel caso di materiale dissipativo, invece, parte del

lavoro meccanico viene utilizzato in processi di natura irreversibile all'interno del materiale stesso (sviluppo di deformazioni plastiche, flusso di calore in presenza di gradienti termici, etc.).

Nei materiali dissipativi i processi viscosi causati dallo spostamento della componente liquida della matrice extracellulare e dal riarrangiamento delle fibre di collagene che compongono i tessuti, i fenomeni di plasticizzazione e di danno, provocano una perdita progressiva dell'energia immagazzinata dissipandola irreversibilmente.

Analiticamente, il secondo principio della termodinamica è espresso dalla disuguaglianza dissipativa di Clausius – Duhem (Holzapfel, 2000):

$$D_{int} = \frac{1}{2} \mathbf{S} : \dot{\mathbf{C}} - \dot{\psi} \geq 0 \quad (3.7)$$

dove \mathbf{S} è il secondo tensore di tensione di Piola-Kirchhoff, \mathbf{C} è il tensore destro di deformazione di Cauchy-Green, ψ è la funzione energia libera di Helmholtz e D_{int} il rateo di dissipazione interna.

L'energia libera di Helmholtz definisce la porzione di lavoro delle tensioni interne, immagazzinata reversibilmente nel punto materiale durante il generico percorso tensione-deformazione, e specifica lo stato meccanico attuale del punto materiale stesso. Essa dipende dallo stato di deformazione attuale e dai fenomeni dissipativi che si sviluppano durante la storia di deformazione:

$$\psi = \psi (\mathbf{C}, \boldsymbol{\omega}^i) \quad i=1\dots n \quad (3.8)$$

dove \mathbf{C} rappresenta lo stato deformativo istantaneamente caratterizzante il punto materiale e $\boldsymbol{\omega}^i$ sono le variabili interne associabili allo sviluppo di fenomeni dissipativi.

E' importante sottolineare che \mathbf{C} consente una misura diretta della deformazione effettiva subita dal corpo e non dipende dalla rotazione rigida del corpo.

Mediante il teorema della funzione composta, dalle formule 3.7 e 3.8 è possibile ricavare:

$$D_{int} = \left(\frac{1}{2} \mathbf{S} - \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}} \right) : \dot{\mathbf{C}} - \frac{\partial \psi}{\partial \boldsymbol{\omega}^i} \dot{\boldsymbol{\omega}}^i \geq 0 \quad (3.9)$$

Secondo il principio di dissipazione universale, la 3.9 deve essere soddisfatta per ogni processo a cui il materiale può essere sottoposto, cioè per valori arbitrari di \mathbf{C} , $\dot{\mathbf{C}}$, $\boldsymbol{\omega}^i$, $\dot{\boldsymbol{\omega}}^i$: ciò è verificato imponendo le seguenti espressioni per la tensione e la velocità di dissipazione interna:

$$\mathbf{S}(\mathbf{C}, \boldsymbol{\omega}^i) = 2 \frac{\partial \psi(\mathbf{C}, \boldsymbol{\omega}^i)}{\partial \mathbf{C}} \quad (3.10)$$

e

$$D_{int} = - \frac{\partial \psi}{\partial \boldsymbol{\omega}^i} : \dot{\boldsymbol{\omega}}^i \geq 0 \quad (3.11)$$

E' necessario definire una legge di evoluzione delle variabili interne lungo il generico processo tenso-deformativo, tale da soddisfare la 3.11.

3.4 Caratteristiche di simmetria del materiale

Nella formulazione della funzione energia di deformazione, è indispensabile tener conto delle caratteristiche di simmetria del materiale, messe in luce dalla simmetria delle proprietà meccaniche del punto materiale.

La simmetria del materiale è espressa matematicamente dal gruppo di simmetria $\zeta_{\mathbf{Q}}$, che impone specifiche restrizioni sulla forma dell'energia libera di Helmholtz (Ogden, 1984):

$$\zeta_{\mathbf{Q}} = \{ \mathbf{Q} \in Orth^+ \mid \psi[\mathbf{Q}^T \mathbf{C} \mathbf{Q}, \mathbf{L}_{\mathbf{Q}}(\boldsymbol{\omega}^i)] = \psi(\mathbf{C}, \boldsymbol{\omega}^i) \forall \mathbf{C} \in P_{sym} \forall \boldsymbol{\omega}^i \in S_{\boldsymbol{\omega}} \} \quad (3.12)$$

dove $\mathbf{L}_{\mathbf{Q}}(\boldsymbol{\omega}^i)$ è una trasformazione lineare delle variabili interne $\boldsymbol{\omega}^i$, in accordo con la trasformazione ortogonale \mathbf{Q} , $S_{\boldsymbol{\omega}}$ è il set di variabili interne ammissibili. Segue dunque che il gruppo di simmetria deve essere incluso nel gruppo di simmetria di ogni funzione in ogni formulazione costitutiva. Ciò significa che ogni membro di trasformazione ortogonale del gruppo di simmetria deve lasciare inalterata la funzione energia libera di

Helmholtz quando tale trasformazione è applicata al punto materiale prima di ogni processo di deformazione (Limbert, Taylor, 2002).

Nel caso specifico di *materiale isotropo*, il gruppo di simmetria è composto da tutte le trasformazioni ortogonali, in quanto le proprietà meccaniche non dipendono dalla specifica direzione di analisi:

$$\zeta_Q = Orth^+ \quad (3.13)$$

La funzione energia libera di Helmholtz si dice a comportamento isotropo e la sua dipendenza dallo stato di deformazione attuale può essere espressa dai tre invarianti principali del tensore destro di deformazione di Cauchy-Green:

$$\begin{aligned} I_1 &= tr(\mathbf{C}) \\ I_2 &= 1/2 [I_1^2 - tr(\mathbf{C}^2)] \\ I_3 &= J^2 = det(\mathbf{C}) \end{aligned} \quad (3.14)$$

dove $J = det(\mathbf{F})$ è lo jacobiano di deformazione.

In un *materiale anisotropo*, le proprietà meccaniche variano in funzione della direzione considerata. Il tipico comportamento anisotropo di molti tessuti biologici è associabile alla distribuzione delle fibre lungo una direzione preferenziale. In tal caso si può assumere che gli elementi fibrosi immersi nella matrice di fondo isotropa, siano localmente allineati lungo una sola direzione principale.

La distribuzione delle fibre nella configurazione indeformata, è solitamente descritta da un campo vettoriale \mathbf{a}_0 , tangente localmente alle componenti fibrose. Il vettore locale \mathbf{a}_0 definisce la direzione preferenziale del punto materiale, mentre nel piano normale ad \mathbf{a}_0 (il piano isotropo) le proprietà meccaniche sono le stesse lungo tutte le direzioni.

Il gruppo di simmetria è composto dalle trasformazioni ortogonali attorno all'asse \mathbf{a}_0 e il materiale ha localmente un comportamento trasversalmente isotropo:

$$\zeta_Q = \{ \mathbf{Q} \in Orth^+ \mid \mathbf{Q}\mathbf{a}_0 = \mathbf{a}_0 \} \quad (3.15)$$

La dipendenza della funzione energia libera di Helmholtz dallo stato di deformazione corrente, può essere specificato, oltre che da I_1 , I_2 e I_3 , anche dagli invarianti di struttura I_4 e I_5 :

$$\begin{aligned} I_4 &= \mathbf{a}_0 \cdot \mathbf{C} \mathbf{a}_0 = \lambda^2 \\ I_5 &= \mathbf{a}_0 \cdot \mathbf{C}^2 \mathbf{a}_0 \end{aligned} \quad (3.16)$$

I_4 ha un evidente significato geometrico, essendo uguale al quadrato della dilatazione lungo la direzione preferenziale λ . Il quinto invariante, di più difficile interpretazione geometrica, specifica l'influenza delle condizioni di taglio sul comportamento delle fibre.

3.5 Definizione del modello iperelastico

Come già introdotto in precedenza, un materiale si definisce iperelastico quando le dissipazioni interne di energia sono pari a zero per ogni processo tenso-deformativo. Ciò significa che il lavoro compiuto dallo stato di sforzo durante il processo deformativo è indipendente dal percorso, bensì dipende esclusivamente dalla configurazione iniziale al tempo t_0 e da quella finale al tempo t (Belytschko et al., 2001). Pertanto si può affermare che la densità di energia libera di Helmholtz coincide con il potenziale dello stato deformativo:

$$\psi(\mathbf{C}) = W(\mathbf{C}) \quad (3.17)$$

E' quindi possibile calcolare la relazione tra tensione e deformazione come:

$$\mathbf{S}(\mathbf{C}) = 2 \frac{\partial W(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{C}} \quad (3.18)$$

3.5.1 Modello iperelastico isotropo

La funzione densità d'energia di deformazione di un materiale isotropo può essere espressa mediante i tre invarianti principali del tensore destro di deformazione di Cauchy-Green (Gurtin, 1981):

$$W(\mathbf{C}) = (I_1, I_2, I_3) \quad (3.19)$$

La relazione tenso – deformativa, a partire dalla 3.18, può essere dunque riformulata applicando il teorema della derivazione della funzione composta:

$$\mathbf{S} = 2 \frac{\partial W}{\partial \mathbf{C}} = 2 \sum_{i=1}^3 \frac{\partial W}{\partial I_i} \frac{\partial I_i}{\partial \mathbf{C}} \quad (3.20)$$

dove le derivate degli invarianti principali sono pari a:

$$\begin{aligned} \frac{\partial I_1}{\partial \mathbf{C}} &= \mathbf{1} \\ \frac{\partial I_2}{\partial \mathbf{C}} &= I_1 \mathbf{1} - \mathbf{C} \\ \frac{\partial I_3}{\partial \mathbf{C}} &= I_3 \mathbf{C}^{-1} \end{aligned} \quad (3.21)$$

dove $\mathbf{1}$ è il tensore unità di rango 2.

Per studiare il comportamento meccanico dei tessuti biologici molli, spesso è utile distinguere, nella formulazione della funzione densità di energia libera di Helmholtz, una componente volumetrica e una isovolumetrica, in ragione delle caratteristiche istologiche del materiale in esame. I tessuti biologici molli infatti contengono un'alta percentuale liquida, composta prevalentemente da acqua. Parte di questa acqua è chimicamente legata alla matrice extracellulare, che ne impedisce il movimento attraverso il tessuto, mentre la frazione libera di muoversi si può considerare vincolata dallo scheletro solido, quando il tessuto è deformato con alte velocità di carico. Ne consegue che bassi valori di permeabilità sono un ostacolo al movimento del fluido. In tali condizioni il tessuto può comportarsi come un materiale quasi incompressibile.

La funzione densità d'energia di deformazione può essere quindi definita nella seguente forma:

$$W(\tilde{I}_1, \tilde{I}_2, I_3) = W_{mv}(I_3) + W_{mi}(\tilde{I}_1, \tilde{I}_2) \quad (3.22)$$

dove W_{mv} è legato alla componente volumetrica della deformazione e W_{mi} a quella isovolumetrica. \tilde{I}_1 e \tilde{I}_2 sono i primi due invarianti principali della componente isovolumetrica $\tilde{\mathbf{C}}$ del tensore destro di Cauchy – Green, definito come:

$$\tilde{\mathbf{C}} = I_3^{-1/3} \mathbf{C} \quad (3.23)$$

3.5.2 Modello iperelastico trasversalmente isotropo

Considerando ora un materiale trasversalmente isotropo, si faccia riferimento alla tipica risposta meccanica a tensione non lineare della componente fibrosa dei tessuti biologici (Figura 2.6): se le fibre non sono sottoposte ad alcuna sollecitazione esterna, esse mantengono una configurazione ondulata, nella quale non risultano tensionate né le fibre, né i legami tra di esse. Con l'applicazione di una sollecitazione esterna lungo la direzione principale delle fibre, queste iniziano a distendersi e si assiste ad un progressivo tensionamento dei legami inter e intra-fibrillari fino al raggiungimento della configurazione non-increspata, in cui le strutture in gioco sono completamente tensionate.

Da tali considerazioni, la necessità di tener conto del contributo delle fibre nella formulazione della funzione densità di energia di deformazione, farà sì che W dipenderà quindi da tutti e cinque gli invarianti (Spencer, 1992):

$$W(I_1, I_2, I_3, I_4, I_5) = W_m(I_1, I_2, I_3) + W_f(I_4, I_5) + W_{mf}(I_1, I_2, I_3, I_4, I_5) \quad (3.24)$$

dove W_m è legata al contributo della matrice di fondo isotropa, W_f a quello delle fibre, mentre W_{mf} rappresenta la relazione di interazione tra fibre e matrice.

Di fatto, nello studio dei tessuti biologici, W_{mf} può essere trascurato, in ragione dei legami deboli, o del tutto assenti, tra fibre e matrice (Natali et al., 2003).

Si giunge quindi alla formulazione semplificata della 3.24, che distingue il contributo delle fibre, il termine volumetrico e quello isovolumetrico della matrice:

$$W(\tilde{I}_1, \tilde{I}_2, I_3, I_4, I_5) = W_{mv}(I_3) + W_{mi}(\tilde{I}_1, \tilde{I}_2) + W_f(I_4, I_5) \quad (3.25)$$

E' dunque possibile calcolare lo stato tensionale come segue:

$$\mathbf{S} = 2 \frac{\partial W}{\partial \mathbf{C}} = 2 \sum_{i=1}^5 \frac{\partial W}{\partial I_i} \frac{\partial I_i}{\partial \mathbf{C}} \quad (3.26)$$

noto che:

$$\frac{\partial I_4}{\partial \mathbf{C}} = \mathbf{a}_0 \otimes \mathbf{a}_0 \quad (3.27)$$

$$\frac{\partial I_5}{\partial \mathbf{C}} = \mathbf{a}_0 \otimes \mathbf{C} \mathbf{a}_0 + \mathbf{C} \mathbf{a}_0 \otimes \mathbf{a}_0$$

3.6 Formulazione del modello costitutivo iperelastico

Nel modello iperelastico isotropo la funzione densità di energia di deformazione, la componente volumetrica W_{mv} e la componente isovolumetrica W_{mi} , possono essere definite nel seguente modo (Loret, Simoes, 2004):

$$W_{mv}(I_3) = \frac{k_v}{2+r(r+1)} \left[\left(I_3^{\frac{1}{2}} - 1 \right)^2 + I_3^{-\frac{r}{2}} r I_3^{1/2} - (r+1) \right] \quad (3.28)$$

$$W_{mi}(\tilde{I}_1) = \frac{c_1}{\alpha_1} \{ \exp[\alpha_1 (\tilde{I}_1 - 3)] - 1 \} \quad (3.29)$$

Nella 3.28, k_v e r fanno riferimento al comportamento volumetrico del tessuto e sono correlate al modulo volumetrico tangente k^T , valutabile nella configurazione indeformata, secondo la relazione:

$$k^T = \frac{k_v}{2+r(r+1)} \left[2 + r(r+1)I_3^{-(r+2)/2} \right] \quad (3.30)$$

La scelta di definire la componente isovolumetrica mediante una formulazione di tipo esponenziale è dettata dalla risposta non lineare della matrice di fondo che si evince dai risultati sperimentali (Fung, 1981).

Si noti inoltre che nella 3.29 non compare \tilde{I}_2 : questa approssimazione è legata ai dati sperimentali a disposizione, unicamente di tipo monoassiale. Una corretta valutazione dei contributi forniti da \tilde{I}_1 e da \tilde{I}_2 , richiederebbe infatti un ampio set di parametri sperimentali derivanti da prove sia di tipo monoassiale che di tipo biassiale e di taglio.

Il parametro C_1 definisce la rigidità tagliante del tessuto, secondo la formula:

$$G = 2C_1 \quad (3.31)$$

mentre α_1 è il coefficiente che regola la non linearità della risposta del materiale, in riferimento ai dati sperimentali.

Se si considera invece un materiale trasversalmente isotropo, la presenza delle fibre comporta la definizione di un ulteriore termine, in accordo con la 3.25 (Redaelli et al., 2003; Natali et al., 2003):

$$W_f(I_4) = \frac{C_1}{(\alpha_4)^2} \{ \exp[\alpha_4 (I_4 - 1)] - \alpha_4 (I_4 - 1) - 1 \} \quad (3.32)$$

Anche in questo termine, la risposta meccanica non lineare legata alle fibre, induce alla scelta di una formulazione di tipo esponenziale, in cui C_4 è la costante che definisce la rigidità iniziale delle fibre, essendo $E_f = 4C_4$, mentre α_4 dipende dalla configurazione iniziale delle fibre stesse (Natali et al., 2005).

La scelta di non considerare la dipendenza dal quinto invariante è dettata dallo scarso contributo delle fibre sulla rigidità tagliante; la 3.32 tiene infine conto che le fibre offrono scarsa resistenza a compressione a causa del fenomeno dell'instabilità.

E' quindi ora possibile, a partire dalla 3.20 o dalla 3.26, calcolare il secondo tensore di tensione di Piola-Kirchhoff:

$$\mathbf{S} = \mathbf{S}_{mv} + \mathbf{S}_{mi} + \mathbf{S}_f \quad (3.33)$$

dove i vari termini che compaiono nella 3.33 sono definiti come segue:

$$\mathbf{S}_{mv} = \frac{k_v}{2+r(r+1)} \left[2I_3^{\frac{1}{2}} \left(I_3^{\frac{1}{2}} - 1 \right) - r I_3^{-\frac{r}{2}} + r I_3^{1/2} \right] \mathbf{C}^{-1} \quad (3.34)$$

$$\mathbf{S}_{mi} = C_1 \exp[\alpha_1 (\tilde{I}_1 - 3)] [2I_3^{-1/3} \mathbf{1} - 2/3 \tilde{I}_1 \mathbf{C}^{-1}] \quad (3.35)$$

$$\mathbf{S}_f = 2 \frac{C_4}{\alpha_4} \{ \exp[\alpha_4 (I_4 - 1)] - 1 \} \mathbf{a}_0 \otimes \mathbf{a}_0 \quad (3.36)$$

Nel caso particolare di carico monoassiale, il gradiente di deformazione \mathbf{F} e il tensore destro di Cauchy- Green \mathbf{C} risultano pari a :

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \quad \mathbf{C} = \begin{bmatrix} \lambda_1^2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2^2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3^2 \end{bmatrix} \quad \mathbf{C}^{-1} = \begin{bmatrix} 1/\lambda_1^2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/\lambda_2^2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/\lambda_3^2 \end{bmatrix}$$

dove $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ sono le dilatazioni nelle direzioni principali.

Il modello analitico deve essere in grado di porre in relazione la tensione nominale lungo al direzione di carico e la relativa configurazione di deformazione. Noto dunque che, per un materiale iperelastico, la relazione tenso-deformativa è valutabile mediante la formula:

$$\mathbf{P} = 2\mathbf{F} \frac{\partial W}{\partial \mathbf{C}} \quad (3.43)$$

la quale mette in relazione il primo tensore di tensione di Piola –Kirchhoff \mathbf{P} con il gradiente di deformazione \mathbf{F} , risulterà che:

$$\mathbf{P} = \mathbf{P}_{mv} + \mathbf{P}_{mi} + \mathbf{P}_f \quad (3.43)$$

dove:

$$\mathbf{P}_{mv} = \frac{k_v}{2+r(r+1)} [2(J-1)J - rJ^{-r} + rJ] \mathbf{F}^T \quad (3.44)$$

$$\mathbf{P}_{mi} = C_1 \exp[\alpha_1(\tilde{I}_1 - 3)] \left\{ 2J^{-2/3} \mathbf{F} - \frac{2}{3} \tilde{I}_1 \mathbf{F}^{-T} \right\} \quad (3.45)$$

$$\mathbf{P}_f = 2 \frac{C_4}{\alpha_4} \{ \exp[\alpha_4(I_4 - 1)] - 1 \} \mathbf{F} (\mathbf{a}_0 \otimes \mathbf{a}_0) \quad (3.46)$$

3.7 Valutazione dei parametri costitutivi

Una volta definito opportunamente il modello, è necessario determinare i parametri costitutivi che meglio interpretano la relazione tenso-deformativa ottenuta dalle prove sperimentali.

Tale procedura si basa sul confronto diretto tra dati sperimentali e dati di modello: è infatti possibile identificare il valore numerico dei parametri costitutivi delle equazioni del modello attraverso un processo di ottimizzazione che mira a minimizzare la discrepanza tra tali dati e la previsione del modello stesso.

Analiticamente una tipica funzione costo è così definita:

$$\Omega(\boldsymbol{\alpha}) = \frac{1}{n} \sqrt{\sum_{i=1}^n \left[2 - \frac{P_i^{mod}(\boldsymbol{\alpha}, \lambda_i^{exp})}{P_i^{exp}} - \frac{P_i^{exp}}{P_i^{mod}(\boldsymbol{\alpha}, \lambda_i^{exp})} \right]^2} \quad (3.47)$$

dove $\boldsymbol{\alpha}$ è il set di parametri costitutivi, n il numero di dati, P_i^{mod} è l' i -esimo risultato in uscita dal modello, λ_i^{exp} è l' i -esimo dato sperimentale in ingresso e P_i^{exp} è l' i -esimo valore sperimentale in uscita, corrispondente ai parametri costitutivi $\boldsymbol{\alpha}$ e all'ingresso sperimentale λ_i^{exp} .

Il criterio utilizzato nella determinazione dei parametri costitutivi che governano le equazioni costitutive dei materiali biologici si basa sull'analisi inversa dei modelli costitutivi. Assunto che la storia tensione-deformazione sia fornita dalle prove sperimentali, ciò che si tenta di fare è stimare i valori dei parametri costitutivi in modo che forniscano la migliore aderenza al modello scelto (Lei, Szeri, 2006). Pertanto i parametri costitutivi sono valutati utilizzando i dati sperimentali, i risultati dei modelli matematici corrispondenti e le procedure di ottimizzazione. Le prove meccaniche devono essere condotte su campioni geometricamente semplici, in modo da essere descritte mediante formulazioni di tipo analitico, e devono essere adottate opportune condizioni al contorno al fine di generare un campo tensione-deformazione il più omogeneo possibile. Se i campioni fossero geometricamente complessi infatti, si dovrebbe ricorrere a formulazioni di tipo numerico le cui ottimizzazioni risultano computazionalmente più costose e con un maggior tempo di calcolo.

E' necessario inoltre sottolineare la necessità che le prove sperimentali riproducano differenti tipologie di sollecitazione, in modo da fornire tutte le informazioni necessarie alla caratterizzazione di un generico comportamento tenso-deformativo e per garantire la definizione in modo univoco dei parametri costitutivi.

Considerando inoltre il comportamento fortemente non lineare dei tessuti biologici, e nello specifico del tessuto uretrale, la funzione costo sarà caratterizzata da un comportamento multimodale; ciò implica che la procedura di minimizzazione mediante il solo metodo deterministico riesce a definire un minimo locale, che non necessariamente corrisponde al minimo assoluto. E' quindi necessario l'utilizzo in aggiunta di algoritmi di tipo stocastico, che si basano su metodi di valutazione random della funzione costo.

Nella definizione dei parametri costitutivi necessari per la descrizione del comportamento del tessuto uretrale, vengono qui utilizzati i risultati ottenuti dalle prove sperimentali a trazione condotte da Lalla (2010), già esposti nel secondo capitolo.

Dalla risposta tenso-deformativa, è possibile infatti determinare le componenti del primo tensore di tensione di Piola-Kirchhoff:

$$\begin{cases} P_{11}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = F/A_0 \\ P_{22}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = 0 \\ P_{33}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = 0 \end{cases} \quad (3.48)$$

dove A_0 è l'area nella configurazione indeformata.

Noto che la dilatazione lungo la direzione di carico è pari a:

$$\lambda_1 = L/L_0 \quad (3.49)$$

dove L e L_0 corrispondono alla lunghezza del campione nelle configurazioni attuale e indeformata, è possibile determinare λ_2 e λ_3 mediante il metodo di Newton-Raphson.

3.8 Risultati analitici

In questo lavoro di tesi, si è scelto di utilizzare un modello iperelastico isotropo.

I parametri costitutivi, riportati in Tabella 3.1, sono stati ottenuti dal procedimento di minimizzazione della funzione costo, attraverso l'uso combinato dell'algoritmo simulated annealing e del Nelder Mead.

k_v [MPa]	r	C_1 [MPa]	α_1
3.2348	11.2857	0.0210	7.7500

Tabella 3.1: parametri costitutivi ottenuti mediante il processo di minimizzazione, utilizzando un algoritmo di tipo stocastico-deterministico

In figura 3.1 è riportato il fitting dei dati di modello rispetto ai dati sperimentali: ciò che si evince da questo grafico è che i risultati di modello ottenuti riescono ad interpretare in maniera soddisfacente i valori sperimentali.

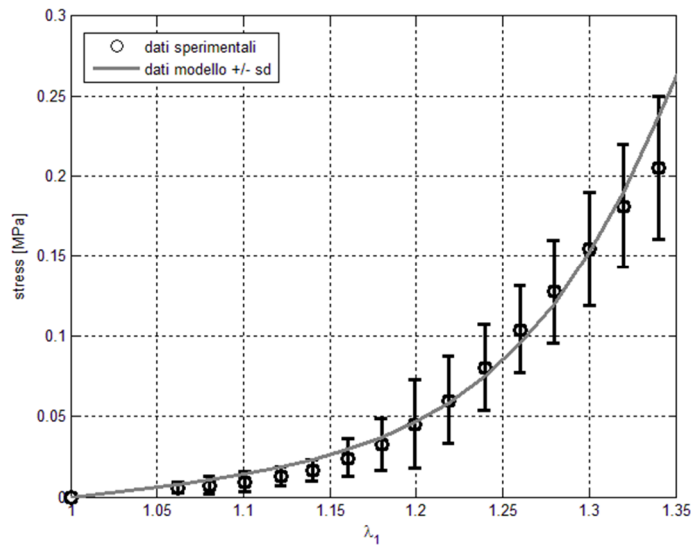


Figura 3.1: confronto tra dati sperimentali e dati di modello

Analizzando il grafico delle dilatazioni, riportato in Figura 3.2, si può notare come, applicato il carico lungo la direzione 1, la curva rappresenti correttamente la diminuzione della dilatazione lungo le direzioni 2 e 3 all'aumentare della dilatazione lungo la direzione principale.

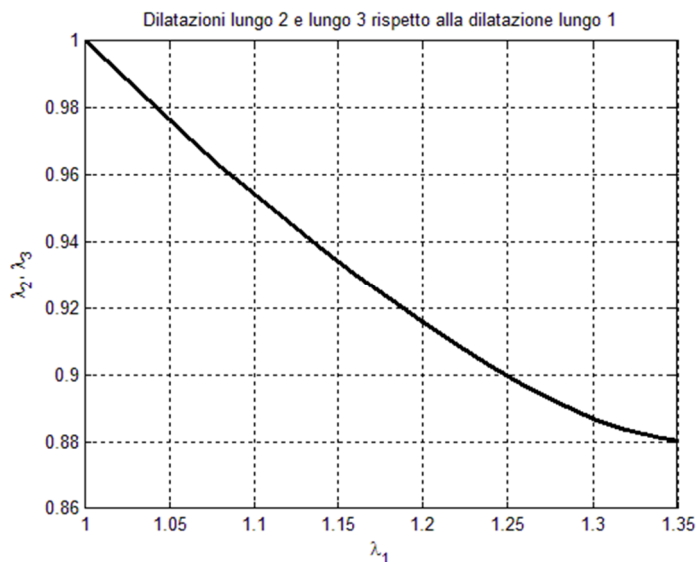


Figura 3.2: grafico delle dilatazioni lungo la direzione 2 (o lungo alla direzione 3) rispetto alla dilatazione lungo la direzione principale

Inoltre, coerentemente con i risultati appena esposti, l'andamento del modulo di Young riportato in figura 3.3 risulta crescente all'aumentare della dilatazione lungo la direzione principale.

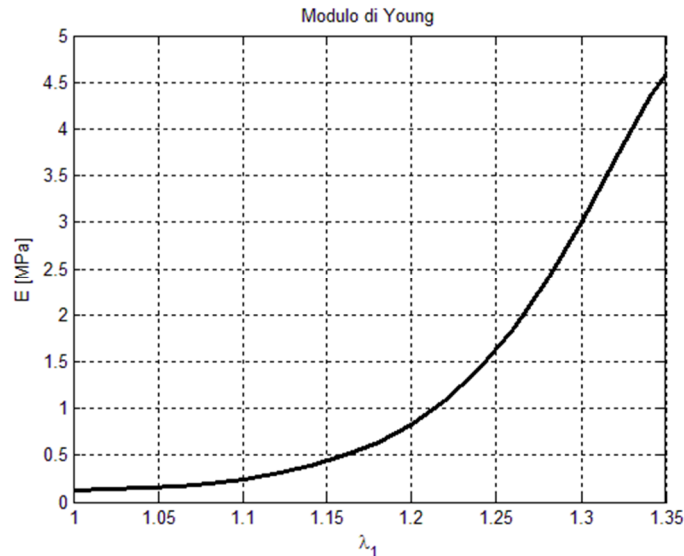


Figura 3.4: andamento del modulo di Young all'aumentare della dilatazione lungo la direzione principale

Come già accennato, le principali limitazioni dei risultati ottenuti dal modello analitico riguardano le assunzioni di stato di tensione monoassiale e campo tensione-deformazione uniforme: con lo scopo quindi di migliorare i risultati ottenuti dal modello analitico, nel capitolo 4 verrà descritta la procedura di definizione del modello solido e la successiva analisi numerica.

CAPITOLO 4

MODELLAZIONE NUMERICA

4.1 Introduzione

Le analisi numeriche sono strumento molto utile per migliorare la conoscenza della biomeccanica del tessuto uretrale.

In questo capitolo verrà descritta la procedura di definizione del modello numerico dell'uretra anteriore, ottenuto operando su un modello solido opportunamente creato una discretizzazione agli elementi finiti, al cui metodo viene fatto un breve accenno di seguito.

Seguirà quindi l'esposizione dei risultati ottenuti dalla simulazione numerica.

Il metodo degli elementi finiti (FEM) è una tecnica numerica atta a cercare soluzioni approssimate di problemi descritti da equazioni differenziali alle derivate parziali, riducendo queste ultime ad un sistema di equazioni algebriche.

Questo metodo si basa sulla discretizzazione del continuo, che ha infiniti gradi di libertà, mediante un insieme di elementi di dimensioni finite, tra loro interconnessi in punti predefiniti (*nodi*). Per ciascuno di questi elementi che compongono la griglia (*mesh*), e che assumono forma codificata (ad esempio triangoli e quadrilateri per domini 2D, tetraedri ed esaedri per domini 3D), si assume che la soluzione del problema sia espressa mediante la combinazione lineare di particolari funzioni, dette *funzioni di base*. E' necessario sottolineare che, essendo tali funzioni approssimate, i valori calcolati nei nodi non risultano necessariamente essere i valori esatti della funzione, bensì corrispondono ai valori che forniscono il minor errore su tutta la soluzione.

4.2 Definizione del modello solido

Il modello solido dell'uretra maschile è stato sviluppato a partire dalle immagini istologiche presenti in letteratura (Meria et al., 1999; Micol et al., 2012; Maia et al.,

2006; Grossklauss et al., 2001), da cui sono stati stimati il diametro medio interno ed esterno (Tabella 4.1).

diametro medio interno [mm]	diametro medio esterno [mm]	spessore [mm]
1.5740	2.8710	0.6485

Tabella 4.1: dimensioni medie stimate della parete uretrale nella porzione anteriore

Sulla base di questi dati, è stato possibile creare il modello solido dell'uretra di coniglio, che verrà utilizzato per simulare le prove di impedance planimetry (Lalla et al., 2010) (Capitolo 2). La struttura di partenza si presenta come un cilindro cavo (Figura 4.1) di lunghezza totale di 59 mm (Lalla et al., 2010), ulteriormente suddivisibile in tre porzioni:



Figura 4.1: cilindro solido cavo di partenza per la definizione del modello solido da utilizzare nell'analisi numerica. In grigio scuro viene evidenziato il tratto centrale che risulterà a contatto con il palloncino

- il primo *tratto distale* di lunghezza 15 mm, idealmente corrispondente al meato uretrale esterno, risulta libero dall'applicazione delle pressioni interne esercitate dal palloncino;
- il *tratto centrale*, di lunghezza 29 mm, rappresenta la porzione che nella prova sperimentale risulta a contatto con il palloncino;

- il *tratto prossimale*, anch'esso di lunghezza 15 mm. La sua sezione libera è idealmente posta in corrispondenza dello sfintere uretrale interno

Considerata la simmetria nella conformazione dell'uretra, per diminuire il costo computazionale nella successiva analisi numerica, si è scelto di considerarne una porzione, pari ad un quarto dello sviluppo del cilindro (Figura 4.2).



Figura 4.2: sezioni trasversale (a) e longitudinale (b) del modello solido su cui verrà operata la discretizzazione ad elementi finiti

4.3 Definizione del modello numerico

Il modello numerico del tessuto in esame è stato ottenuto a partire dal modello solido appena presentato, su cui è stata operata una discretizzazione ad elementi finiti di forma prismatica (Figura 4.3), con base triangolare di lato 0.06 mm e altezza pari a 0.1 mm, mediante l'utilizzo di un software specifico.

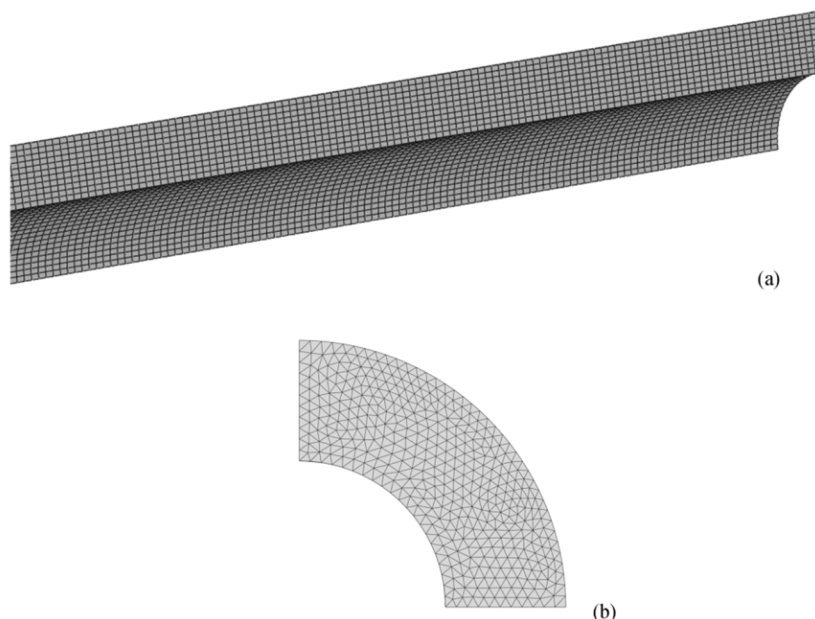


Figura 4.3: sezioni longitudinale (a) e trasversale (b) del modello numerico

Una volta ottenuto il modello numerico, il tessuto uretrale è stato considerato come un materiale iperelastico isotropo, cui sono stati associati i parametri costitutivi stimati nel Capitolo 3.

Per simulare correttamente le prove sperimentali di letteratura (Lalla et al., 2010), è stato quindi imposto su tutta la lunghezza del tratto centrale del modello (Figura 4.4), un incremento di pressione da 0 a 5 kPa, con step di 0.25 kPa.

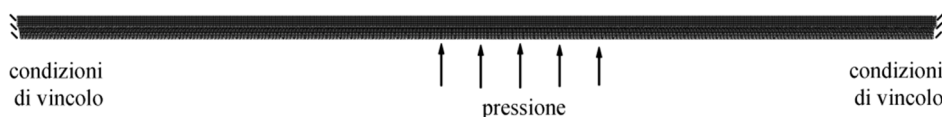


Figura 4.4: rappresentazione della distribuzione delle pressioni applicate sulla parete interna del tratto centrale del modello

Si è scelto, quindi, di vincolare le due sezioni trasversali libere, dei tratti distale e prossimale, impedendone lo spostamento lungo tutte le direzioni, mentre ai lati taglianti sono state impedito le traslazioni nella direzione normale al lato stesso (Figura 4.5).

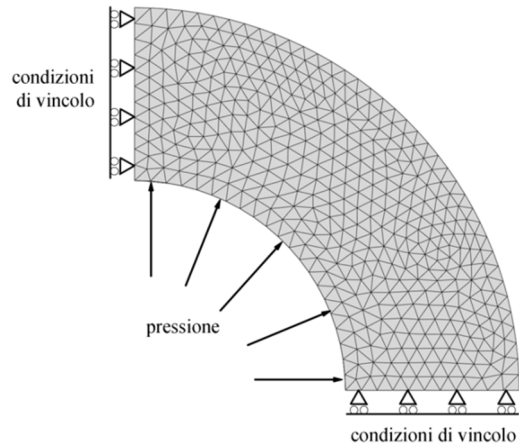


Figura 4.5: sezione trasversale del modello numerico e rappresentazione dei vincoli imposti

4.4 Risultati dell'analisi numerica

I risultati ottenuti dall'analisi numerica mostrano la capacità del modello sviluppato di interpretare correttamente il comportamento meccanico del tessuto uretrale nella porzione anteriore.

In Figura 4.6 è riportato il confronto tra i dati sperimentali (Lalla et al., 2010) e la curva ottenuta dall'analisi numerica: i risultati esprimono la risposta del tessuto uretrale in termini di dilatazione, a seguito dell'incremento pressorio.

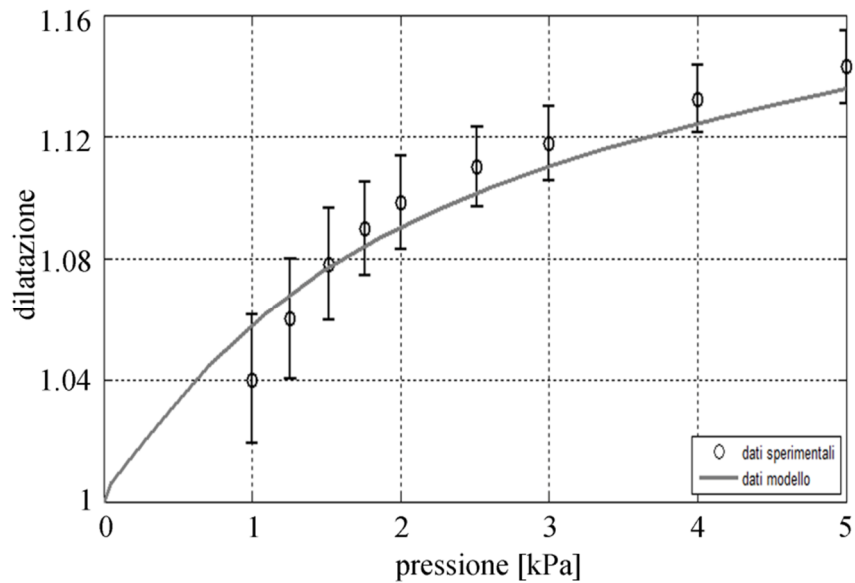


Figura 4.6: confronto tra dati sperimentali e dati di modello

Le due curve mostrano lo stesso andamento sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo, confermando la capacità del modello numerico di descrivere coerentemente il comportamento studiato.

In Figura 4.7 sono riportati i risultati relativi allo spostamento radiale, che evidenziano una diminuzione dello spostamento dal lume verso l'esterno.

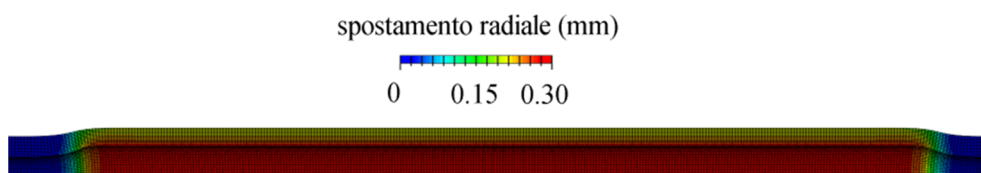


Figura 4.7: contours relativi allo spostamento in direzione radiale, nel tratto a contatto con il palloncino

Analogamente si può notare come le dilatazioni principali minime, riportate in Figura 4.8, siano maggiormente concentrate in prossimità del lume e tendano ad attenuarsi man mano che ci si sposta verso l'esterno.

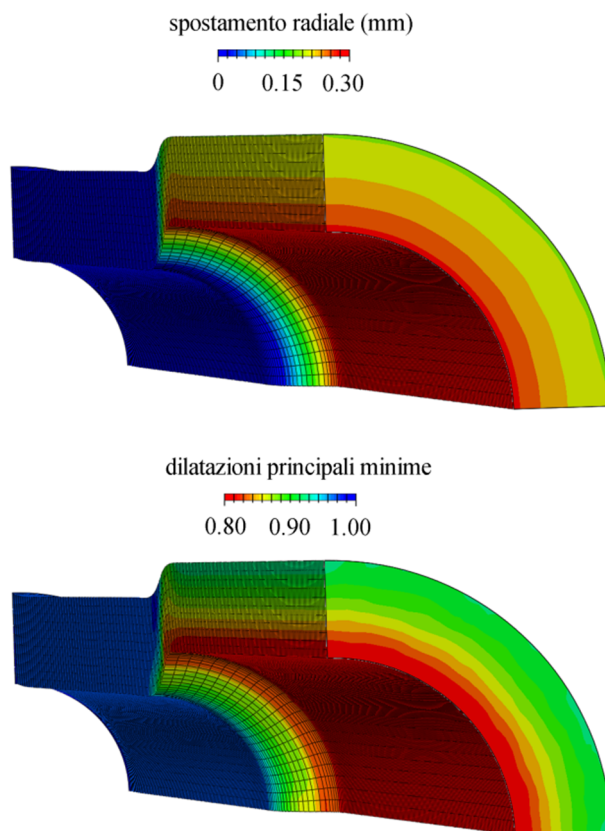


Figura 4.8: spostamento radiale e campo delle dilatazioni principali minime

In figura 4.9 sono riportati i contours relativi alle dilatazioni principali massime e alle tensioni principali massime, che mostrano dilatazioni e tensioni a trazione. Tali risultati evidenziano le regioni dell'uretra maggiormente sollecitate durante la prova. In particolare si osserva che dal lume verso l'esterno vi è una diminuzione dei valori di tensione misurati.

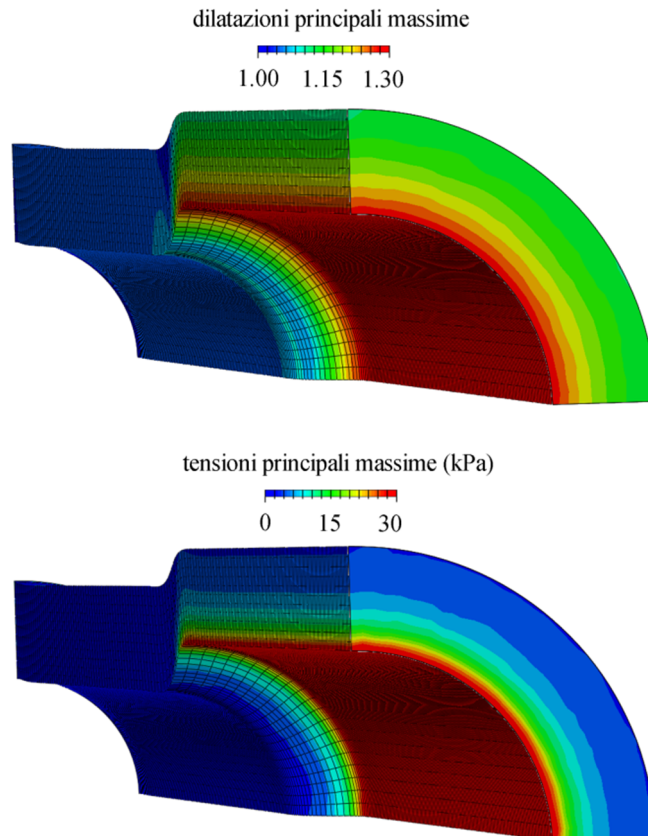


Figura 4.9: dilatazioni principali massime e tensioni principali massime

Dall'analisi dei risultati numerici è dunque emerso che il modello è in grado di descrivere correttamente i risultati sperimentali, sebbene i risultati ottenuti non siano privi dell'influenza di approssimazioni introdotte sia nella scelta della formulazione iperelastica isotropa, sia nella definizione del modello solido, per cui la parete del tratto uretrale di interesse è stato approssimata come un cilindro cavo con lume circolare, senza alcuna distinzione nei tessuti che la compongono.

Tuttavia il modello sviluppato, garantisce la possibilità di approfondire lo studio della biomeccanica del tessuto uretrale, di cui finora era stato valutato il comportamento nella sola porzione posteriore.

CAPITOLO 5

DIAGNOSI E TRATTAMENTO

DELL'INCONTINENZA URINARIA

5.1 Introduzione

L'accumulo di urina nella vescica e la sua espulsione avvengono tramite il meccanismo della continenza e della minzione, in cui vengono coinvolti la vescica e l'uretra sotto il controllo del sistema nervoso.

Nello specifico, dal punto di vista anatomico e fisiologico, la continenza urinaria può essere definita come il controllo del detrusore, la competenza del meccanismo sfinteriale e l'integrità anatomica del tratto urinario in modo da garantire la fuoriuscita dell'urina soltanto durante la minzione volontaria (Gray, 2007); ciò implica l'equilibrio tra resistenza uretrale e le forze intravesicali che meccanicamente determinano il riempimento e lo svuotamento. (Huang, Yang, 2003).

Un deficit nel meccanismo sfinteriale e/o la perdita di funzionalità del detrusore della vescica durante la fase di riempimento, comporta l'insorgenza dell'incontinenza urinaria

In questo capitolo, dopo una breve introduzione sul meccanismo di minzione, vengono approfondite le cause della comparsa dell'incontinenza urinaria e le soluzioni terapeutiche adottate in caso di patologia grave. In particolare, l'attenzione è focalizzata sul dispositivo AMS 800[®], di cui si descrivono il principio di funzionamento e i principali motivi di fallimento.

Segue quindi una breve panoramica sulle principali tecniche diagnostiche, volte a valutare le pressioni cui il detrusore della vescica e lo sfintere uretrale esterno sono sottoposti durante la fase di riempimento e di minzione.

Sono esposti infine i risultati ottenuti dall'analisi numerica effettuata sul tessuto uretrale in presenza di un dispositivo protesico, volto a simulare la funzionalità sfinterica.

5.2 La minzione

La minzione è l'atto fisiologico tramite cui l'urina raccolta nella vescica urinaria viene espulsa attraverso l'uretra.

L'urina continuamente prodotta dai reni, provoca la distensione dei calici renali, permettendo l'avvio della contrazione peristaltica che fa defluire l'urina dalle pelvi alla vescica.

Una volta nella vescica, lo stimolo scatenante la minzione è rappresentato dalla distensione della vescica stessa oltre certi limiti in seguito all'aumento del contenuto urinario. L'aumento del raggio della struttura cava determina un aumento della tensione che è responsabile della stimolazione dei recettori contenuti nel muscolo detrusore. I primi stimoli ad urinare compaiono quando il riempimento della vescica corrisponde a circa 150-250 ml (Levy et al., 2006); l'inibizione nervosa centrale può, in questi volumi, impedire lo svuotamento vescicale. In genere la minzione inizia quando il volume endovescicale si aggira intorno ai 400-600 ml, sebbene a questi livelli si possa avere ancora un'efficace azione inibitrice centrale (in stretta dipendenza dalla variabilità individuale); tuttavia per volumi superiori a 700-800 ml, il riflesso della minzione diventa incontenibile e lo svuotamento della vescica avviene automaticamente, senza possibilità di controllo volontario (Carroll, 2007).

5.3 L'incontinenza urinaria

L'incontinenza urinaria, definita come perdita involontaria di urina, è stata classificata dall'*International Continence Society* (ICS, 2012) in:

- ❑ *Incontinenza da urgenza*: perdite involontarie da alterazioni dell'attività detrusoriale;

- ❑ *Incontinenza da sforzo* (da stress): piccole perdite involontarie di urina da deficit dello sfintere uretrale che si verificano in seguito a sforzi muscolari (colpi di tosse, sollevamento pesi, corsa). I fattori che possono favorire l'incidenza dell'incontinenza da stress sono la gravidanza, l'obesità, la bronchite cronica;

- *Incontinenza mista*: combinazione di incontinenza da stress e incontinenza da urgenza.

L'incidenza dell'incontinenza urinaria varia in base alle regioni geografiche, all'età e al sesso della popolazione considerata. La ricerca effettuata da Malmsten et al. nel 1997 su 10458 uomini di età compresa tra i 45 e i 99 anni, ha fatto emergere che la prevalenza di incontinenza urinaria maschile sale linearmente dal 3.6% in uomini di 45 al 28.2% in uomini dai 90 anni in su, con un'età media di insorgenza della patologia pari a 63 anni (Tabella 5.1).

Età	Prevalenza	Età di insorgenza dell'IU
45	3.6	34.4±9.8
50	4.1	40.2±10.6
55	3.3	46.4±9.0
60	5.1	53.7±7.9
65	6.1	58.5±8.8
70	7.3	62.5±10.2
75	9.6	66.6±13.4
80	19.7	73.0±10.8
85	21.8	75.5±14.8
≥90	28.2	82.1±13.8
Totale	9.2	63.2±19.0

Tabella 5.1: percentuale di incontinenza urinaria ed età di insorgenza della patologia (media ± SD) in uomini di età compresa tra i 45 e i 99 anni (Malmsten et al., 1997)

Risultati significativi sono stati riportati da Thom (1998) e Shamliyan et al. (2009), confrontando i dati presenti in letteratura in base alle regioni di provenienza della popolazione valutando la prevalenza dell'incontinenza urinaria maschile, differenziandola nelle varie tipologie (Tabella 5.2).

In questi lavori sono state messe in evidenza le forti differenze geografiche ed etniche della frequenza: l'incidenza di incontinenza, ad esempio, risulta maggiore nella popolazione afroamericana (21%) rispetto all'uomo bianco (16%).

Età	Prevalenza totale dell'incontinenza urinaria	Incontinenza da urgenza	Incontinenza da sforzo	Incontinenza mista
19-44	4.81	3.09	0.74	0.70
45-64	11.20	7.75	3.78	1.53
65-79	21.13	11.70	2.67	6.13
≥ 80	32.17	18.18	4.59	9.40

Tabella 5.2: prevalenza delle varie tipologie di incontinenza urinaria (Shamliyan et al., 2009)

5.4 Fisiopatologia

Considerando le due componenti funzionali principali delle basse vie urinarie, rappresentate dal muscolo detrusore della vescica e dallo sfintere uretrale, sia in caso di incontinenza da sforzo che da urgenza, le perdite di urina sono collegabili ad un alterato equilibrio tra la pressione presente all'interno della vescica e quella che lo sfintere riesce ad esercitare sull'uretra, con meccanismi fisiopatologici differenti nelle due condizioni.

5.4.1 Incontinenza urinaria da urgenza

L'incontinenza urinaria da urgenza (IUU) viene definita come perdita di urina preceduta da uno stimolo impellente. La causa è riconducibile allo squilibrio tra la pressione intravescicale e quella uretrale, determinata dalla presenza di contrazioni involontarie del detrusore.

L'IUU può essere classificata in (Sghirlanzoni, 2009):

- ❑ *IUU neurogena*, nel caso in cui alla base della sindrome siano presenti patologie neurologiche (eventi cerebrovascolari, neuropatia diabetica, morbo di Parkinson, sclerosi multipla o lesioni spinali);
- ❑ *IUU idiopatica*; in cui non sia riconoscibile una precisa causa eziologica.

L'IUU può essere uno dei sintomi presenti nella sindrome della vescica iperattiva (OAB, overactive bladder) (Guglielmi et al., 2006).

5.4.2 Incontinenza urinaria da sforzo

L'incontinenza urinaria da sforzo (IUS) è costituita da una perdita di urina che si verifica in occasione di sforzi o esercizi fisici (Abrams et al., 2002). In questo caso lo squilibrio tra pressione intravesicale e quella uretrale è determinata da una condizione di ipoattività dello sfintere uretrale, causata dalla perdita di funzionalità della muscolatura uretrale o da un'alterazione del supporto anatomico dell'uretra.

Considerando l'elevata prevalenza e la fisiopatologia dell'iperplasia prostatica benigna nell'età adulta, è facile comprendere come l'incontinenza urinaria causata da un deficit sfinterico nell'uomo sia pressoché riconducibile a effetti collaterali (lesione di nervi o dei meccanismi sfinteriali uretrali) della prostatectomia radicale (RP) (secondo AHRQ - Agency for health care Research and Quality, 2012, la percentuale di IU si aggira tra il 5 e il 10%) o, più raramente, dell'adenomectomia prostatica o della resezione endoscopica della prostata (TURP) (attorno all'1-2%).

Mettlin et al. (1997), mediante l'analisi su più di 1300 pazienti sottoposti a RP, ha evidenziato un'incidenza di incontinenza urinaria completa nel 2% della popolazione considerata; la percentuale aumenta, fino al 47%, se si considerano i pazienti che manifestano almeno una perdita di urina giornaliera. Tuttavia la continenza urinaria tende a migliorare gradualmente durante i primi anni dopo l'intervento (Catalona, Basler, 1993) (Figura 5.1).

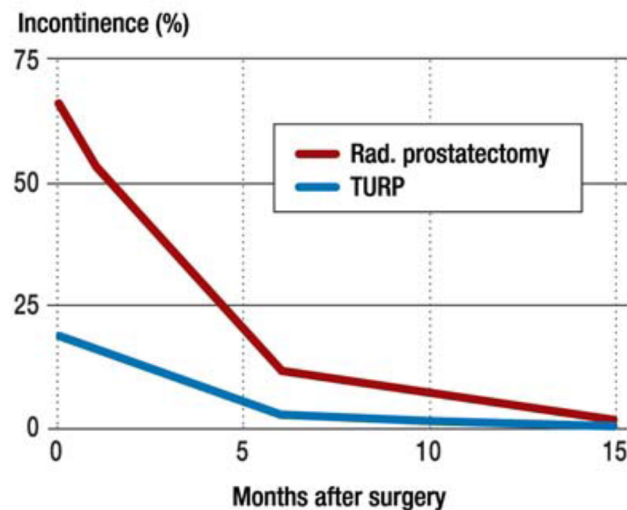


Figura 5.1: valutazione dell'incontinenza urinaria nei 15 mesi successivi l'intervento di prostatectomia radicale e resezione transuretrale della prostata, TURP (Börgermann et al., 2010)

Le cause sono da ricondurre principalmente ad una lesione più o meno grave dello sfintere uretrale esterno (Peyromaure et al., 2002); altri rischi sono correlati alla stenosi dell'anastomosi vescico-uretrale (Park et al., 2001) e alla resezione dei fasci neurovascolari (Hollabaugh et al., 1998).

5.5 Trattamento dell'incontinenza urinaria

Il trattamento chirurgico in caso di incontinenza urinaria grave si avvale di innumerevoli soluzioni terapeutiche, dalle iniezioni di collagene, silicone o Teflon nella regione dello sfintere uretrale esterno (che consentono di aumentare la resistenza della porzione membranosa, ispessendo le strutture che la costituiscono), all'utilizzo di sling (benderelle di tessuto sintetico, come il polipropilene, che agiscono sostenendo il piano perineale e lo sfintere urinario per tenerlo chiuso), o ancora all'impianto di palloncini uretrali (ProACT-ACT, posizionati su ambo i lati dell'uretra; il loro riempimento, regolato mediante un tubicino con una piccola porta di accesso posta sottocute, consente di esercitare una pressione sufficiente per mantenere chiusa l'uretra e per garantire la continenza).

Qui verrà focalizzata l'attenzione sull'AMS 800[®], sviluppato dalla società American Medical System (Hussain et al., 2005), dispositivo protesico con maggiori probabilità di successo sull'incontinenza attualmente: il primo sfintere artificiale è stato impiantato

nel 1973 da Scott, Bradley e Timm (Scott et al., 1973); da allora sono state apportate diverse modifiche per semplificarne l'utilizzo e aumentarne l'efficacia, riducendo i rischi di insuccesso e di complicanze postoperatorie.

L'AMS 800[®] (Figura 5.2) è composto da una cuffia circolare che avvolge l'uretra chiudendola (Figura 5.3 a), da un serbatoio che viene posizionato nell'addome, contenente una soluzione elettrolitica, utilizzata per riempire la cuffia, ed un dispositivo di attivazione (pompa) che apre lo sfintere, posto nello scroto (AMS 800[®] – manuale per la sala operatoria, 2012).

Quando il paziente desidera svuotare la vescica, può premere e rilasciare la pompa, impiantata nello scroto, per una serie di volte. Tale azione determina il passaggio del liquido dalla cuffia al pallone per la regolazione della pressione. La cuffia si apre e l'urina passa attraverso l'uretra (Figura 5.3 b). Quindi il pallone ripressurizza automaticamente la cuffia, grazie al ritorno automatico di liquido dal pallone per la regolazione della pressione alla cuffia (Figura 5.3 c).



Figura 5.2: componenti principali di AMS 800[®] (AMS 800 – manuale per la sala operatoria, 2012)

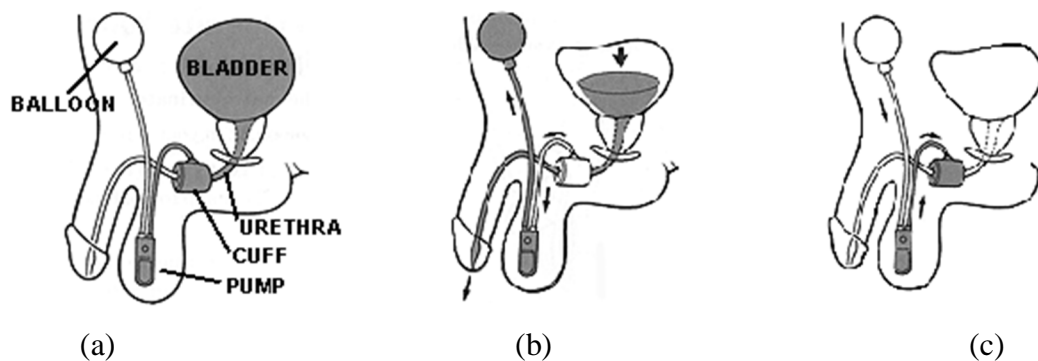


Figura 5.3: funzionamento dello sfintere urinario artificiale AMS 800[®]. (a) Configurazione a sfintere chiuso; (b) apertura dello sfintere; (c) chiusura dello sfintere (AMS 800 – manuale per la sala operatoria, 2012)

La cuffia è a base di silicone ed è disponibile in diverse misure, che variano da 3.5 cm a 11 cm di lunghezza; l'altezza standard è di 2 cm con un contenuto variabile dai 0.5 ml a 1.5 ml per i dispositivi bulbari, di 1.5–3 ml per i dispositivi che verranno posti a livello del collo della vescica. Spetta al chirurgo determinare le dimensioni corrette della cuffia da utilizzare sul paziente, misurando la circonferenza del tessuto circostante l'uretra nel corso dell'intervento. Il tubo della cuffia viene collegato al tubo della pompa di controllo per mezzo di un connettore.

Il pallone per la regolazione della pressione, impiantato nello spazio pre-vescicale, controlla la pressione esercitata dalla cuffia occlusiva. Anch'esso è fatto di elastomero di silicone ed è disponibile in varie pressioni di regolazione. Sono previsti 5 intervalli di pressione: 51–60 cm H₂O, 61–70 cm H₂O, 71–80 cm H₂O, 81–90 e 91–100 cm H₂O.

La pompa di controllo viene impiantata nel tessuto scrotale. Misura all'incirca 1.3 cm di larghezza e 3.5 cm di lunghezza. La parte superiore della pompa di controllo (il blocco valvola) contiene il resistore e le valvole, necessarie al trasferimento di liquido tra i componenti. La metà inferiore della pompa di controllo è un bulbo, che il paziente preme e rilascia per trasferire il liquido per svolgere la minzione.

L'AMS 800[®] è posto nel corso di un intervento chirurgico, di solito della durata di circa un'ora che può essere eseguito in anestesia generale o spinale.

Il posizionamento può avvenire mediante due incisioni, una a livello perineale per posizionare la cuffia attorno all'uretra e una seconda incisione a livello addominale per posizionare il serbatoio in addome e la pompa nello scroto; in alternativa si può eseguire un'unica incisione a livello scrotale, che permette sia il posizionamento della cuffia, sia l'impianto del pallone.

La cuffia viene impiantata in corrispondenza dell'uretra bulbare nei pazienti sottoposti a RP, in corrispondenza del collo vescicale in quelli sottoposti TURP (Figura 5.4).

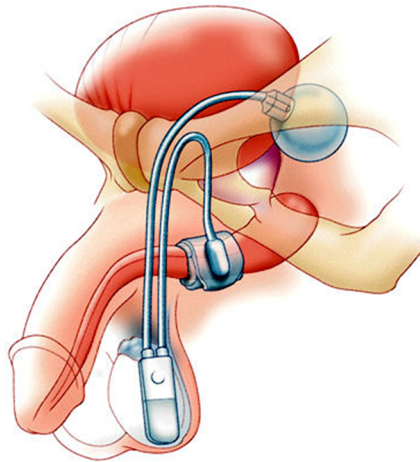


Figura 5.4: impianto dello sfintere artificiale AMS 800® (Clinica urologica “Luciano Giuliani”, 2012)

Questo dispositivo ha permesso un significativo miglioramento della continenza (Fleshner, Herschorn, 1996); tuttavia non è privo di complicazioni: in Tabella 5.3 sono riassunti i dati raccolti da Litwiller et al. (1996) presenti in letteratura, riguardanti le percentuali di soddisfazione nei pazienti con AMS 800 e la percentuale di insorgenza di complicazioni.

Riferimenti	Numero pazienti	% di revisione	% infezione	% erosione	% atrofia	% soddisfazione
Goldwasser et al.	109	21	1.8	2.8	8.3	83
Gundian et al.	117	32	2.5	7	18	83
Marks et al.	37	24	5.4	8	3	94
Fishman et al.	148	17	7	2	7.4	90
Light, Reynolds	126	27	7	0	19	95
Leo, Barrett	144	13	2	2	0	92
Montague	166	19.3	1.2	6.6	6.6	75
Gundian et al.	56	22	0	7.1	13.8	90
Perez, Webster	75	41	0	5.3	5.3	88
Scott	406	-	14.5	5.9	-	64
Litwiller et al.	65	18	6	3.1	9	90

Tabella 5.3: percentuale di successo e di revisione del dispositivo AMS 800® (Litwiller et al., 1996)

Le cause di fallimento del dispositivo sono attribuibili principalmente a problemi di natura meccanica, di infezione e di erosione dei tessuti (Tabella 5.4)

	Complicazioni	Pazienti con complicazione	% (su un totale di 458 soggetti)
Non meccaniche	Perdita della capacità di compressione della cuffia	39	8.5
	Erosione della cuffia	24	5.2
	Infezione	9	2.0
	Ematoma	7	1.5
	Erniazione o mal posizionamento del serbatoio	5	1.1
	Erosione del gruppo di controllo	3	0.7
	Mal posizionamento del gruppo di controllo	2	0.4
	Totale	89	19.4
Meccaniche	Malfunzionamento dei tubi di connessione	22	4.8
	Rottura della cuffia	11	2.4
	Malfunzionamento del gruppo di controllo	9	2.0
	Rottura dei tubi di connessione	8	1.7
	Rottura del serbatoio	4	0.9
	Dilatazione del serbatoio	1	0.2
	Totale	55	12.0

Tabella 5.4: principali cause di fallimento del dispositivo AMS 800® in uno studio condotto su 458 pazienti (Leibovich, Barrett, 1997)

Da questa tabella si può notare come l'erosione sia una delle cause più frequenti di revisione del dispositivo, a seguito della prolungata compressione operata dalla cuffia sul tessuto uretrale bulbare: si pensa che la pressione ottimale da applicare al bulbo sia pari o inferiore a 60-70 cm H₂O, mentre una pressione superiore sia la causa dell'erosione (Britto et al., 1993).

Il fallimento del dispositivo a causa di atrofia dell'uretra è stato largamente studiato da Garcia-Montes et al. (2007): la progressiva riduzione del diametro della parete uretrale, impedisce alla cuffia di aderire alla parete e quindi di applicare la pressione necessaria per garantire l'incontinenza (figura 5.5). Inoltre la perdita nell'integrità della tonaca mucosa è strettamente associabile alla diminuzione della capacità occlusiva della mucosa stessa.

I risultati ottenuti hanno permesso di determinare che una pressione esercitata dalla cuffia superiore a 40 cm H₂O può implicare l'insorgenza di atrofia.

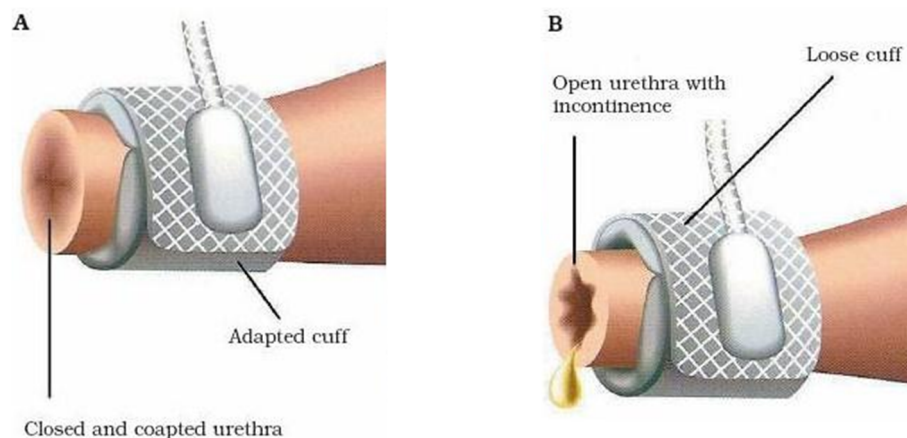


Figura 5.5: (A) in condizioni normali, la cuffia si adatta perfettamente alla parete dell'uretra; (B) l'insorgere di atrofia, impedisce alla cuffia di aderire perfettamente all'uretra (Garcia-Montes et al, 2007)

5.6 Tecniche di diagnosi dell'incontinenza urinaria

La valutazione del rapporto eziologico tra deficit delle strutture delle basse vie urinarie e l'incontinenza e l'indagine per determinare la severità della patologia sono rese possibile dalle attuali tecniche di diagnosi, i cosiddetti *esami urodinamici*, volti a riconoscere la presenza di alterazioni funzionali a carico delle vie urinarie inferiori,

mediante l'analisi delle pressioni registrate all'interno della vescica e livello dello sfintere uretrale esterno.

Di seguito viene fatto breve accenno ai principali test diagnostici utilizzati (O'Reilly, 1994).

- *Cistometria*: viene utilizzata per determinare la relazione pressione/volume all'interno della vescica, durante la fase di riempimento al fine di studiare la sensibilità, l'attività, la capacità e la compliance del detrusore.

La metodica prevede la misurazione della pressione vescicale e di quella addominale, mediante catetere, durante il riempimento della vescica. La differenza tra la pressione vescicale e la pressione addominale consente di determinare la pressione del detrusore. L'instabilità del detrusore è rappresentata, nel tracciato, dalla presenza di contrazioni detrusoriali, involontarie, spontanee o provocate, di ampiezza uguale o superiore a 15 cm H₂O (Figura 5.6).

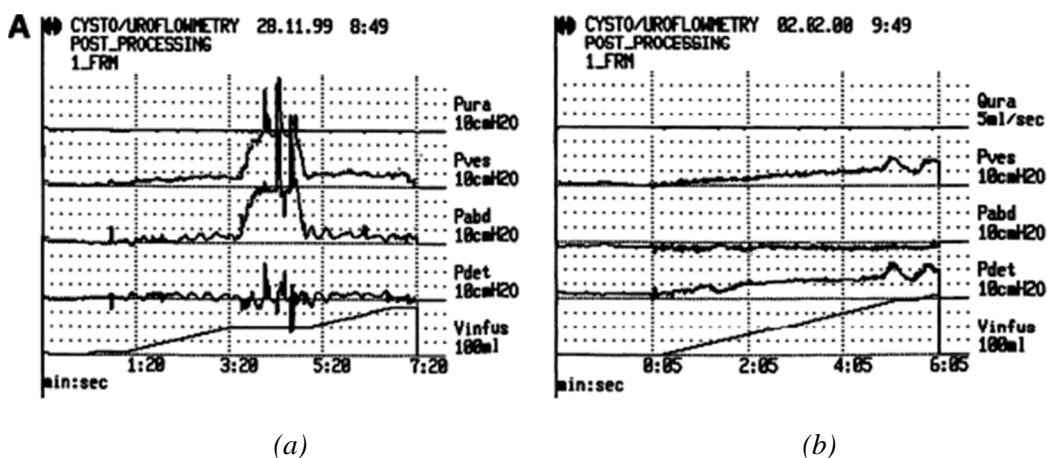


Figura 5.6: tracciato cistometrico di un paziente che: (a) presenta i sintomi relativi all'iperattività del detrusore; (b) presenta una pressione detrusoriale sopra la norma nella fase finale di riempimento della vescica. P_{ves} : pressione vescicale; P_{abd} : pressione addominale; P_{det} : pressione del detrusore; V_{infus} : volume di infusione. (Yossepowitch et al., 2001)

- *Profilo pressorio uretrale (PPU)*: è una metodica che consiste nella rilevazione della pressione lungo tutto il tragitto uretrale (Agarwal, Kumar, 2011). Ripropone graficamente la pressione registrata all'interno dell'uretra, per tutta la sua lunghezza, mediante un catetere uretrale di registrazione che viene estratto meccanicamente a velocità costante mentre viene iniettata una soluzione fisiologica (Harrison, 1976).

Ciò consente di valutare la funzionalità dello sfintere uretrale ogni qualvolta si verifichi un incremento della pressione vescicale, come accade durante gli sforzi (Figura 5.7).

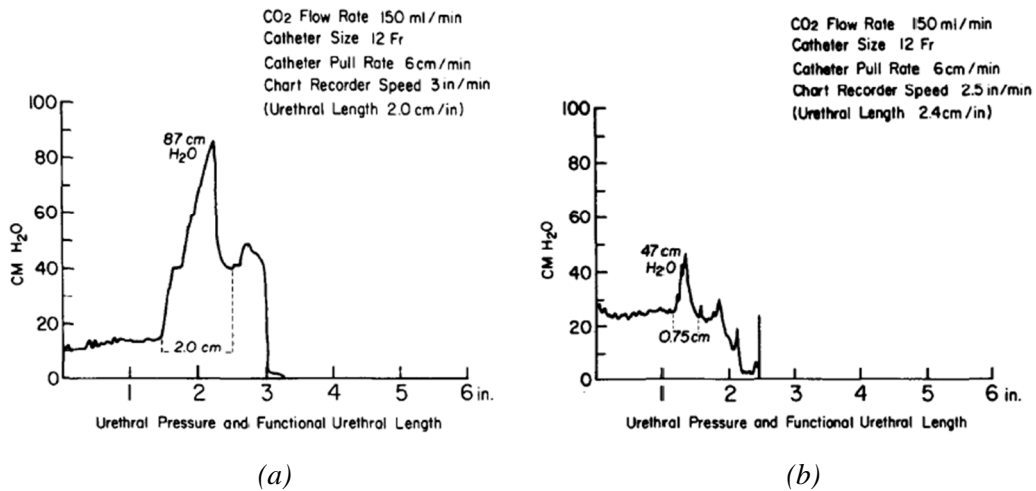


Figura 5.7: (a) PPU tipico di un paziente sano; (b) PPU di un paziente sottoposto a prostatectomia radicale e affetto da incontinenza urinaria. Si noti in particolare la differenza di pressione in corrispondenza dello sfintere uretrale esterno (Diokno, DeRidder, 1977)

Da questa indagine è possibile determinare la pressione di chiusura uretrale massima (MUCP), attribuibile allo sfintere uretrale esterno.

- *Studio pressione/flusso*: è un'indagine invasiva che consente di valutare la fase di svuotamento vescicale registrando contemporaneamente la pressione detrusoriale, che si ottiene sottraendo la pressione addominale da quella vescicale, e i valori di flusso. Questo esame permette di studiare la contrattilità detrusoriale e le resistenze uretrali durante la minzione. Nel soggetto sano, lo studio pressione/flusso consente di dimostrare che la minzione è dovuta alla contrazione del detrusore e al rilasciamento simultaneo della muscolatura uretrale, in assenza di una partecipazione significativa della muscolatura addominale (Figure 5.8 e 5.9).

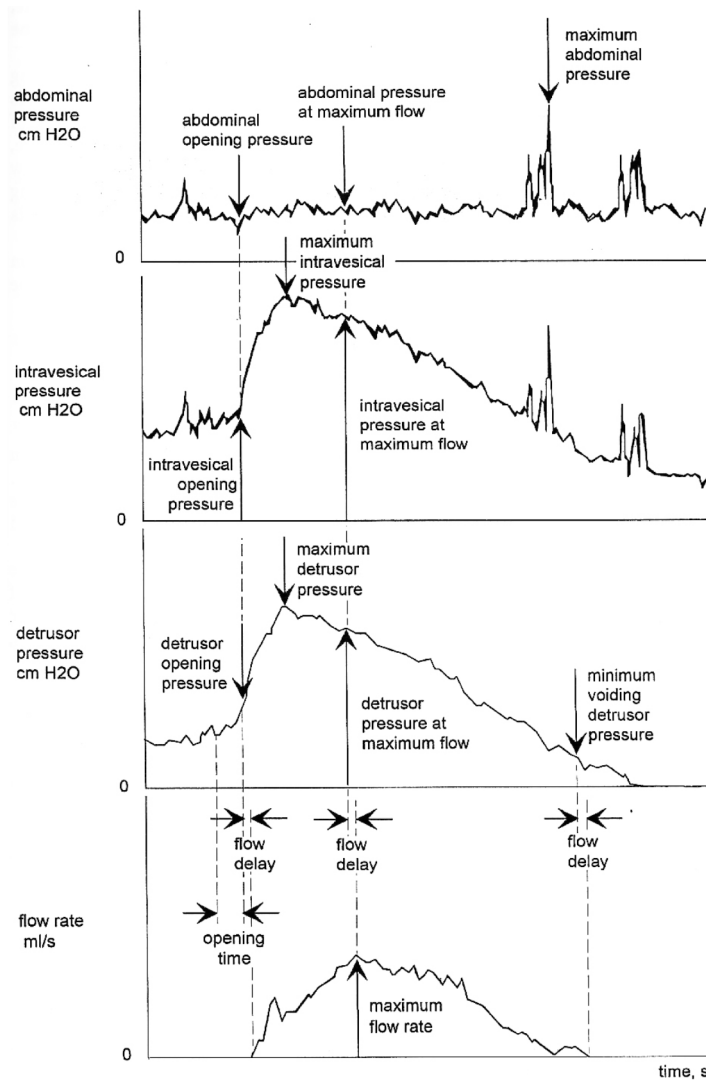


Figura 5.8: grafico qualitativo dello studio flusso/pressione (Abrams et al., 2003)

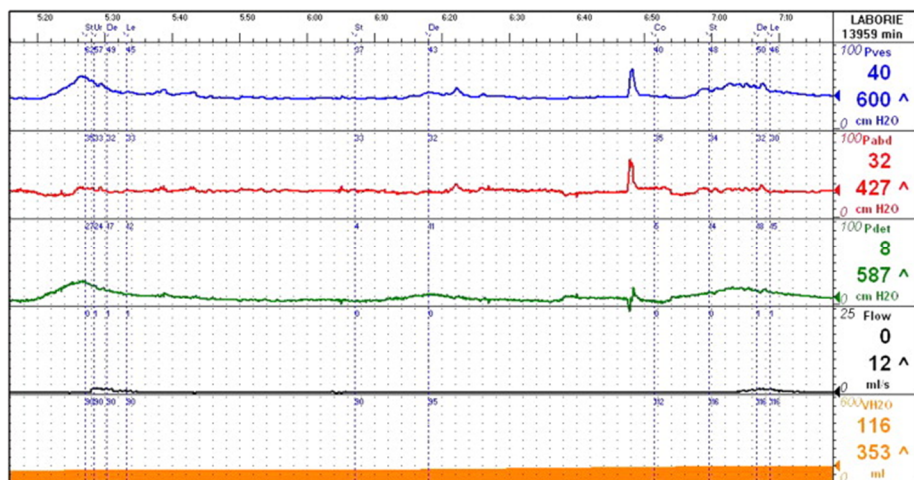


Figura 5.9: grafico quantitativo dello studio flusso/pressione (Shaban et al., 2010)

- ❑ *Determinazione del punto di perdita (LPP):* test che permette di valutare la capacità di chiusura e di tenuta dell'uretra. Il paziente viene invitato ad eseguire la manovra di Valsalva, che consiste in un'espiazione forzata tenendo chiusi bocca e naso: la pressione del punto di perdita corrisponde al minimo incremento di pressione addominale sufficiente a vincere la capacità di chiusura uretrale (Figura 5.10).

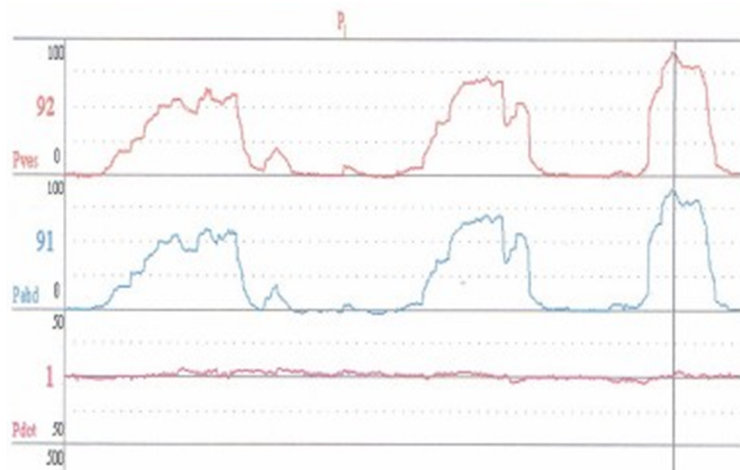


Figura 5.10: tracciato di LPP. Il marker verticale segnala che la fuga di urina si è verificata per valori di 92 cm H₂O di pressione vescicale e 91 cm H₂O di pressione addominale (Urologia funzionale, 2013)

Uno studio condotto da Kielb e Clemens (2005) su 147 volontari sottoposti a prostatectomia radicale nei precedenti 4 anni, ha evidenziato una sostanziale differenza del valor medio di LPP (Leak Point Pressure) misurato in coloro che soffrono di incontinenza da stress (46.6 cm H₂O) rispetto ai pazienti sani (69 cm H₂O).

5.7 Definizione del modello solido e del modello numerico di uno sfintere artificiale

Il modello numerico dell'uretra, sviluppato nel capitolo 4, permette di valutare le condizioni in cui un dispositivo protesico espliciti l'azione sfinterica e possa garantire la continenza.

In questo lavoro di tesi, si riporta uno studio preliminare in cui uno sfintere artificiale con struttura e geometria semplificate è applicato ad una porzione dell'uretra, in configurazione tale da garantire la chiusura del lume uretrale.

A tal proposito, è stato sviluppato il modello solido dello sfintere: esso si presenta come un cilindro cavo di lunghezza di 10 mm e spessore pari a 0.2 mm, posto in corrispondenza del tratto centrale del modello dell'uretra (Figura 5.11).

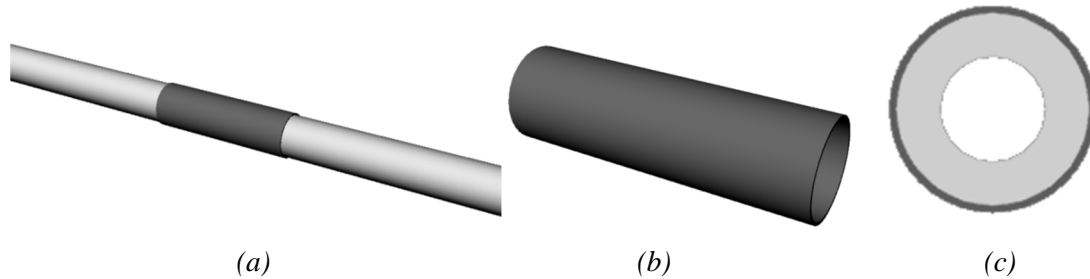


Figura 5.11: viste prospettiche del modello dell'uretra e dello sfintere (a) e del solo sfintere artificiale(b); sezione trasversale dell'intero modello in corrispondenza della regione centrale (c)

Considerata inoltre la simmetria della conformazione dell'uretra e dello sfintere, si è scelto di considerare una porzione, pari ad un quarto dello sviluppo del cilindro (Figura 5.12)

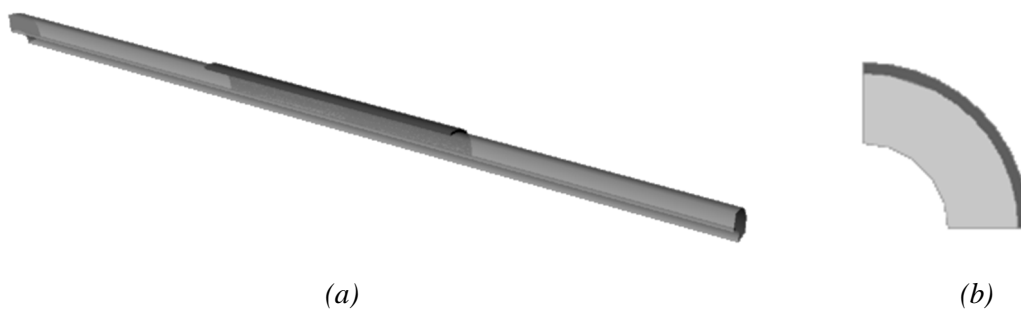


Figura 5.12: vista prospettica (a) e sezione trasversale (b) del modello solido considerato

Il modello numerico è stato quindi ottenuto a partire dal modello solido, mediante la discretizzazione ad elementi finiti. In particolare sono stati utilizzati elementi di forma prismatica ad otto nodi di lato 0.05 mm e altezza pari a 0.1 mm (Figura 5.13).



Figura 5.13: sezione longitudinale del modello numerico dell'uretra in presenza dello sfintere artificiale

Una volta ottenuto il modello numerico, il tessuto uretrale è stato considerato come un materiale iperelastico isotropo, cui sono stati associati i parametri costitutivi già stimati nel Capitolo 3, mentre allo sfintere artificiale sono stati associati un modulo elastico pari a 200 MPa e coefficiente di Poisson di 0.45, costanti elastiche tipiche dei materiale polimerici usualmente utilizzati.

Le analisi numeriche sono state svolte imponendo le stesse condizioni di vincolo descritte nel Capitolo 4. In dettaglio, sono state completamente vincolate le due sezioni trasversali libere, dei tratti distale e prossimale, mentre ai lati taglianti sono state impedito le traslazioni nella direzione normale al lato stesso. La chiusura dello sfintere artificiale è stata ottenuta mediante una contrazione termica lungo la sola direzione circonferenziale (Figura 5.14).

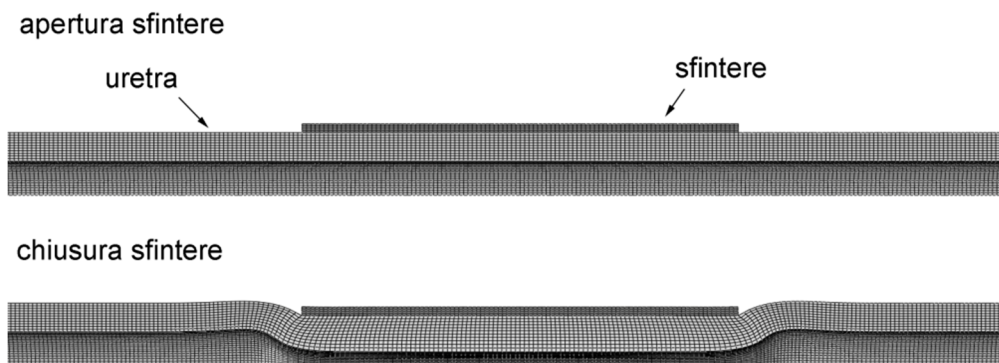


Figura 5.14: rappresentazione del meccanismo di chiusura dello sfintere artificiale

5.8 Risultati dell'analisi numerica

La figura 5.15 riporta in risultati in riferimento al campo degli spostamenti in direzione radiale e delle dilatazioni principali minime e massime lungo la direzione longitudinale dell'uretra, ottenuti dall'analisi numerica.

In relazione allo spostamento in direzione radiale, questo riporta una diminuzione del valore man mano che si procede dal lume verso l'esterno, come evidenziato dalla Figura 5.16 a.

Per quanto riguarda le dilatazioni principali minime, queste risultano essere maggiormente concentrate in prossimità del lume e tendono ad attenuarsi man mano che ci si sposta verso l'esterno (Figura 5.16 b).

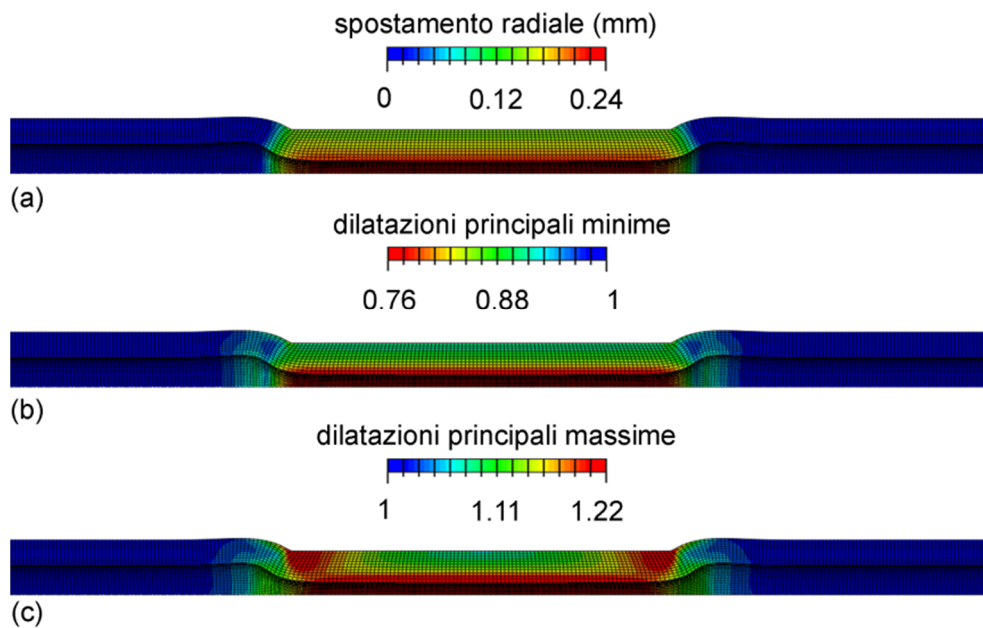


Figura 5.15: contours (sezione longitudinale) relativi allo spostamento in direzione radiale (a), alle dilatazioni principali minime (b) e alle dilatazioni principali massime (c)

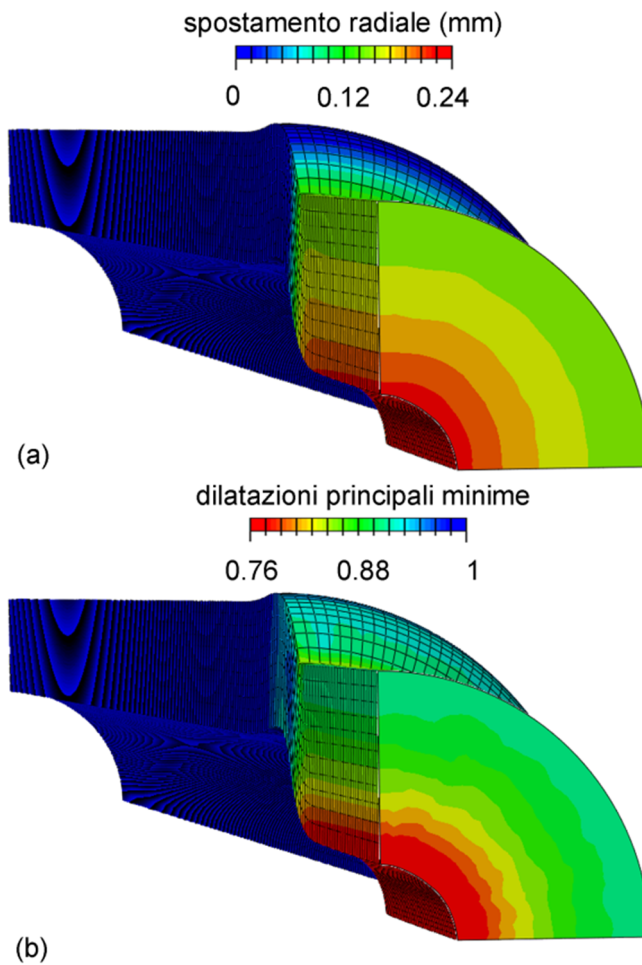


Figura 5.16: sezione trasversale; contours relativi agli spostamenti in direzione radiale (a) e alle dilatazioni principali minime (b)

Le dilatazioni principali massime (Figura 5.16 c), corrispondenti alle dilatazioni a trazione, sono maggiormente concentrate nelle zone in prossimità del lume uretrale ed in corrispondenza delle estremità dello sfintere artificiale.

I risultati permettono di evidenziare le zone dell'uretra maggiormente sollecitate durante l'applicazione dello sfintere. Tali regioni possono presentare fenomeni di danno o rottura del tessuto, se sottoposte a tensioni e deformazioni oltre i limiti che sono in grado di sostenere.

CONCLUSIONE

L'obiettivo del lavoro presentato è stato lo studio del comportamento meccanico dei tessuti che compongono l'uretra maschile mediante l'utilizzo di metodi computazionali, tra cui il metodo agli elementi finiti.

La procedura di studio ha richiesto una prima analisi anatomica del distretto delle basse vie urinarie, seguito da un'approfondita analisi istologica e morfometrica dell'uretra maschile, con particolare attenzione alla regione bulbare.

Nel dettaglio, tale tessuto è costituito da vari strati, quali, dal lume verso l'esterno: la tonaca mucosa, rivestita da epitelio colonnare pseudo-stratificato; il corpo spongioso, un tessuto spugnoso costituito per il 50% da muscolatura liscia e per il restante 50% da tessuto connettivo (in prevalenza fibre elastiche); e la tunica albuginea, costituita da tessuto connettivo denso, composto per l'80% da fibre di collagene orientate circolarmente.

L'analisi istologica e la valutazione funzionale dei tessuti che compongono la parete dell'uretra si sono rivelate necessarie al fine di comprendere appieno il comportamento biomeccanico del tessuto.

Data la mancanza in letteratura di prove sperimentali effettuate sui tessuti uretrali umani e la scarsità di prove su varie specie animali, i dati sperimentali presi in considerazione in questo lavoro di tesi riguardano test condotti sulla porzione anteriore dell'uretra di coniglio, che risulta simile a livello istologico al tessuto dell'uretra umana.

In particolare, sono state analizzate prove a trazione e prove di insufflazione.

Le prove a trazione sono state condotte in vitro, su campioni di uretra a forma di anello, sottoposti a deformazione costante di 10 mm/mm fino a rottura: la tipologia di prova ha consentito di valutare il comportamento meccanico del tessuto in funzione di sollecitazioni cui l'uretra è tipicamente sottoposta durante la minzione.

Dalla risposta forza-deformazione di tipo non lineare, sia per materiale che per geometria, tipica dei tessuti biologici molli, si è scelto di descrivere il comportamento di questo tessuto mediante un modello costitutivo iperelastico isotropo; si sono quindi valutati i parametri costitutivi.

E' necessario sottolineare che i risultati ottenuti sono soggetti ad approssimazioni introdotte dal modello analitico adottato associate alle assunzioni di stato di tensione monoassiale e campo tensione-deformazione uniforme.

Al fine di migliorare i risultati ottenuti, è stata quindi effettuata l'analisi numerica, sulla base delle prove di impedance planimetry condotte da Lalla et al., 2010.

Il modello solido è stato definito a partire dalle immagini istologiche dell'uretra bulbare di coniglio presenti in letteratura, da cui si sono stimati il diametro del lume interno e lo spessore della parete uretrale; è stata in seguito operata una discretizzazione ad elementi finiti di forma prismatica, ad ottenere il modello numerico.

A tale modello sono state assegnate le caratteristiche materiali del tessuto uretrale valutate precedentemente e gli sono stati assegnati vincoli e carichi uguali a quelli usati nelle prove sperimentali di impedance planimetry.

Dall'analisi dei risultati di modello e dal confronto di questi con i risultati sperimentali, si può osservare come il modello sia in grado di interpretare in maniera corretta il comportamento meccanico dei tessuti in esame.

Un'ulteriore analisi numerica è stata condotta, al fine di valutare il comportamento del tessuto uretrale in presenza di un dispositivo protesico posto nella regione bulbare atto a simulare la funzionalità di un eventuale sfintere deficitario. Tale analisi risulta un primo approccio computazionale per la progettazione e lo sviluppo di un dispositivo protesico per il trattamento dell'incontinenza urinaria.

Tuttavia i modelli numerici presentati sono soggetti ad alcune approssimazioni, in particolare legate alla procedura di definizione della geometria del solido e della formulazione costitutiva adottata.

Questa tesi pone le basi per la caratterizzazione biomeccanica dei tessuti dell'uretra anteriore maschile, inserendosi in un progetto più ampio attualmente in fase di svolgimento presso il Centro interdipartimentale di Meccanica dei Materiali Biologici.

Tale attività prevederà l'esecuzione di ulteriori prove sperimentali, su uretra animale e/o umana, da cui sarà possibile valutare nel dettaglio eventuali proprietà di simmetria del materiale e i fenomeni tempo-dipendenti (viscosità). Fine ultimo dell'attività svolta, è la possibilità di sviluppare nuovi dispositivi protesici minimamente invasivi per la cura dell'incontinenza urinaria.

BIBLIOGRAFIA

P.Abrams, L. Cardozo, M. Fall, D. Griffiths, P. Rosier, U. Ulmsten, P. Van Kerrebroeck, A. Victor, A. Wien, *The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society*, Urology, 2003, 61 (1): 37-49

M. M. Agarwal, R. M. S. Kumar, *Is there a role for micturitional urethral pressure profile in the evaluation of voiding dysfunction in the 21st century?*, Current bladder dysfunction reports, 2011, 6: 193-197

AHRQ - Agency for health care Research and Quality, <http://www.ahrq.gov> (ultima consultazione: ottobre 2012)

B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Essential cell biology*, Garland science, 2004

AMS 800[®] – manuale per la sala operatoria, <http://www.amselabeling.com> (ultima consultazione: 17 ottobre 2012)

Anatomy and histology of urinary bladder, <http://www.dartmouth.edu> (ultima consultazione: novembre 2012)

Anatomy topics, <http://anatomytopics.wordpress.com> (ultima consultazione: settembre 2012)

H. L. Andersen, *Stricture urethrae. An experimental study in the male rabbit*, Dissertation, 2001, University of Aarhus

H.L. Andersen, B.U. Duch, H. Gregersen, J.B. Nielsen, H. Ørskov, *The effect of the somatostatin analogue lanreotide on the prevention of urethral strictures in a rabbit model*, Urological research, 2003, 31: 25–31, [1]

H. L. Andersen, B. U. Duch, J. B. Nielsen, B. Joergensen, T. Ledet, *An experimental model for stricture studies in the anterior urethra of the male rabbit*, Urological research, 2003, 31: 363–367, [2]

Atlas de histologia vegetal e animal, <http://webs.uvigo.es> (ultima consultazione: ottobre 2012)

Atlas of laboratory mouse histology, <http://ctrngenpath.net/static/atlas/mousehistology> (ultima consultazione: 22 settembre 2012)

F. Auricchio - Appunti di biomeccanica, <http://www-2.unipv.it> (ultima consultazione: dicembre 2012)

L. S. Baskin, S. C. Costantinescu, P. S. Howard, J. W. McNinch, D. H. Ewalt, J. W. Duckett, H. M. Snyder, E. J. Macarak, *Biochemical characterization and quantitation of the collagenous components of urethral stricture tissue*, Journal of urology, 1993, 150: 642-647

A. L. Bastos, E. A. Silva, W. S. Costa, F. J.B. Sampaio, *The concentration of elastic fibres in the male urethra during human fetal development*, British journal of urology, 2004, 94: 620-623

T. Belytschko, W. K. Liu, B. Moran, *Nonlinear finite elements for continua and structures*, John Wiley & Sons LTD, 2001

M. Bentivoglio, G. bertini, C. Cracco, V. Esposito, S. Geuna, G. Giacobini, S. Giannetti, A. Granato, M. Papa, C. Passiatore, M. G. Robecchi, A. Toesca, B. Valentino, A. Vercelli, C. Zancanaro, *Anatomia umana e istologia*, Edizioni minerva medica, 2000

A. S Bièrinx, A. Sebille, *The urethral striated sphincter in adult male rat*, Anatomy and embryology, 2006, 211: 435–441

Biomateriali naturali – Ugo Andreaus, <http://w3.disg.uniroma1.it> (ultima consultazione: ottobre 2012)

Biomechanics of Soft Tissue - G. A. Holzapfel, <http://biomechanics.stanford.edu> (ultima consultazione: dicembre 2012)

C. Börgermann, A. Kaufmann, H. Sperling, M. Stöhrer, H. Rübber, *The treatment of stress incontinence in men*, Deutsches Arzteblatt international, 2010, 107 (27): 484–91

A. F. Brading, N. Teramoto, N. Dass, R. McCoy, *Morphological and physiological characteristics of urethral circular and longitudinal smooth muscle*, Scandinavian journal of urology and nephrology, 2001, 207: 12-18

C. G. Britto, J. J. Mulcahy, M. E. Mitchell, M. C. Adams, *Use of a double cuff AMS urinary sphincter for severe stress incontinence*, Journal of urology, 1993, 149: 283

R. G. Carroll, *Fisiologia*, Elsevier Masson, 2007

W. J. Catalona, J. W. Basler, *Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy*, Journal of urology, 1993, 150: 905-907.

A. G. Cavalcanti, W. S. Costa, L. S. Baskin, J. A. McAninch, F. J. Sampaio, *A morphometric analysis of bulbar urethral strictures*, British journal of urology, 2007, 100 (2): 397-402]

Cell biology, <http://php.med.unsw.edu.au> (ultima consultazione: ottobre 2012)

Centre for urethra and genital surgery, <http://www.urethralesurgery.com> (ultima consultazione: novembre 2012)

E. J. Clegg, *The musculature of the human prostatic urethra*, *Journal of anatomy*, 1957, 91 (3), 345-51

Clinica urologica "Luciano Giuliani", <http://www.cluroge.it> (ultima consultazione: ottobre 2012)

College of veterinary medicine, <http://www.histology-world.com> (ultima consultazione: novembre 2012)

H. Colstrup, S. O. Mortensen, J. K. Kristensen, *A probe for measurements of related values of cross-sectional area and pressure in the resting female urethra*, *Urological research*, 1983, 11: 139-143

C. C. Danielsen, T. T. Andreassen, *Mechanical properties of rat tail tendon in relation to proximal-distal sampling position and age*, *Journal of biomechanics*, 1988, 21 (3): 207-212

E. A. Da Silva, J. L. Schiavini, J. B. Pinheiro Santos, R. Damião, *Histologica characterization of the urethral edges in patients who underwent bulbar anastomotic urethroplasty*, *Journal of urology*, 2008, 180: 2042-2046

J. Delancey, J. Gosling, *Gross Anatomy and Cell Biology of the Lower Urinary Tract*, in P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A. Wein, *Incontinence*, Health publications, 2002, 17-82

C. Di Bello, *Biomateriali*, Patron Editore, 2004

A. C. Diokno, P. A. DeRidder, *Carbon dioxide urethral pressure profile in males*, *Urology*, 1977, 10 (4): 366-374

G. Faydacı, F. Tarhan, M. Tuncer, B. Eryıldırım, O. Celik, S. H. Keser, A. Özgül, *Comparison of two experimental models for urethral stricture in the anterior urethra of the male rabbit*, *Urology*, 2012, 80: 225.e7–225.e11

N. Fleschner, S. Herschorn, *The artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy incontinence: impact on urinary symptoms and quality of life*, *Journal of urology*, 1996, 155: 1260-1264

O. Frøbert, H. Gregersen, J. P. Bagger, *Mechanics of Porcine Coronary Arteries ex vivo Employing Impedance Planimetry: A New Intravascular Technique*, *Annals of Biomedical Engineering*, 1996, 24: 148-155

Z. Fumagalli, C. Cavallotti, *Anatomia umana normale* (vol. 3), Piccin, 1983

Y. C. Fung, *Biomechanics: mechanical properties of living tissues*, Springer-Verlag, Berlin, 1981

F. Garcia-Montes,, A. R. Mundy, S. L. Knight, M. D. Craggs, *Significance of integrity of urethral mucosa and submucosa for continence in patients with artificial urinary sphincters*, *Actas urologicas españolas*, 2007, 31 (5): 482-487

G. Goglia, *Anatomia e fisiologia*, Piccin, 1987

H. Gray, L. H. Bannister, *Gray's anatomy*, Churchill Livingstone, 1995

M. Gray, *An update on the physiology of urinary incontinence*, *Continence UK Journal*, 2007, 1 (2): 28-36

H. Gregersen, J. C. Djurhuus, *Impedance planimetry: a new approach to biomechanical intestinal wall properties*, *Digestive diseases*, 1991, 9: 332-340

D. J. Grossklaus, S. B. Shappell, M. C. Adams, J. W. Brock, J. C. Pope, *Small intestinal submucosa as a urethral coverage layer*, *Journal of urology*, 2001, 166: 636-639

G. Guglielmi, F. Schiavon, T. Cammarota, *Radiologia geriatrica*, Springer-Verlag Italia, 2006

M. E. Gurtin, *An introduction to continuum mechanics*, Academic Press, 1981

N. W. Harrison, *The urethral pressure profile*, *Urological research*, 1976, 4: 95-100

M. S. Hickey, J. O. Carey, J. L. Azevedo, J. A. Houmard, W. J. Pories, R. G. Israel et al., *Skeletal muscle fiber compositionis related to adiposity and in vitro glucose transport rate in humans*, *American journal of physiology*, 1995, 268: E453

R. S. Hollabaugh ,R. R. Dmochowski, T. G. Kneib, M. S. Steiner, *Preservation of putative continence nerves during radical retropubic prostatectomy leads to more rapid return of urinary continence*, *Urology*, 1998; 51: 960-967

G. A. Holzapfel, *Nonlinear solid mechanics*, John Wiley & Sons LTD, New York, 2000

G. L. Hsu, G. Brock, B. von Heyden, L. Nunes, T. F. Lue, E. A. Tanagho, *The distribution of elastic fibrous elements within the human penis*, *British journal of urology*, 1994, 73 (5): 566-571

W. C. Huang, J. M. Yang, *Bladder neck funneling on ultrasound cystourethrography in primary stress urinary incontinence: a sign associated with urethral hypermobility and intrinsic sphincter deficiency*, *Urology*, 2003, 61 (5): 936-941

M. Hussain, T. J. Greenwell, S. N. Venn, A. R. Mundy, *The current role of the artificial urinary sphincter for the treatment of urinary incontinence*, *Journal of urology*, 2005, 174 (2): 418-424

- ICS- International Continence Society, *www.ics.org* (ultima consultazione: ottobre 2012)
- R. J. Jankowski, R. L. Prantil, M. B. Chancellor, W. C. de Groat, J. Huard, D. A. Vorp, *Biomechanical characterization of the urethral musculature*, American journal of physiology - renal physiology, 1996, 290: F1127–F1134
- S. J. Kielb, J. Q. Clemens, *Comprehensive urodynamics evaluation of 146 men with incontinence after radical prostatectomy*, Urology, 2005, 66 (2): 392-396
- U. B. Knudsen, H. Spanggaard, N. Ulbjerg, C. C. Danielsen, *Biomechanical analysis of cervix uteri in nonpregnant, pregnant and antigestagen (ZK 98 299) treated pregnant rats*, Connective tissue research, 1994, 31 (1): 67-74
- M. Lalla, C. C. Danielsen, H. Austevoll, L. H. Olsen, T. M. Jørgensen, *Biomechanical and biochemical assessment of properties of the anterior urethra after hypospadias repair in a rabbit model*, Journal of urology, 2007, 177: 2375- 2380
- M. Lalla, H. Gregersen, L. H. Olsen ,T. M. Jørgensen, *In Vivo Biomechanical Assessment of Anterior Rabbit Urethra After Repair of Surgically Created Hypospadias*, Journal of urology, 2010, 184: 675-682
- F. Lei, A. Z. Szeri, *Inverse analysis of constitutive models: biological soft tissues*, Journal of biomechanics, 2007, 40 (4): 936-940
- B. C. Leibovich, D. M. Barret, *Use of the artificial urinary sphincter in men and women*, World journal of urology, 1997, 15: 316-319
- M. N. Levy, B. M. Koeppen, B. A. Stanton, *Principi di fisiologia di Berne & Levy*, Elsevier Masson, 2006
- J. Lexell, *Human aging, muscle mass, and fiber type composition*, Journal of gerontology, 1995, 50: 11
- G. Limbert, M. Taylor, *On the constitutive modelling of biological soft connective tissues: A general theoretical framework and explicit forms of the tensors of elasticity for strongly anisotropic continuum fiber-reinforced composites at finite strain*, International journal of solids and structures, 2002, 39: 2343-2358.
- S. E. Litwiller, K. B. Kim, P. D. Fone, R. W. deVere White, A. R. Stone, *Post-prostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long –term study of patient satisfaction and criteria for success*, Journal of urology, 1996, 156 (6): 1975-1980
- B. Loret, F. M. F. Simoes, *Articular cartilage with intra- and extrafibrillar waters: a chemo-mechanical model*, Mechanics of materials, 2004, 36: 515-541.

R S. Maia, M A. Babinski, M A. Figueiredo, M A. Chagas, W S. Costa, F J. Sampaio, *Concentration of elastic system fibers in the corpus cavernosum, corpus spongiosum, and tunica albuginea in the rabbit penis*, International journal of impotence research, 2006, 18: 121–125

Male reproductive system, <http://www.udel.edu> (ultima consultazione: novembre 2012)

U.G.H. Malmsten, I. Milsom, U. Molander, L.J. Norlén, *Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: an epidemiological study of men aged 45 to 99 years*, Journal of urology, 1997, 158: 1733-1737

M. Marchetti, P. Pillastrini, *Neurofisiologia del movimento*, Piccin, 1997

Medicina per tutti, <http://medicinapertutti.altervista.org> (ultima consultazione: settembre 2012)

P. Meria, M. Anidjar, J. P. Brouland, P. Teillac, A. Le Duc, P. Berthon, O. Cussenot, *An experimental model of bulbar urethral stricture in rabbits using endoscopic radiofrequency coagulation*, Urology, 1999, 53 (5): 1054-1057

C. J. Mettlin, G. P. Murphy, J. Sylvester, R. F. McKee, M. Morrow, D. P. Winchester, *Results of hospital cancer registry surveys by the american college of surgeons*, Cancer, 1997, 80 (9): 1875-1881

R. Miano, F. J. Kim, C. De Nunzio, A. Mauriello, S. Sansalone, G. Vespasiani, A. D. Asimakopoulos, *Morphological evaluation of the male external urethral sphincter complex by transrectal ultrasound: feasibility study and potential clinical applications*, Urologia internationalis, 2012, 89: 275-282

L. A. Micol, L. F. Arenas da Silva, P. J. Geutjes, E. Oosterwijk, J. A. Hubbell, W. F. J. Feitz, P. Frey, *In-vivo performance of high-density collagen gel tubes for urethral regeneration in a rabbit model*, Biomaterials, 2012, 33: 7447-7455

A. Natali – Appunti di biomeccanica, corso di biomeccanica computazionale, A. A. 2011-2012

A. Natali, P. G. Pavan, E. L. Carniel, C. Dorow, *A transversally isotropic elasto-damage constitutive model for the periodontal ligament*, Computer methods in biomechanics and biomedical engineering, 2003, 6: 329-336.

A. Natali, P. G. Pavan, E. L. Carniel, M. E. Lucisano, G. Tagliavero, *Anisotropic elasto-damage constitutive model for the biomechanical analysis of tendons*, Medical engineering and physics, 2005, 27: 209-214.

F. H. Netter, *Atlante di anatomia*, Elsevier, 2011

Netter images, www.netterimages.com (ultima consultazione: ottobre 2012)

- T. Oelrich, *The urethral sphincter muscle in the male*, American journal of urology, 1980, 158: 229-246
- R. W. Ogden, *Non-linear elastic deformations*, Ellis Horwood Ltd., 1984
- L. Olivetti, L. Grazioli, *Diagnostica per immagini dell'apparato urogenitale*, Springer, 2008
- P. H. O'Reilly, N. J. R. George, R. M. Weiss, *Diagnostica urologica*, Edizioni Minerva medica, 1994
- Oxford journal, <http://cardiovascres.oxfordjournals.org> (ultima consultazione: novembre 2012)
- R. Park, S. Martin, J. D. Goldberg, H. Lepor, *Anastomotic strictures following radical prostatectomy: insights into incidence, effectiveness of intervention, effect on continence, and factors predisposing to occurrence*, Urology, 2001, 57 (4): 742-746
- P. Pavlica, L. Barozzi, I. Menchi, *Imaging of the male urethra*, European radiology, 2003, 13: 1583–1596
- Penn State WikiSpaces, <https://wikispaces.psu.edu> (ultima consultazione: dicembre 2012)
- M. Peyromaure, V. Ravery, L. Boccon-Gibod, *The management of stress urinary incontinence after radical prostatectomy*, British journal of urology, 2002, 90 (2): 155-161
- Pianeta chimica, www.pianetachimica.it (ultima consultazione: ottobre 2012)
- D. Pigozzi, *Meccanica razionale*, libreria Progetto, 2009
- M. Raso, *Trattato di anatomia patologica clinica* (vol. 2), Piccin, 1981
- A. Redaelli, S. Vesentini, M. Soncini, P. Vena, S. Mantero, F. M. Montevercchi, *Possible role of decorin glycosaminoglycans in fibril to fibril force transfer in relative mature tendons—a computational study from molecular to microstructural level*, Journal of biomechanics, 2003, 36 (10): 1555–1569
- D. I. Rosenstein, N. F. Alsikafi, *Diagnosis and Classification of Urethral Injuries*, Urologic clinics of North America, 2006, 33: 73–85
- Salvador Gil Vernet collection of urology drawings, <http://www.salvadorgilvernet.com> (ultima consultazione: ottobre 2012)
- W. B. Schill, F. H. Comhaire, T. B. Hargreave, *Andrologia clinica*, Springer, 2010

H. D. Schröder, E. Reske-Nielsen, *Fiber types in the striated urethral and anal sphincters*, Acta neuropathologica, 1983, 60: 278-282

F. B. Scott, W. E. Bradley, G. W. Timm, *Treatment of urinary incontinence by implantable prosthetic sphincter*, Urology, 1973; 1 (3): 252-9.

A. Sghirlanzoni, *Terapia delle malattie neurologiche*, Springer-Verlag Italia, 2009

A. Shaban, M. J. Drake, H. Hashim, *The medical management of urinary incontinence*, Autonomic neuroscience, 2010, 152 (1): 4-10

T. A. Shamliyan, J. F. Wyman, R. Ping, T. J. Wilt, R. L. Kane, *Male urinary incontinence: prevalence, risk factors and preventive interventions*, Reviews in urology, 2009; 11 (3): 145-165.

A. J. M. Spencer, *Continuum theory of the mechanics of fibre-reinforced composites*, Springer-Verlag, 1992

A. W. Stein, *The histology and physiology of the corpus spongiosum and cavernosum in man*, The monthly microscopical journal, 1873, 9 (1): 16-28

M. S. Steiner, R. A. Morton, P. C. Walsch, *Impact of an anatomical radical prostatectomy on urinary incontinence*, Journal of urology, 1991, 145

J. Stolzenburg, *Is the male dog comparable to human? A histological study of the muscle systems of the lower urinary tract*, Anatomia histologia embryologia, 2002, 31: 198-205

Y. Sumino, F. Sato, T. Kumamoto, H. Mimata, *Striated Muscle Fiber Compositions of Human Male Urethral Rhabdosphincter and Levator Ani*, Journal of urology, 2006, 175: 1417-1421

D. Thom, *Variation in estimates of urinary incontinence prevalence in the community: effects of differences in definition, population characteristics, and study type*, Journal of the American geriatrics society, 1998, 46 (4): 473-480

C. Truesdell, W. Noll, *The non-linear field theories of mechanics* (second edition), Springer-Verlag, 1992

University of Wisconsin - department of anatomy, <http://www.med.wisc.edu> (ultima consultazione: novembre 2012)

Uroandrologia ricostruttiva, <http://www.uroandrologiaricostruttiva.it> (ultima consultazione: settembre 2012)

Urologia funzionale, <http://www.dr-francescopesce.eu> (ultima consultazione: marzo 2013)

B. A. Van Der Werf, K. E. Creed, *Mechanical properties and innervation of the smooth muscle layers of the urethra of greyhounds*, British journal of urology, 2002, 90: 588–595

B. A. Van Der Werf, T. Hidaka, K.E. Creed, *Continence and some properties of the urethral striated muscle of male greyhounds*, British journal of urology, 2000, 85: 341-349

Wheater, *Istologia e anatomia microscopica* (seconda edizione), Casa editrice ambrosiana, 1994

O. Yossepowitch, G. Gillon, J. Baniel, D. Engekstein, P. M. Livne, *The effect of cholinergic enhancement during filling cistometry: can edrophonium chloride be used as a provocative test for overactive bladder?*, Journal of urology, 2001, 165: 1441-1445

S. Yucel, L. S. Baskin, *An anatomical description of the male and female urethral sphincter complex*, Journal of urology, 2004, 171: 1890-1897

