

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale
in Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea Magistrale

VALIDAZIONE DI MODELLI PERSONALIZZATI AD
ELEMENTI FINITI PER LA PREDIZIONE DEL
COMPORTAMENTO MECCANICO DI VERTEBRE UMANE:
STUDIO PRELIMINARE PER L'OTTIMIZZAZIONE DEL
DISEGNO NUMERICO-SPERIMENTALE.



Relatore

Prof.ssa Cristina Bignardi

Candidato

Pierpaolo Romano

Correlatore

Ing. Mara Terzini

Anno Accademico 2018/2019

Abstract

In oncologia vertebrale, la definizione del livello di gravità della lesione metastatica è affidata al SINS (Spinal Instability Neoplastic Score System); questo *score system* risulta essere poco quantitativo, non tenendo conto del peggioramento delle caratteristiche meccaniche della vertebra.

All'interno del Laboratorio di Tecnologia Medica dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, è stato definito lo scopo di questo lavoro di tesi che, intendendo risolvere le limitazioni di questa metodologia e rappresentando uno studio preliminare di un progetto più ampio, pone l'intento di implementare un modello agli elementi finiti in grado di emulare il comportamento meccanico a frattura di una vertebra, che essa sia di natura traumatologica o metastatica, partendo da una semplice analisi lineare elastica.

Per una validazione numerica del lavoro, si è scelto il modello definito da Imai come *gold standard* di riferimento a fronte degli ottimi risultati ottenuti. Fondamentale nel corso del lavoro è la scelta delle proprietà del modello e delle leggi che lo caratterizzano. L'infittimento della mesh, stabilendo una dimensione degli elementi tetraedrici da 1,5 mm, permette di ottenere buoni risultati evitando la presenza di artefatti superficiali, tipici delle mesh più definite. L'utilizzo della legge di Morgan per le vertebre, scelta per definire le proprietà elastiche del modello, ha dimostrato l'importanza di utilizzare una legge *site specific* e, in questo caso, è fondamentale associarla con una shell, caratterizzata con le opportune proprietà meccaniche (10 GPa di modulo elastico e 0,4 di coefficiente di Poisson), utile per emulare la presenza dell'osso corticale.

Di notevole importanza è anche definire un carico che emuli la distribuzione fisiologica permessa dalla presenza dei dischi intervertebrali; rispetto alla prassi in letteratura, che vede l'applicazione di un carico rappresentato da una sorta di spostamento imposto, l'intento di questo studio è anche dimostrare numericamente come la definizione di una pressione idrostatica distribuita possa simulare maggiormente l'andamento a spostamento dell'endplate superiore.

I risultati ottenuti confermano la buona strada perseguita, ottenendo in molti casi errori percentuali rispetto al *gold standard* inferiori al 12%; aumentando la complessità del modello e svolgendo una validazione sperimentale in grado di emulare il sistema di carico scelto, si sarà in grado di ottenere un modello utile all'applicazione in clinica, sia in fase diagnostica che di monitoraggio.

Indice

1	Introduzione	7
2	Cenni di anatomia e biomeccanica vertebrale	9
2.1	Anatomia del rachide e delle vertebre	9
2.2	Biomeccanica della colonna vertebrale	13
2.3	Classificazione delle fratture vertebrali.....	16
2.4	Metodi sperimentali per lo studio della biomeccanica di vertebre umane 20	
3	Il metodo agli elementi finiti	26
3.1	La formulazione del FEM	27
3.2	La formulazione variazionale	30
3.3	Criteri di convergenza	33
3.4	Le non linearità.....	34
3.5	Il FEM e la biomeccanica.....	36
4	Modellazione CT-to-FEM delle vertebre. Stato dell'arte e opportunità innovative.....	38
4.1	Senso e scopo di utilizzo della metodologia CT-to-FEM	38
4.2	Caratteristiche dei modelli.....	40
4.3	La validazione sperimentale	46
4.4	Punti aperti e direzioni di sviluppo.....	47
5	Materiali e metodi.....	51
5.1	Scelta dei campioni e creazione del database-TAC	52
5.2	Generazione del modello 3D e segmentazione	53

5.3	Creazione della superficie NURBS della vertebra	54
5.4	Generazione della mesh.....	54
5.5	Mappatura delle proprietà dei materiali	55
5.6	Scelta dell'utilizzo della shell.....	61
5.7	Condizioni di carico	64
5.8	Variabili di output del modello	68
5.9	Analisi a convergenza del modello	70
6	Risultati.....	77
6.1	Confronto tra spostamento imposto e pressione distribuita	78
6.2	Confronto tra i modelli materiale	83
6.3	Variabilità inter-vertebra	84
7	Conclusioni	86
	Bibliografia e Sitografia.....	88

1 Introduzione

Nel corso degli anni sono state presentate, applicate e migliorate diverse tecniche chirurgiche e strumentazioni innovative nel campo della chirurgia vertebrale, che hanno consentito di intervenire efficacemente, sia con operazioni invasive che mininvasive. Dal 2009 al 2018, nella Struttura di chirurgia vertebrale a indirizzo oncologico e degenerativo dell'Istituto Ortopedico Rizzoli (IOR), sono stati svolti 2500 operazioni chirurgiche, in cui il 55% consistevano in patologie oncologiche, il 40% in patologie degenerative ed il 5% in danni traumatologici [1].

La ricerca ha soffermato il suo interesse, in particolare, nella cura, la diagnosi, la prevenzione e il monitoraggio delle patologie oncologiche (in special modo di natura metastatica) e nell'insorgenza di osteoporosi; nel primo caso sono state introdotte delle metodologie in grado di definire uno *score* associabile alla gravità della patologia metastatica in cui incombe il paziente, mediante delle caratteristiche geometriche ed istologiche; l'approccio in questione si riferisce alla tecnica del SINS (Spinal Instability Neoplastic Score System) il cui difetto è di essere poco quantitativo, non tenendo conto dell'effettivo comportamento meccanico della vertebra affetta da problemi di tale natura [2].

Il lavoro di tesi in questione, svolto nel Laboratorio di Tecnologia Medica dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, in collaborazione e con l'aiuto degli ingegneri Fulvia Taddei ed Enrico Schileo, si presenta come uno studio preliminare di un progetto più ambizioso che porti a definire degli indici quantitativi per la diagnosi e il trattamento di fenomeni oncologici o osteoporotici a livello vertebrale, mirando al raggiungimento del qSINS (quantitative Spinal Instability Neoplastic Score System), progetto in cui questo studio si va ad inserire.

Allo stesso tempo, il modello avrà come ulteriore obiettivo il raggiungimento di una condizione il più possibile fisiologica durante il carico, o comunque raggiunto il punto di frattura, in modo da emulare perfettamente l'anatomia vertebrale in condizioni traumatologiche; per fare ciò, sarà necessario pensare al mutamento della metodologia di applicazione del carico, in modo da simulare quel comportamento meccanico che la presenza dei dischi intervertebrali permette.

Per definire al meglio il contesto di lavoro:

- Nel capitolo 2 verranno descritte l'anatomia del rachide e le principali manifestazioni di natura traumatologica in cui possono incorrere pazienti affetti da queste problematiche;
- Nel capitolo 3 verrà presentato il metodo agli elementi finiti, vale a dire l'approccio numerico scelto e maggiormente utilizzato per la definizione delle caratteristiche meccaniche di una struttura;
- Durante il capitolo 4, si analizzerà lo studio bibliografico svolto, in modo da descrivere al meglio tutte le opportunità di scelta che ci offre la letteratura, partendo dall'imaging di partenza, sino alle condizioni di carico, definendo il modello *gold standard* che farà da riferimento nei risultati ottenuti in questo lavoro di tesi;
- Nel capitolo 5, saranno definiti i metodi e le proprietà utili per la definizione del modello agli elementi finiti utile per il nostro scopo, sulla base delle opportunità presentate nel capitolo precedente; ci concentreremo soprattutto sulla metodologia CT-to-FEM, le cui scelte verranno spiegate e valutate, e sulla valutazione a convergenza del modello.
- Infine, nel capitolo 6, verranno mostrati i risultati ottenuti in seguito agli esperimenti, e verranno confrontati con il *gold standard* scelto dalle fonti di letteratura.

Mediante questa procedura, si spera di ottenere l'obiettivo prefissato, che è quello di dare una solida base per gli studi futuri che entreranno a far parte di questo progetto, ampliando la conoscenza e l'applicabilità in clinica.

2 Cenni di anatomia e biomeccanica vertebrale

2.1 Anatomia del rachide e delle vertebre

La colonna vertebrale, altrimenti detta rachide o spina dorsale, funge da sostegno al corpo umano permettendone il moto e la protezione: la prima funzione riduce la possibilità che urti o vibrazioni possano arrecare danni al nostro corpo, la seconda, grazie alla copresenza di muscoli ed articolazioni, permette il moto della testa e del tronco tramite rotazioni, estensioni anteriori e posteriori e flessioni laterali.

La colonna vertebrale è costituita da 26 ossa, comprendenti le vertebre, l'osso sacro ed il coccige definendo delle regioni, partendo dal cranio abbiamo le regioni: cervicale, toracica, lombare, sacrale e coccigea [3].

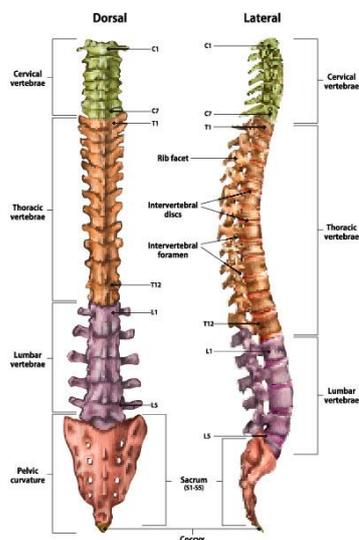


Figura 2.1 - Vista anteriore e laterale della colonna vertebrale con suddivisione per regioni.

Il collo è costituito da 7 vertebre cervicali e si estendono inferiormente verso il tronco, la prima vertebra cervicale si articola con i condili dell'osso occipitale, mentre la settima si articola con la prima toracica. Le vertebre toraciche sono 12 e formano la regione mediana posteriore, ognuna di queste si articola con una o più paia di costole. Il tratto posteriore inferiore, invece, è costituito dalle 5 vertebre lombari, questo rappresenta il tratto della colonna vertebrale che subisce gli sforzi

maggiori ed è la più propensa a danneggiarsi. L'ultima vertebra lombare si articola con l'osso sacro che, a sua volta, si articola con la regione coccigea.

Le vertebre non creano una struttura rettilinea e rigida, infatti in età adulta la colonna vertebrale presenta varie curve, 2 a convessità anteriore (cervicale e lombare), 2 a convessità posteriore (toracica e sacrale), un'eventuale accentuazione della curva dorsale prende il nome di cifosi, quella della curva lombare il nome di lordosi e l'incurvamento laterale della colonna prende il nome di scoliosi [3].

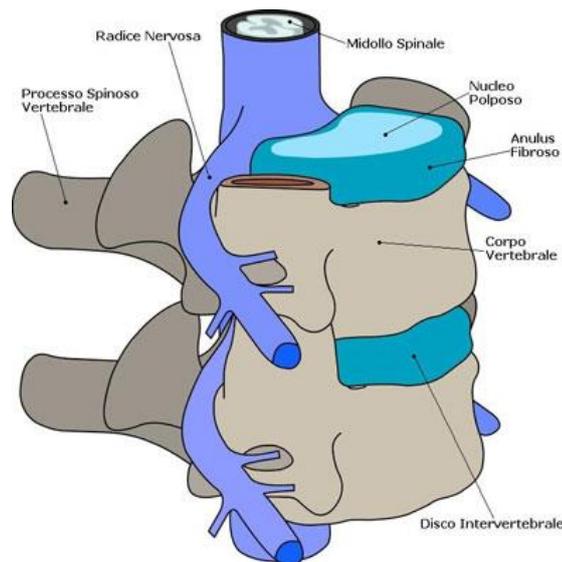


Figura 2.1 - Rappresentazione di un tratto di rachide costituito da due vertebre e dal disco intervertebrale, si nota anche la presenza del midollo spinale passante dal foro spinale.

Le vertebre sono ossa corte con caratteristiche comuni. Anteriormente presentano un corpo abbastanza spesso, detto corpo vertebrale, di forma cilindrica con il compito di trasferire il peso lungo l'asse del rachide attraverso il contatto con la superficie inferiore della vertebra superiore, entrambe sono depresse al centro e rialzate ai bordi e, per garantirne il contatto completo, tra di loro vi è la presenza di un tessuto fibrocartilagineo detto disco intervertebrale. Posteriormente troviamo invece l'arco vertebrale (o neurale) che delimita il foro vertebrale che a sua volta circonda un tratto di midollo spinale; in particolare l'arco è costituito da una superficie posteriore chiamata corpo, dai peduncoli e dalle lamine. I peduncoli creano i margini postero-laterali del corpo e rappresentano le radici dell'arco, vale a dire quei punti in cui l'arco si mette in contatto con il corpo. Le lamine si estendono dorsalmente e presentano una forma quadrangolare, queste, fondendosi tra di loro, creano i processi spinosi (o spinali), visibili e toccabili attraverso la cute

del dorso, mentre i processi trasversali e quelli articolari, hanno origine tramite la fusione tra lamine e peduncoli e si proiettano lateralmente o dorsalmente da entrambi i lati [4]. L'importanza di questi processi sta nel fatto che rappresentano i punti di inserzione dei muscoli e di articolazione con le costole. In particolare, ogni vertebra presenta 2 processi articolari per lato (uno inferiore ed uno superiore), da questi partono le articolazioni che giungono e legano le vertebre contigue, presentano una superficie liscia definita faccetta articolare [3] la cui orientazione ha un ruolo fondamentale nella limitazione di movimenti non fisiologici [4].

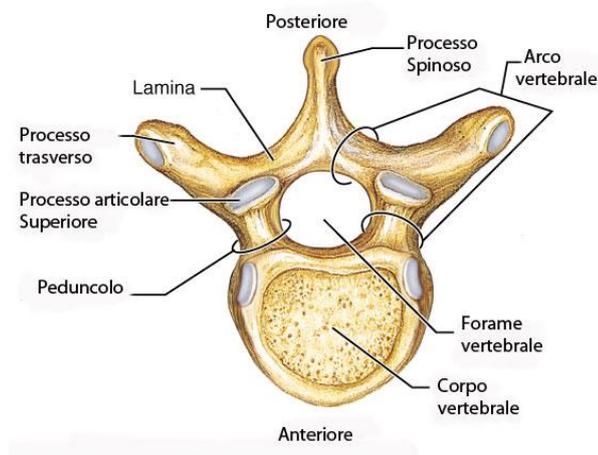


Figura 2.2 - Rappresentazione di una vertebra umana, vista superiore

Lungo il rachide è possibile notare caratteristiche comuni per ogni regione. Le cervicali sono le più piccole della colonna (dovendo sostenere solo il cranio e per cui pesi minori); non presentano un corpo centrale piatto ma convesso superiormente (con conseguente forma del disco intervertebrale maggiormente convessa); le faccette articolari permettono una ridotta resistenza, aprendo il collo ad una più ampia gamma di movimenti possibili rispetto al resto della colonna; i peduncoli sono brevi e di diametro proporzionalmente maggiore [4]; il foro vertebrale, per quanto riguarda le prime vertebre cervicali, presenta dimensioni maggiori rispetto al corpo, questo perché deve accogliere un alto numero di nervi che collegano l'encefalo al resto del corpo, questa dimensione va via via diminuendo allontanandosi dal cranio, parallelamente aumenta la dimensione del corpo centrale [3].

Le vertebre toraciche formano lo scheletro assiale della gabbia toracica; il corpo centrale presenta dimensioni più grandi delle cervicali ed una forma a cuore e, lungo

la superficie dorso-laterale, si articolano con le costole partendo dalle cosiddette faccette costali superiori e inferiori, queste nelle prime 8 vertebre, nelle restanti abbiamo un'unica faccetta costale per lato; a causa del peso sostenuto tra la parte inferiore della regione toracica e la parte superiore di quella lombare, risulta complesso stabilizzare il passaggio tra la curva toracica e la lombare, questo fa sì che fratture da compressione-dislocazione spesso coinvolgono questa regione [3]. Le vertebre lombari presentano un corpo centrale più grande e con forma ovoidale; non abbiamo faccette articolari ma un foro vertebrale triangolare, ciò fa sì che si abbia minore resistenza a flessione e trazione [4]; è la regione che deve sostenere il peso maggiore del corpo, per cui non è difficile qui andare incontro a fratture rispetto alle altre regioni.

Osservando il rachide nel suo intero, si può notare che il 75% è composto dal corpo vertebrale, il restante 25% dai dischi intervertebrali ma non è equamente distribuito lungo tutta la colonna, infatti nel tratto cervicale e toracico, lo spazio discale occupato è pari al 20%, mentre nella regione lombare abbiamo che questo occupa il 30% dell'altezza [5]. Ogni disco è costituito da un anello esterno fibroso, le cui fibre di collagene connettono il disco al corpo delle vertebre adiacenti; al centro del disco abbiamo il nucleo polposo, costituito principalmente da acqua con fibre reticolari ed elastiche disperse e, a causa della pressione idrostatica che si produce al suo interno, questo funge da cuscinetto per sopportare sforzi di compressione, inoltre si sposta durante il movimento garantendo una certa inclinazione dei piani vertebrali a contatto. Invecchiando il nucleo polposo diminuisce, ciò fa sì che la funzione ammortizzatrice del disco diminuisca e aumenti il rischio di danno vertebrale [3].

Tra il corpo vertebrale e i dischi sono presenti gli *endplates*, sottili fogli di osso corticale e cartilagine ialina [5].

Numerosi sono i legamenti che permettono il legame tra le vertebre e quindi la stabilità della colonna vertebrale, i principali sono: il legamento longitudinale anteriore, il legamento longitudinale posteriore, i legamenti gialli, il legamento interspinoso e il legamento soprspinoso.

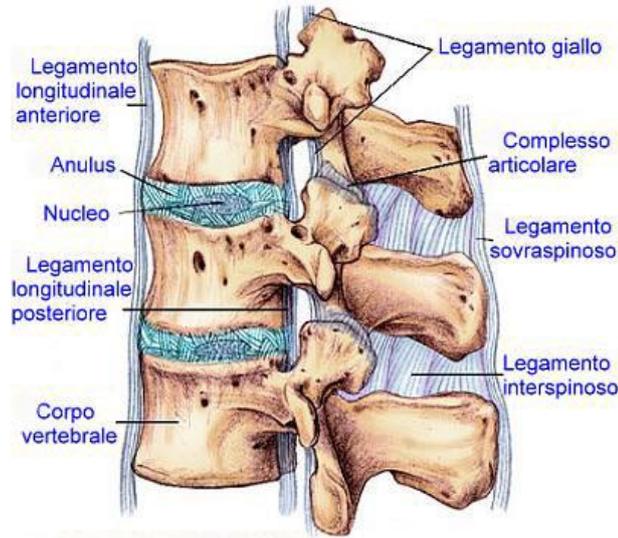


Figura 2.3 - Disposizione anatomica dei principali legamenti.

2.2 Biomeccanica della colonna vertebrale

Studiare i movimenti e gli elementi che compongono il corpo vertebrale risulta essere particolarmente complesso; i movimenti possibili dal rachide sono:

- Flessione: curvatura in avanti intorno ad un asse perpendicolare al piano sagittale;
- Estensione: curvatura opposta all'estensione allo stesso asse;
- Flessione laterale: curvatura a destra o a sinistra del piano frontale;
- Rotazione assiale: torsione del corpo.

Se ad un tratto vertebrale costituito almeno da 2 vertebre, dal disco intervertebrale e dai legamenti interconnessi, viene applicato un carico, è possibile ricavare una serie di parametri dal grafico forza-spostamento rappresentato di seguito [6].

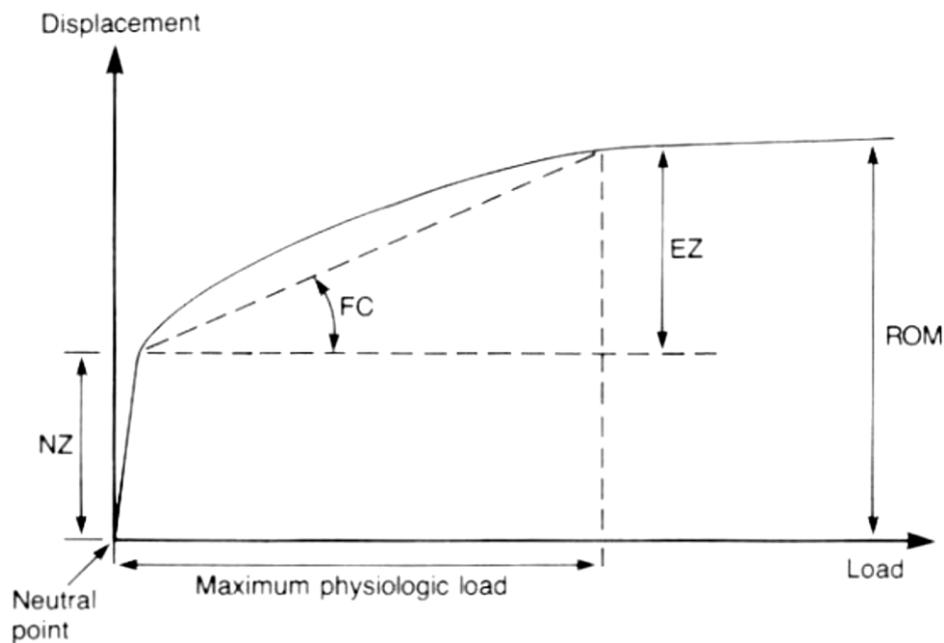


Figura 2.4 - Grafico forza-spostamento a seguito dall'applicazione di un carico su un segmento costituito da almeno 2 vertebre [6].

Analizzando la regione che va dal punto (o posizione) neutrale ad un punto in cui è apprezzabile una resistenza adeguata è detta zona neutrale NZ, la sua presenza permette al rachide di effettuare dei movimenti relativamente grandi con poco sforzo muscolare; l'allargamento della zona NZ può indicare un cambiamento strutturale non fisiologico. La regione che viene di seguito è detta zona elastica EZ ed è caratterizzata da un particolare irrigidimento. Il *range of motion* ROM rappresenta lo spostamento dovuto al carico massimo applicato, ogni vertebra ne presenta uno caratteristico visualizzabile nella figura di seguito riportata [6].

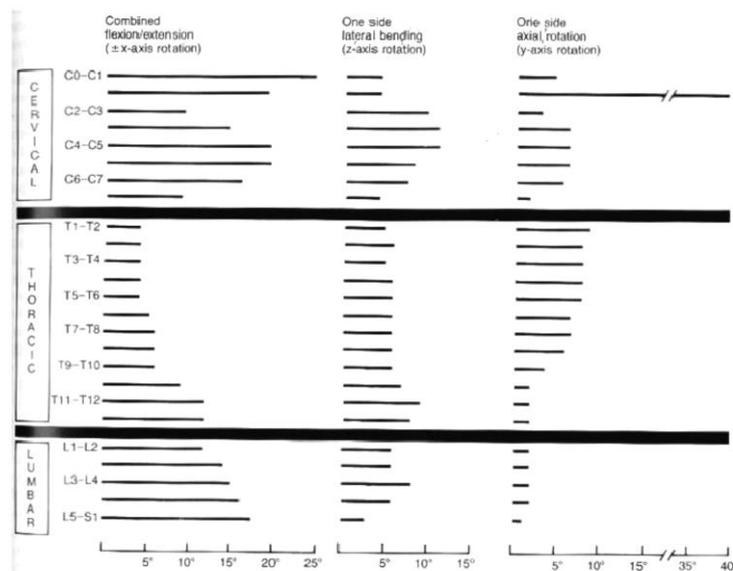


Figura 2.5 - ROM caratteristici delle diverse vertebre [6].

Notiamo che per quanto riguarda il movimento di rotazione assiale abbiamo ROM molto diverse tra loro: si passa dall'angolo compreso tra 35° e 40° del tratto C0-C1 a quello compreso tra 0° e 5° del tratto lombare, per cui questo tipo di rotazione è molto vincolata della regione lombare piuttosto che in quella cervicale.

Altre caratteristiche importanti nello studio della cinematica della colonna vertebrale sono:

- Pattern del movimento: percorso che il corpo vertebrale svolge a seguito dell'applicazione di un carico;
- Accoppiamento: movimento creatosi intorno o lungo un asse secondario rispetto a quello dove è applicata effettivamente la forza;
- Instabilità: viene generata dalla presenza contemporanea delle due caratteristiche prima riportate;
- Asse istantaneo di rotazione IAR: asse intorno al quale si verifica la rotazione vertebrale in un determinato istante di tempo.

Normalmente ogni modalità di movimento prima descritta è limitata ad una zona relativamente piccola dell'unità spinale, specifica per ogni regione vertebrale. L'IAR, in caso di, ad esempio, degenerazione del disco potrebbe essere al di fuori dello spazio fisico occupato dall'unità [6].

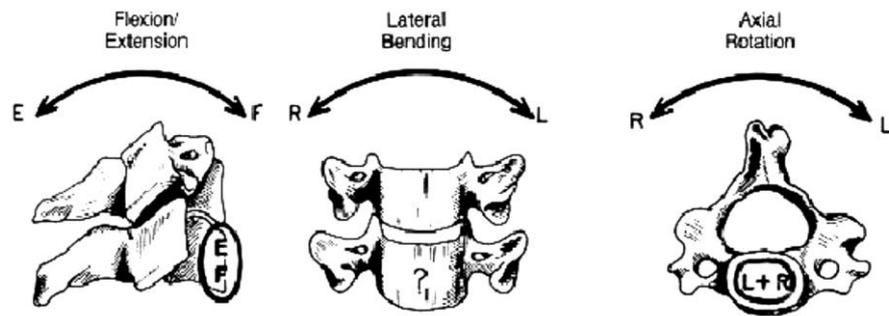


Figura 2.6 - IAR per le vertebre cervicali

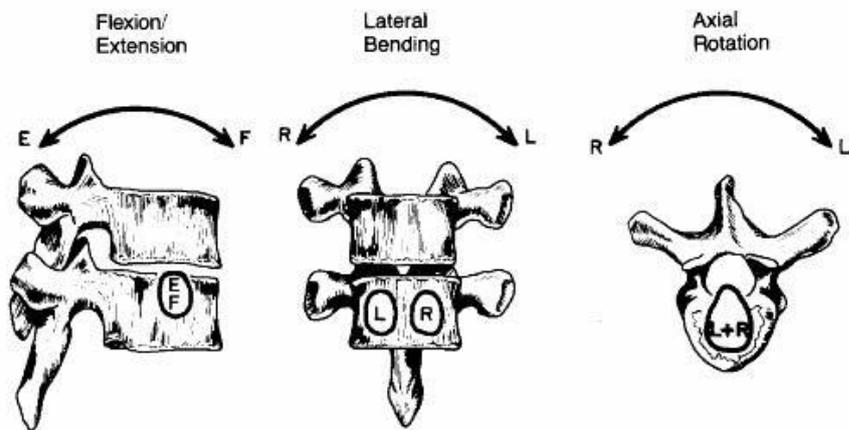


Figura 2.7 - IAR per le vertebre toraciche

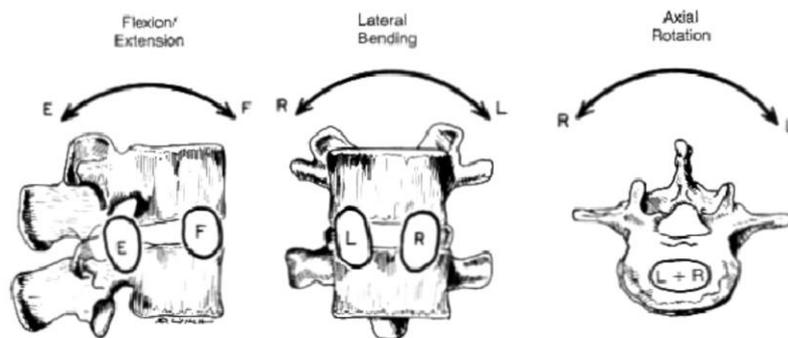


Figura 2.8 - IAR per le vertebre lombari

2.3 Classificazione delle fratture vertebrali

Un dato statistico ha definito le fratture vertebrali come una delle principali cause dell'incremento di mortalità [7] e possono verificarsi in seguito ad un trauma, particolari patologie ossee o di un tumore. La principale malattia scheletrica

sistemica è l'osteoporosi, caratterizzata dalla perdita di massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, questa porta ad un aumento della fragilità ossea e della probabilità che si verifichi una lesione. Il problema dell'osteoporosi è che spesso se ne viene a conoscenza solamente dopo l'avvento proprio di una frattura, è una malattia silente e, in particolare quando avviene in una vertebra, porta a limitazioni funzionali e fisiologiche [7].

Una prima classificazione generale delle fratture è suddivisibile in stabili e instabili: nelle prime la deformità non aumenta, evitando un'ulteriore lesione dei legamenti (non porta a disabilità funzionale), nelle seconde invece abbiamo una rottura dei legamenti, questa necessita di un intervento chirurgico per evitare un peggioramento del grado di deformità [8].

Avere una dettagliata classificazione delle fratture vertebrali è molto importante perché è possibile, grazie all'utilizzo di semplici algoritmi basati su delle caratteristiche riscontrabili clinicamente e radiograficamente, avere una completa identificazione delle lesioni, inoltre fornisce una terminologia adatta a dare nel miglior modo possibile delle informazioni riguardo la gravità della lesione e la scelta della cura [9]; in particolare per il tratto toraco-lombare, è possibile trovare un'attenta classificazione delle fratture vertebrali [9], in particolare le categorie sono state scelte in base: al meccanismo principale della lesione, l'uniformità patomorfologiche e i potenziali tempi di guarigione; questa scala segue progressivamente il danneggiamento morfologico con cui è determinato il grado di instabilità. Le lesioni sono raggruppate in una griglia che presenta i 3 tipi, individuati mediante altri 3 meccanismi che si verificano sulla colonna vertebrale: forza di compressione, torsione assiale e forza di trazione. In figura si possono vedere nel dettaglio i vari tipo di lesione divisi nei gruppi A, B, C e D.

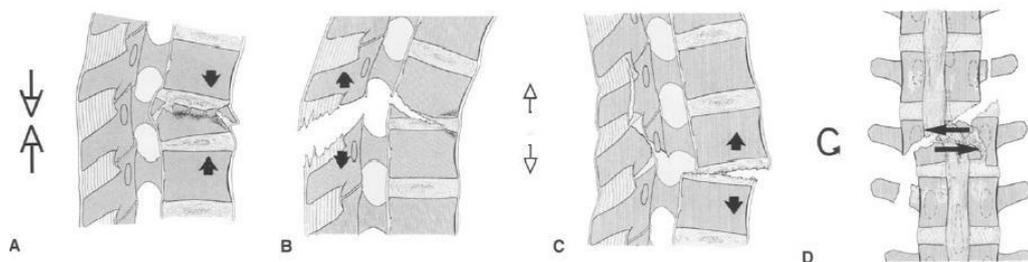


Figura 2.9 - Lesione dovuta a compressione (A); lesione degli elementi posteriori (B) e anteriori (C) dovute a traslazioni; lesione dovuta a torsione assiale (D).

Il tipo di frattura più frequente è quella dovuta a compressione tipo A (66,1%), segue il gruppo C (19,4%) e il B (14,5%). Importante è anche la probabilità di deficit neurologici (da paraplegia a singole lesioni) che ha un'incidenza generale del 22% ma varia significativamente in funzione della classe di fratture, infatti abbiamo deficit neurologici nel gruppo A nel 14% dei casi, nel gruppo B nel 32% e del 55% nel caso di tipo C.

Oltre a questa prima suddivisione, esiste un'ulteriore classificazione delle fratture a partire proprio da ogni tipo di lesione precedentemente descritto, infatti avremo dei codici alfanumerici e nomi descrittivi per ogni tipo specifico di lesione [9].

Le lesioni di tipo A riguardano le fratture del corpo vertebrale associate ad una compressione assiale con o senza flessione, sono le più vicine al caso del nostro studio per cui saranno quelle maggiormente analizzate.

Type A. Vertebral body compression

A1. Impaction fractures

- A1.1. Endplate impaction
- A1.2. Wedge impaction fractures
 - 1 Superior wedge impaction fracture
 - 2 Lateral wedge impaction fracture
 - 3 Inferior wedge impaction fracture
- A1.3. Vertebral body collapse

A2. Split fractures

- A2.1. Sagittal split fracture
- A2.2. Coronal split fracture
- A2.3. Pincer fracture

A3. Burst fractures

- A3.1. Incomplete burst fracture
 - 1 Superior incomplete burst fracture
 - 2 Lateral incomplete burst fracture
 - 3 Inferior incomplete burst fracture
- A3.2. Burst-split fracture
 - 1 Superior burst-split fracture
 - 2 Lateral burst-split fracture
 - 3 Inferior burst-split fracture
- A3.3. Complete burst fracture
 - 1 Pincer burst fracture
 - 2 Complete flexion burst fracture
 - 3 Complete axial burst fracture

Figura 2.10 - Gruppi e sottogruppi delle fratture di tipo A [9].

In presenza di queste notiamo un abbassamento del corpo vertebrale e un complesso legamentoso posteriore intatto. Quelle di maggiore interesse rientrano nella sottoclasse A1, caratterizzata dalla presenza di una deformazione principalmente dell'osso spongioso del corpo vertebrale piuttosto che ad una sua frammentazione;

di notevole interesse è l'*anterior wedge fracture*, dove abbiamo nella parte anteriore una riduzione dell'altezza di circa il 20% (raggiungimento del valore critico), mentre nella parte posteriore la vertebra rimane intatta [10], questo fa sì che la frattura sia di tipo stabile e che non porti a danni di tipo neurologico ma una variazione della curvatura della colonna vertebrale [11]. Importante è la caratteristica "deformità a forma di cuneo" (o *wedge-shaped*) del corpo vertebrale, questa altera localmente la morfologia della vertebra e crea una modifica della direzione di carico sulle vertebre vicine, infatti si perde il carico perpendicolare all'*endplate* che normalmente si ha, incrementando il rischio di frattura nelle vertebre adiacenti [12].

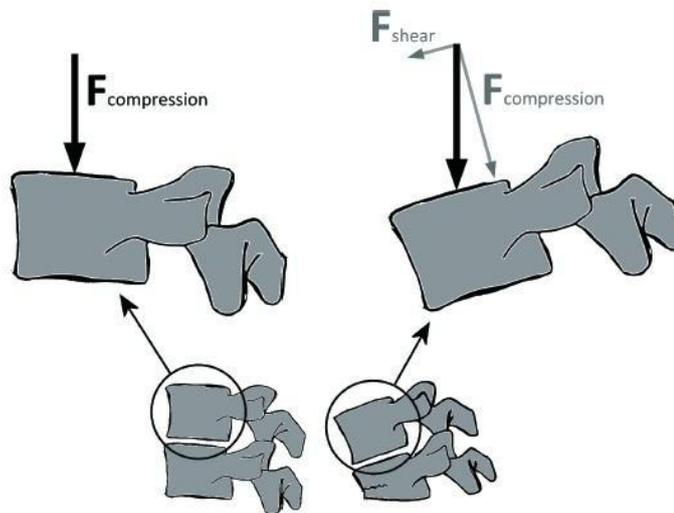


Figura 2.11 - Direzione del carico di compressione in una vertebra sana (sinistra) e in una vertebra adiacente a quella in cui si verifica l'*anterior wedge-fracture* (destra)

Il gruppo A2 presenta il caso in cui il corpo vertebrale è diviso sul piano sagittale o coronale con un grado di dislocazione dei frammenti principali variabile; quando i frammenti sono molto dislocati, il distacco è riempito con materiale discale. Nel gruppo A3 abbiamo invece il corpo vertebrale parzialmente o completamente triturato con l'estrusione di frammenti, quelli della parte posteriore sono spinti nel canale midollare diventando una possibile causa di lesioni spinali.

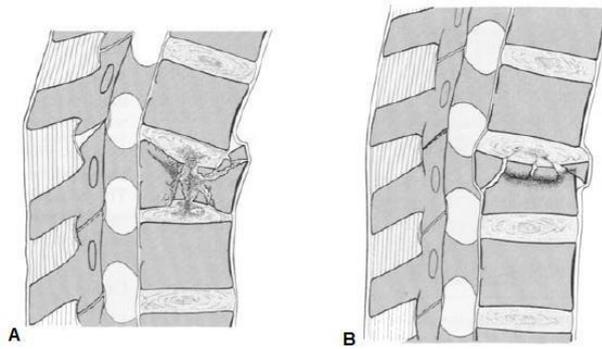


Figura 2.12 - Fratture appartenenti ai gruppi A2 (A) e A3 (B)

Nella classe B, quelle di maggior interesse per il nostro caso sono quelle appartenenti al sottogruppo B2, dove si verifica la distruzione trasversale della colonna posteriore attraverso le lamine o i peduncoli: è associabile a fratture di tipo A o alla distruzione del disco; in questo caso comincia a diventare importante il rischio di lesioni neurologiche.

Le lesioni di tipo C sono quelle che determinano i danni più complessi nel tratto toraco-lombare e sono associate ad un'alta incidenza di deficit neurologici; in particolare la sottoclasse C1 contiene fratture di tipo A che presentano una rotazione: qui la parete laterale del corpo vertebrale rimane spesso intatta, ma c'è la possibilità di un allargamento del canale spinale nel tratto in cui è coinvolto dalla lesione.

2.4 Metodi sperimentali per lo studio della biomeccanica di vertebre umane

Per avere una migliore definizione del comportamento spinale è fondamentale capire come la colonna vertebrale risponde agli sforzi sia per scopi clinici e sia per lo sviluppo di nuovi trattamenti e impianti spinali [13]. Le informazioni quantitative si possono ottenere mediante test *in vivo* o *in vitro* di segmenti spinali: i primi restituiscono risultati funzionali ma non possono darci informazioni sul carico esatto e i sistemi di misura presentano spesso un'accuratezza limitata, i secondi invece ci danno un'informazione precisa del carico applicato ma presentano altre problematiche come la variazione delle soluzioni a contorno durante il test [13].

I test *in vitro* tentano di valutare 3 caratteristiche:

- La cinematica della colonna vertebrale: si vanno a replicare dei semplici atti motori focalizzando l'attenzione sulla relazione tra movimento e carico; da questi test otteniamo il *range of motion* (ROM), l'asse di rotazione e la zona elastica [14];
- Le proprietà meccaniche e strutturali del corpo vertebrale e dei dischi: per questi vengono applicati condizioni di carico semplificato in modo da ricavare la rigidità, la deformazione, il carico e le modalità di rottura [14];
- Il confronto tra il sano ed il patologico: approccio utilizzato per ricavare, ad esempio, la degenerazione dei dischi intervertebrali, l'osteoporosi e l'impatto tumorale, quindi risultano adatti per valutare gli effetti di determinati trattamenti clinici e farmacologici.

Questi 3 approcci spesso vengono utilizzati combinati per ottenere un quadro più chiaro dei fenomeni studiati.

Un'ulteriore distinzione si può fare in base al tipo di campione analizzato:

- Segmento spinale: costituiti da una serie di vertebre adiacenti in cui dischi, legamenti e superfici articolari non sono state danneggiate o rimosse, in modo da replicare le condizioni fisiologiche; i segmenti più utilizzati sono le unità funzionali spinali (FSU) costituite da 2 o 3 vertebre adiacenti con tutti i mezzi di interconnessione annessi e il disco in comune; utilizzando questi campioni è possibile valutare la complessità e l' stabilità del tratto spinale [14];
- Singola vertebra: utilizzando questo campione ci soffermiamo sulle proprietà strutturali del corpo vertebrale; si possono avere 3 diversi approcci d'utilizzo [14]:
 - a) Vertebra intera: qui abbiamo l'arco neurale intatto e se ne può valutare le proprietà meccaniche oppure si può studiare l'influenza strutturale data dai processi spinali;
 - b) Corpo vertebrale: non abbiamo più l'arco neurale ed è l'approccio più utilizzato in letteratura

- c) Corpo vertebrale privo di *endplates*: rappresenta la condizione maggiormente semplificata e l'integrità del corpo vertebrale è compromessa; con questi campioni è possibile avere un controllo migliore dei vincoli e delle condizioni di carico.

È da ricordare che per l'utilizzo della singola vertebra bisogna rimuovere tutti i tessuti molli e i dischi intervertebrali, in questo modo il carico va ad essere applicato direttamente sugli *endplates* che solitamente sono incorporati in polimetilmetacrilato (PMMA) o in una particolare resina.

Fondamentale per lo studio è anche l'allineamento dei campioni, infatti, in base all'angolo di applicazione del carico, i parametri rilevati potrebbero essere diversi, inoltre la tensione è minima e maggiormente uniforme nel caso dell'applicazione di un carico coassiale al corpo vertebrale [15].

È importante quindi che il carico sui campioni testati sia lo stesso in modo da poter avere dei risultati confrontabili, per far ciò è necessario definire un sistema di riferimento comune che deve soddisfare i seguenti parametri:

- Ripetibilità: bisogna limitare le differenze dovute all'identificazione del frame di riferimento fatte dallo stesso operatore sullo stesso campione;
- Riproducibilità: bisogna limitare le differenze sulla rilevazione del frame sullo stesso campione da operatori diversi;
- Robustezza: la variabilità di campioni e la presenza di deformazioni non deve influenzare l'identificazione dei punti di riferimento.

Per definire un sistema di riferimento si necessita dell'identificazione di punti di riferimento anatomici locali riscontrabili *in vitro* sulla singola vertebra, per far ciò lo studio prevede la realizzazione di radiografie o, come nel nostro caso, tomografie computerizzate (CT) così da localizzare al meglio questi punti anatomici e facilitare eventuali calcoli geometrici.

Vi sono in letteratura diversi studi che propongono altrettante proposte di definizione del sistema di riferimento, l'importante è comunque fare una scelta adatta al test che si vuole applicare.

La metodologia scelta da noi per imporre il nostro sistema di riferimento si basa sull'identificazione dei punti che delimitano la parete posteriore del corpo vertebrale, in modo da definire il piano frontale; l'origine del nostro sistema di

riferimento coincide con il centroide dell'*endplate* superiore; identificata l'origine avremo [16]:

- Asse x: parallela al piano frontale;
- Asse z: perpendicolare al piano frontale;
- Asse y: perpendicolare agli assi x e z.

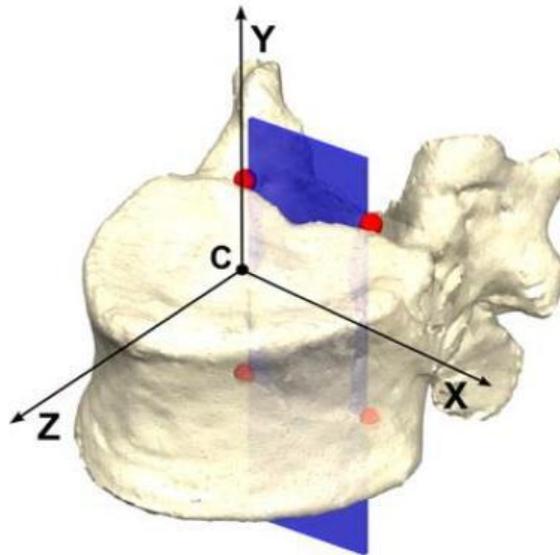


Figura 2.13 - Sistema di riferimento definito da Panjabi e utilizzato nel nostro studio [16].

Definire un protocollo di carico adeguato sulla vertebra *in vitro* è determinante ai fini dell'esito del test. Durante l'arco della giornata ogni vertebra subisce diversi tipi di carichi, per questo la misura di questi *in vivo* è di grande interesse sia da un punto di vista biomeccanico che clinico, in modo da comprendere la distribuzione delle sollecitazioni, delle fratture spinali, del progetto dell'impianti ecc. [14]. Queste informazioni sono ricavabili tramite l'unione dei dati cinematici ricavati *in vivo* e di modelli matematici; in un modo analogo uno studio ha conferito dei dati importanti per la valutazione della forza di compressione e dei momenti nel tratto lombare durante le normali attività quotidiane [17].

I test *in vivo*, seppur largamente usati, non danno un'indicazione precisa sui carichi agenti sul tratto spinale, tant'è che i dati ricavati con questa metodologia sono validi per effettuare confronti tra diversi studi ma non possono essere considerati in termini assoluti; sono comunque molto utili per definire le direzioni di carico da applicare nei test *in vitro* [14].

Un aspetto importante è dato inoltre dal rischio biologico; al fine di eliminarlo i campioni devono essere fissati con formalina (che può però portare all'irrigidimento dei tessuti molli). Per quanto riguarda le proprietà meccaniche e strutturali dell'osso, c'è da dire che nel breve periodo non subisce alterazioni, ma abbiamo cambiamenti significativi a seguito della conservazione a lungo termine [14].

I campioni provenienti dai cadaveri umani sono di difficile reperibilità per motivazioni di tipo etico e religioso, inoltre sono soggetti ad una grande variabilità dovuta ad età, patologie, storia di carico del soggetto, eventi traumatici passati ed etnicità; al contrario l'utilizzo di campioni animali riduce questa variabilità dato che dimensioni e proprietà meccaniche rimangono pressappoco uguali, inoltre è da ricordare la facilità di reperibilità di tali campioni; purtroppo esistono dei limiti come: le differenze anatomiche tra specie e le proprietà meccaniche dell'osso (studiare un campione animale o umano non può conferire risultati analoghi); queste principali differenze sono date dal fatto che i quadrupedi presentano un rachide maggiormente sottoposto a flessione, mentre quello umano da carichi assiali a compressione. Per cui l'utilizzo di campioni animali è giustificato *in vitro* quando si vogliono studiare le proprietà biomeccaniche non esplicitamente dipendenti dalla struttura del corpo vertebrale.

C'è da dire però che i test *in vitro* presentano delle limitazioni [14]:

- Difficoltà nella misurazione delle tensioni e delle deformazioni in zone che non siano in superficie;
- Utilizzo di ulteriori strumenti per l'acquisizione di misure aggiuntive, ciò comporta ad un aumento della complessità e dei costi;
- Ogni campione può essere testato a rottura (ovviamente) solo una volta;
- Se si volesse valutare delle condizioni di carico differenti è necessario realizzare un nuovo protocollo sperimentale che comporta un incremento di lavoro e costi.

Il comportamento meccanico del rachide può essere perciò studiato mediante modelli matematici, come i modelli agli elementi finiti (FE), utilizzandoli è possibile modificare i parametri di test idealmente infinite volte; di fatto risulta essere la metodologia più utilizzata dagli utenti che intendono partire da immagini

CT [18]. Utilizzare parallelamente sia test *in vitro* che modelli matematici adeguati permettono di ricavare i pro di entrambe le metodologie: i test *in vitro* possono fornire possibili scenari di frattura, misure sperimentali delle proprietà caratteristiche del materiale testato e la validazione quantitativa basata sulle proprietà meccaniche direttamente misurate dal campione, mentre i modelli matematici possono identificare le condizioni di carico più rilevanti a seguito di un elevato numero di tasks motoria cui è sottoposto il campione, semplificare la realizzazione dell'esperimento, ottimizzare l'uso di trasduttori per minimizzare l'errore e valutare le condizioni a contorno adatte [19].

In letteratura è possibile trovare diversi studi in cui test *in vitro* insieme a modelli matematici sono utilizzati per garantire la validazione di quest'ultimo, verificando quanto il modello sia una rappresentazione del comportamento reale che si sta simulando. La validazione è un aspetto fondamentale per garantire l'affidabilità del modello per l'applicazione in clinica [20].

3 Il metodo agli elementi finiti

Come detto nel capitolo precedente, l'utilizzo di modelli matematici adatti allo studio che si intende percorrere può essere un valido mezzo per raggiungere risultati importanti. Il metodo agli elementi finiti (FEM) nasce come tecnica di analisi di strutture e continui negli anni 40', da quel momento in poi, capendone le potenzialità, si è assistito ad un intensificarsi di studi in questo campo giungendo ad una formulazione matematica del FEM adatta alla risoluzione di equazioni differenziali con l'inserzione di condizioni a contorno. Ovviamente l'avvento di tecnologie sempre più moderne e l'aumento della potenza di calcolo utilizzabile, ha portato ad una crescita d'interesse nei confronti di questo metodo, ottimizzando anche i tempi computazionali utili alla risoluzione dei problemi. Oggi il metodo agli elementi finiti è utilizzato, oltre che per problemi di analisi strutturale, anche per molti altri rami dell'ingegneria, che spaziano dalle costruzioni meccaniche alla fluidodinamica, dai problemi di trasmissione del calore a quelli d'interesse elettrico e magnetico; infatti questi fenomeni fisici sono governati da precise equazioni matematiche di tipo differenziale, e se ne riesce ad ottenere un risultato esatto utilizzando geometrie semplici e comunque facendo uso spesso di semplificazioni importanti.

Il FEM semplifica il problema continuo andandolo a scomporre in un numero finito di elementi, dunque discretizzandolo; ognuno di questi risulta interconnesso con gli altri elementi adiacenti tramite punti chiamati nodi. Il dominio discretizzato prende il nome di *mesh* ed il metodo utilizzando per ottenerla si chiama *mesh generation*, operazione fondamentale per implementare un problema basato sul FEM.

Vengono poi definite delle funzioni chiamate funzioni di forma (o di interpolazione), che definiscono l'andamento della variabile incognita all'interno di ogni elemento in funzione dei suoi valori nodali che, quindi, diventano le incognite fondamentali del problema; queste funzioni sono date in forma di polinomio algebrico o trigonometrica.

Riferendoci ad un problema di natura strutturale, per esempio impostato secondo il metodo degli spostamenti, le incognite primarie sono gli spostamenti ai nodi, invece se fosse un problema di natura termica, le incognite sarebbero i flussi nodali del calore.

3.1 La formulazione del FEM

Approfondiamo il metodo agli elementi finiti analizzando un caso di calcolo strutturale. Nella figura seguente vediamo un corpo nel piano suddiviso in elementi finiti [21].

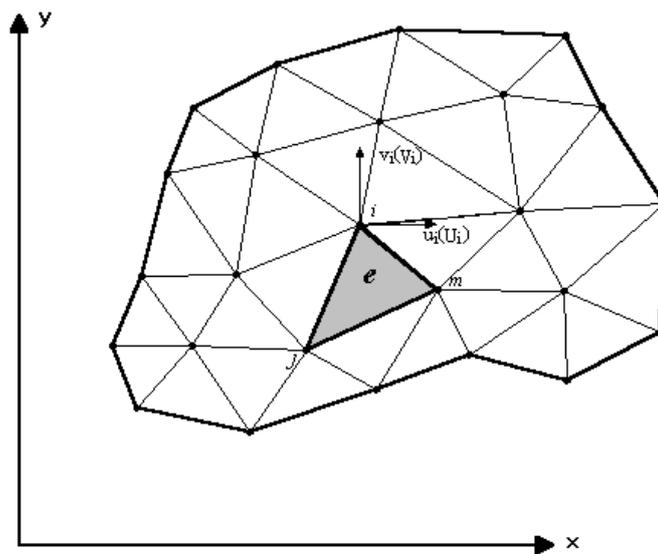


Figura 3.1 - Corpo suddiviso in elementi finiti di forma triangolare

Partendo dall'analisi dei singoli elementi, si può raggiungere come risultato il comportamento globale; per far ciò si utilizzano i valori nodali d'interesse, ai quali vengono associati le funzioni di forma definite nel caso lineare come:

$$N_1(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x = x_1 \\ 0 & \text{se } x = x_2 \end{cases} \quad N_2(x) = \begin{cases} 0 & \text{se } x = x_1 \\ 1 & \text{se } x = x_2 \end{cases}$$

Riferendoci alla figura 3.1 possiamo svolgere la seguente analisi:

$$\bar{u}_e = \sum_k \bar{N}_k * \bar{a}_k = \bar{N}_k * \bar{a}_k$$

Dove \bar{u}_e è il vettore spostamento di un punto all'interno dell'elemento, \bar{N}_k è il valore della funzione di forma valutata in corrispondenza del nodo K, mentre \bar{a}_k rappresenta il valore di spostamento dello stesso nodo, in particolare questi valori ai nodi \bar{a}_e vengono definiti gradi di libertà dell'elemento stesso.

Partiamo da uno studio semplificato, un elemento monodimensionale a due nodi di lunghezza L; supponiamo che lo spostamento vari all'interno dell'elemento in modo lineare:

$$\bar{u}_e(x) = \alpha + \beta * x$$

Dove i parametri α e β sono scelti in modo tale che:

$$\bar{u}_e(x_1) = a_1$$

$$\bar{u}_e(x_2) = a_2$$

Con a_1 e a_2 definiti come gli spostamenti incogniti ai nodi esprimibili in funzione delle coordinate nodali tramite le espressioni:

$$a_1(x) = \alpha + \beta * x_1$$

$$a_2(x) = \alpha + \beta * x_2$$

Ricombinando l'equazione del vettore spostamento di un punto all'interno dell'elemento in funzione dei parametri α e β si può ricavare:

$$\bar{u}_e(x) = \frac{a_1 * x_2 - a_2 * x_1}{x_2 - x_1} - \frac{a_2 - a_1}{x_2 - x_1} * x$$

Più elegantemente si potrebbe ottenere un'altra relazione introducendo le funzioni di forma che, in questo caso particolare, descriveranno una dimensione; esprimendo come infinite le funzioni di forma in funzione della variabile x , si può ricavare l'equazione:

$$\bar{u}_e(x) = N_1(x) * a_1 + N_2(x) * a_2$$

Avendo solo 2 nodi, è stata adottata l'approssimazione lineare per il campo degli spostamenti che, una volta noti questi, le deformazioni (che vengono definite incognite secondarie in modo analogo alle tensioni per un problema di natura strutturale) si possono ricavare le relazioni della teoria dell'elasticità, quindi avremo:

$$\varepsilon_{xx} = \frac{\delta u}{\delta x} \quad \varepsilon_{yy} = \frac{\delta v}{\delta y} \quad \gamma_{xy} = \frac{\delta u}{\delta y} + \frac{\delta v}{\delta x}$$

Che in forma matriciale saranno:

$$\bar{\varepsilon} = \begin{matrix} \varepsilon_{xx} \\ \varepsilon_{yy} \\ \varepsilon_{xy} \end{matrix} = \begin{matrix} \frac{\delta}{\delta x} & 0 \\ 0 & \frac{\delta}{\delta y} \\ \frac{\delta}{\delta y} & \frac{\delta}{\delta x} \end{matrix} * \begin{matrix} u \\ v \end{matrix} = \bar{S} * \bar{u}$$

Con S definito operatore matriciale lineare; quest'ultima relazione può essere riscritta introducendo il vettore spostamento di un punto all'interno dell'elemento:

$$\bar{\varepsilon} = \bar{S} * \bar{u} = \bar{B} * \bar{a}$$

Quindi, in accordo con la teoria dell'elasticità, tensioni e deformazioni sono direttamente correlate, ciò viene espresso dalla legge di Hooke che diviene:

$$\bar{\varepsilon} = \bar{D} * \bar{\varepsilon}$$

Dove \bar{D} rappresenta la matrice che esprime le proprietà del materiale.

Prendendo per esempio uno stato piano delle tensioni avremo:

$$\begin{matrix} \sigma_{xx} \\ \sigma_{yy} \\ \sigma_{xy} \end{matrix} = \frac{E}{1-\nu^2} * \begin{matrix} 1 & \nu & 0 \\ \nu & 1 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1-\nu}{2} \end{matrix} * \begin{matrix} \varepsilon_{xx} \\ \varepsilon_{yy} \\ \varepsilon_{xy} \end{matrix}$$

Dove ν rappresenta il modulo di Poisson mentre E il modulo di Young.

Le tensioni potrebbero essere calcolate in ogni punto dell'elemento in modo indipendente, andando a coinvolgere però la derivata parziale degli spostamenti, questo risulta essere meno preciso di quello degli spostamenti stessi; il metodo più sicuro è valutare le tensioni in punti precisi chiamati di Gauss, interni all'elemento ed utilizzati nell'equazione utile in seguito per il calcolo della matrice di rigidezza propria dell'elemento.

3.2 La formulazione variazionale

Il metodo agli elementi finiti viene inteso come un metodo variazionale, intendendo la trasformazione in forma integrale delle equazioni differenziali che governano il sistema e, tale integrale, viene definito funzionale. Intendendolo in questo modo, il calcolo variazionale si occupa di valutare la stazionarietà del funzionale, in particolare la ricerca del minimo vuol dire ottenere le equazioni algebriche lineari di equilibrio che rappresentano il punto di partenza del FEM. Inoltre, la forma integrale si mostra come più adatta al FEM in quanto impone delle condizioni che vanno soddisfatte solo in senso medio, quelle imposta dalle equazioni differenziali invece bisogna che siano verificate in ogni punto materiale del sistema.

In ambito strutturale, il funzionale è rappresentato dall'energia potenziale il cui valore deve essere stazionario e minimo per variazioni di spostamento ammissibili, in modo tale che il sistema sia in equilibrio stabile; tale energia, per un corpo elastico, è definita come la differenza tra l'energia di deformazione E ed il potenziale dei carichi che agiscono all'interno di un corpo o sulla superficie W [22]:

$$\prod_P = E - W$$

Dove per ogni singolo elemento di volume esiste la relazione:

$$E_e = \int_{V_e} \frac{1}{2} \bar{\epsilon}_e^T * \bar{\sigma}_e dV_e$$

Che può essere espressa anche come:

$$E_e = \int_{V_e} \frac{1}{2} \bar{B}_e^T * \bar{a}_e^T * \bar{D}_e * \bar{B}_e * \bar{a}_e dV_e$$

Il valore complessivo dell'energia di deformazione si ottiene sommando su tutti gli elementi del corpo $E = \sum_e E_e$.

Passando al calcolo del lavoro W, questo si ottiene come somma di 3 contributi:

1. Lavoro delle forze di massa F agenti all'interno dell'elemento W_m :

$$W_{M_c} = \int_{V_e} \bar{u}_e^T * \bar{F} dV_e$$

2. Lavoro dei carichi distribuiti Φ agenti sulla superficie dell'elemento W_D :

$$W_{D_c} = \int_{S_e} \bar{u}_e^T * \bar{\Phi} dS_e$$

3. Lavoro dei carichi concentrati P agenti sui nodi dell'elemento W_C :

$$W_{C_e} = \bar{a}_e^T * \bar{P}$$

Complessivamente per ognuno degli elementi avremo la somma di ogni contributo:

$$W_e = W_{M_c} + W_{D_c} + W_{C_e} = \int_{V_e} \bar{N}_e^T * \bar{a}_e^T * \bar{F} dV_e + \int_{V_e} \bar{N}_e^T * \bar{a}_e^T * \bar{\Phi} dS_e + \bar{a}_e^T * \bar{P}$$

Rielaborando le espressioni precedenti otteniamo questa equazione per il potenziale:

$$\prod_P = \frac{1}{2} * \sum_e \bar{a}_e^T * \bar{K}_e * \bar{a}_e - \sum_e \bar{a}_e^T * \bar{r}_e - \bar{A}^T * \bar{P}$$

Con \bar{r}_e vettore dei carichi agenti sull'elemento (carichi di massa distribuiti), \bar{A} corrisponde al vettore dei gradi di libertà dell'intero sistema (pari al prodotto del numero degli elementi con \bar{a}_e) e K_e pari alla matrice di rigidezza definita localmente in quanto propria dell'elemento:

$$\bar{K}_e = \int_{V_e} \bar{B}_e^T * \bar{D}_e * \bar{B}_e dV_e$$

Con matrice di rigidezza dell'intera struttura pari a K ed R il vettore dei carichi complessivi agenti sulla medesima, otteniamo la forma finale del potenziale:

$$\prod_P = \frac{1}{2} * \bar{A}^T * \bar{K} * \bar{A} - \bar{A}^T * \bar{R}$$

Otteniamo quindi infine l'insieme di equazioni algebriche lineari la cui soluzione ci fornisce i valori delle incognite primarie \bar{A} dell'intera struttura partendo dall'imposizione della stazionarietà:

$$\left(\frac{\partial \Pi_P}{\partial \bar{A}}\right) = (0) \quad \rightarrow \quad \bar{K} * \bar{A} = \bar{R}$$

Tale sistema è risolvibile in modo esatto con metodi diretti se l'ordine non è troppo elevato, o in alternativa con procedure iterative per approssimazioni successive però assegnando dapprima le condizioni a contorno, di solito definite come combinazione di spostamenti definiti e di prescritte forze applicate.

Conoscendo gli spostamenti ai nodi, utilizzando le funzioni di forma, possiamo ricavare gli spostamenti all'interno degli elementi e in seguito, applicando le relazioni della teoria dell'elasticità, le deformazioni e le tensioni in ogni punto del sistema.

Il metodo agli elementi finiti quindi trasforma la risoluzione di un problema complesso definito in un dominio continuo in un sistema di equazioni lineari semplificato.

3.3 Criteri di convergenza

Si definisce convergente monotonicamente, qualunque metodo semplificato utile per la risoluzione di un'equazione o di un sistema di equazioni che se al crescere dell'accuratezza dell'approssimazione, la soluzione tende asintoticamente verso la soluzione esatta; nel FEM un modello può essere reso accurato usando diverse strategie:

- Aumentando il grado del polinomio che rappresenta le funzioni di forma;
- Aumentando il numero di elementi che definiscono la struttura.

Inoltre, per essere monotonicamente convergente all'infittimento della mesh, gli elementi devono soddisfare i criteri di completezza e compatibilità, a patto che questa operazione si faccia partendo dalla mesh precedente, ovvero non modificando la posizione dei nodi della mesh.

Un elemento è definibile come completo se:

- Le funzioni di forma rappresentano almeno stati di deformazione (tensione) costanti;

- Le funzioni di forma devono rappresentare moti di corpo rigido in modo tale che se l'elemento ruota o trasla rigidamente non abbiamo una deformazione (non ci devono essere gaps, deve essere assicurato il contorno dell'elemento).

Ciò significa che le funzioni di forma devono essere continue sia all'interno che al contorno dell'elemento fino alla derivata di ordine $n-1$, con n ordine delle derivate che compaiono nel funzionale, in modo tale che, nel passaggio tra un elemento e quelli adiacenti, la funzione incognita spostamento rimanga sempre continua con tutte le sue derivate fino all'ordine $n-1$, solo la derivata n -esima potrà avere discontinuità finita. Fisicamente vuol dire che non bisogna avere in nessun caso delle fessure tra un elemento e l'altro, bisogna garantire la continuità dell'elemento. La compatibilità invece è un concetto che non interessa il singolo elemento ma l'assemblaggio completo del corpo, in particolare due elementi contigui, per essere definiti come compatibili, devono avere le stesse dimensioni e lo stesso numero di nodi nel lato a contatto.

Ovviamente essendo un metodo approssimato, la FEM rimane una tecnica soggetta ad errore; questi derivano dalla discretizzazione del dominio, dai metodi numerici impiegati per la risoluzione e dagli errori propri dei calcolatori. Una stima matematica dell'errore si può ottenere estrapolando alcuni indicatori dai risultati in modo da valutare per ogni elemento l'entità dell'errore commesso.

3.4 Le non linearità

In particolare, nell'uso di entità diverse a contatto, risulta utile analizzare il sistema come se fosse un sistema non lineare; generalizzando il principio dei lavori virtuali (nato per studiare entità con ipotesi di piccoli spostamenti e deformazioni) il metodo principale è lo schema di Newton-Raphson partendo da equazioni lineari semplificate, la variabile per eccellenza di questa metodologia è il tempo ma risulta valido con qualunque altro tipo di variabile/i.

Andiamo ad analizzare i diversi casi di non linearità.

Non linearità geometriche

Questo è il tipo di non linearità più comune; esistono casi in cui, pur avendo deformazioni piccole ma mostrando un comportamento elastico, ci troviamo davanti a spostamenti considerevoli, in questo modo l'ipotesi di piccoli spostamenti non è più valida. Rimanendo nell'ipotesi di elasticità lineare, studiamo questo caso come una successione di deformazioni consecutive, dove ciascuna si sposta di poco rispetto all'altra; in questo caso, come in quello di Newton-Raphson, si procede iterativamente ipotizzando un iniziale valore di spostamento (che può essere anche nullo) e, conoscendo la matrice di rigidezza del corpo, arriviamo a derivare il vettore delle forze interne, stima che sarà diversa rispetto al vettore delle forze esterne applicate; avendo ipotizzato una matrice di rigidezza, con questa possiamo arrivare alla variazione di spostamento necessaria per eguagliare i due vettori. A questo punto si calcola la nuova approssimazione del vettore spostamento e si procede iterativamente, continuando fino a quando non viene soddisfatta la condizione di convergenza, scelto in modo tale da ottenere un giusto compromesso tra precisione e tempo di risoluzione.

La scelta della variabile è anch'essa dipendente dal senso fisico del problema e, in alcuni casi, da aspetti d'implementazione numerica dell'algoritmo

Non linearità dei materiali

Queste sono tipi di non linearità che non portano problemi da un punto di vista della risoluzione numerica, piuttosto la grande complessità della definizione dei comportamenti post-elastici a complicarne la risoluzione, soprattutto nel caso di materiali biologici tale leggi diventano sempre più complesse.

Ciò che porta a non linearità sono per esempio i comportamenti viscoelastici, di creep e di rilassamento in quanto la matrice di rigidezza risulta dipendente dal tempo, occorre quindi imporre delle condizioni a contorno anch'esse in funzione del tempo. Bisogna suddividere l'intervallo temporale in piccoli incrementi e risolvere il problema per ognuno di essi con gli schemi usati in Newton-Raphson. Oltre alla questione temporale, nello studio della plasticità si introduce anche la

dipendenza dovuta al grado di deformazione della matrice di elasticità; in pratica si va a definire per via numerica, una legge costitutiva appropriata che restituisce la matrice di elasticità per ogni livello di deformazione, risolvendo il problema con uno schema incrementale, simile a quello usato per le non linearità geometriche, ricalcolando ad ogni passo la matrice di elasticità.

3.5 Il FEM e la biomeccanica

Il metodo agli elementi finiti è un potente strumento sempre più utilizzato per la risoluzione di problemi molto complessi, formulati attraverso equazioni differenziali in molti ambiti ingegneristici.

Uno dei rami in cui ha trovato un notevole impiego è indubbiamente l'ingegneria biomedica, in particolare nell'ortopedia, dove è fondamentale riuscire a studiare problemi strutturali su domini composti da materiali non omogenei ed anisotropi, con equazioni costitutive non lineari, per predire deformazioni e stati di tensione delle strutture biologiche.

Per consentire l'applicabilità *in vivo* del metodo occorre, innanzi tutto, ricavare la geometria dell'organo utilizzando esami non invasivi; i metodi più utilizzati sono quelli analoghi all'analisi diagnostica: risonanza magnetica (RM), la tomografia computerizzata (CT), ecc. In particolare, la CT è la tecnica più utilizzata data la qualità delle informazioni che ci fornisce sia in termini geometrici che di proprietà meccaniche, in particolar modo, dei segmenti ossei, la RM, infatti, è più adatta allo studio di tessuti molli (risulta molto utile ad esempio per definire lo stato e la forma dei dischi intervertebrali).

Una delle applicazioni più importanti della FEM nella biomeccanica riguarda la costruzione di modelli di segmenti scheletrici *subject-specific* da dati CT, consentendo uno studio più accurato e meno generalizzato; validata la bontà di questi modelli, vengono utilizzati per lo studio di nuovi prototipi o per l'analisi retrospettiva e la predizione dell'*outcome* di differenti metodologie interventistiche e farmacologiche. Con questo metodo siamo in grado, in definitiva, prevedere in modo non invasivo le sollecitazioni, le deformazioni e gli spostamenti relativi

indotti in strutture articolate o compatte che siano, le condizioni fisiologiche o patologiche dell'organo o segmento osseo.

4 Modellazione CT-to-FEM delle vertebre. Stato dell'arte e opportunità innovative.

Nei capitoli precedenti ci siamo soffermati sull'identificazione della zona anatomica d'interesse, dei problemi biomeccanici a cui può andare incontro e al mezzo che abbiamo scelto di utilizzare per svolgere lo studio; in particolare, questo lavoro di tesi si soffermerà su uno studio preliminare in cui verranno identificate ed analizzate parte delle principali caratteristiche innovative.

Il lavoro è partito con un'importante ricerca di natura bibliografica svolta insieme alla collega tesista Francesca Gazzani, presso il Laboratorio di Tecnologia medica (LTM) dell'Istituto ortopedico Rizzoli di Bologna, nata con lo scopo di identificare:

- Gli obbiettivi dei principali studi presenti in letteratura;
- Le caratteristiche ed i mezzi utilizzati all'interno delle varie fonti;
- Le variabili d'interesse, in modo da avere un confronto diretto con gli altri risultati reperibili.

Questa ricerca ci ha permesso di capire la grande variabilità che un settore così specifico ci può fornire, e come ognuna di queste caratteristiche possa influenzare l'esito del risultato finale, ognuna col proprio peso ma ugualmente importante.

4.1 Senso e scopo di utilizzo della metodologia CT-to-FEM

Partendo da immagini diagnostiche, l'obbiettivo della tecnica CT-to-FEM è quello di ottenere un modello che, caratterizzato da corrette e valide proprietà biologiche e meccaniche, sia in grado di emulare nel modo migliore possibile il comportamento biomeccanico dell'organo o segmento osseo d'interesse. Il *plus* di questa tecnica è quello di poter ottenere dei risultati altamente *subject specific*, ciò ci permette di studiare e ricavare delle soluzioni per eventuali danni di natura

patologica o traumatologica, o più semplicemente per valutare l'esito di un determinato trattamento clinico o farmacologico.

Come si può ben intuire, la metodologia utilizzata per ottenere un risultato utile ad una diagnosi preliminare o ad uno studio post-terapeutico è la medesima, ciò che cambia è cosa andiamo a valutare come output; di fatto:

- Usare una tecnica CT-to-FEM in un ambito diagnostico-preventivo, comporta un confronto tra le proprietà di un campione lesionato con quelle proprie di un campione sano; si fa quindi un ragionamento più orientato sul confronto tra il campione e lo stato fisiologico sano, in quanto difficilmente un soggetto ha e fornisce informazioni di prima e dopo l'avvento della lesione;
- Usarla in un ambito puramente farmacologico, o più in generale per valutare la resa di un trattamento clinico, implica un confronto tra le proprietà del campione nello stato pretrattamento con quelle nello stato di post-trattamento; si analizza un eventuale miglioramento delle proprietà del campione con l'obiettivo di raggiungere le proprietà fisiologiche di un individuo sano.

Gli studi presi in considerazione si sono presentati maggiormente come mezzo per emulare uno stato reale del campione più che con un obiettivo specifico; lo studio di nostro interesse, invece, si va a focalizzare in ambito più settoriale come può essere quello dello studio delle *tumor lesion*, le quali non devono essere viste semplicemente come un'alterazione dell'anatomia, ma anche come un cambiamento di natura biomeccanica nelle zone interessate dalla lesione dovuta a cause di natura patologica.

La presenza, in particolare, di metastasi all'interno delle vertebre le rende più suscettibili a fratture per compressione quando soggette a carichi fisiologici e ai comuni carichi che si incontrano nella vita quotidiana. C'è da dire che comunque ancora oggi non esiste una classificazione appropriata delle lesioni dovute a metastasi di natura e forma diversa; di fatto avere di fronte metastasi di grandezza maggiore o minore, localizzate in un punto piuttosto che in un altro e con determinate proprietà istologiche dipendenti dalla provenienza, alterano il risultato finale in modo considerevole.

Nonostante il nostro obiettivo di studio, non è da sminuire l'importanza di uno scopo di natura farmacologica, infatti la presenza di patologie ossee come l'osteoporosi comporta un indebolimento meccanico della vertebra, ciò potrebbe portare anche a lesioni importanti; per questo risulta importante saper e poter valutare nel migliore dei modi, all'interno di questo quadro, la resa di un trattamento clinico valutandone la bontà e la validità.

4.2 Caratteristiche dei modelli

Abbiamo già parlato della grande variabilità che contraddistingue ogni modello dall'altro; di fatto, in letteratura è molto difficile trovarne di analoghi, difficoltà giustificata dal fatto che, nel corso del tempo, ben pochi studi sono riusciti ad ottenere risultati apprezzabili pur utilizzando le tecniche più innovative. La variabilità, come vedremo nel corso di questo paragrafo, parte dalla sorgente delle informazioni, sino all'utilizzo di determinate proprietà all'interno del modello stesso.

Sorgente dell'immagine

Nella metodologia scelta da noi, quindi la CT-to-FEM, com'è facilmente intuibile, la sorgente radiologica di imaging ricopre un ruolo fondamentale nell'ottenimento di risultati affidabili e validi. Nel capitolo 3 abbiamo già parlato della differenza che esiste tra l'utilizzo di una risonanza magnetica (RM) o di una tomografia computerizzata (CT) e, dato l'obiettivo dello studio, si deduce che la scelta migliore è senza dubbio l'utilizzo di immagini CT.

Definire l'utilizzo di una tomografia computerizzata però non basta, gli studi analizzati infatti presentano l'utilizzo di 3 particolari versioni di CT:

- μ -CT scanning;
- High-resolution computed tomography (hrCT);
- Quantitative computed tomography (QCT).

La μ -CT rappresenta l'innovazione più recente in termini di imaging CT; le proprietà principali sono l'ottima risoluzione (ordine dei 100 nm) e la capacità di poter ricostruire un volume in 3D automaticamente, in quanto, grazie alla rotazione del campione in analisi, siamo in grado di ottenere tutte le slice nei diversi versi di acquisizione. Il problema più grande sono i tempi di acquisizione, infatti passa dai minimo 40 minuti per campioni particolarmente piccoli, alle 12 ore per quelli di dimensioni ragguardevoli [23].

La hrCT si caratterizza anch'essa per l'ottima risoluzione (0.5 mm) rispetto ad una CT classica, ma comunque non risulta una delle metodologie più utilizzate in letteratura ma tutt'altro [24].

La QCT invece si è mostrata come la tecnica preferita dagli studiosi del campo, di fatto si mostra particolarmente indicata nella zona anatomica lombare ed è in grado di fornire importanti informazioni riguardo la densità del materiale osseo (BMD) [25]. In più, l'esperienza pregressa degli ingegneri interni del laboratorio e la possibilità di accesso solo a fonti cliniche dell'istituto ci ha orientato sin da subito a questa scelta.

Metodo di creazione del modello

Lo step successivo riguarda l'identificazione della geometria del modello, per far ciò ci sono due metodologie principali:

- Segmentazione;
- Voxel Mesh.

Il metodo classico è rappresentato dall'utilizzo della segmentazione, per cui delineare il bordo del campione a partire dall'immagine radiologica manualmente o automaticamente, questa rappresenta una scelta in cui conta molto l'abilità dell'operatore o la qualità del codice che riconosce i bordi automaticamente, però se ben fatta è una soluzione che permette di ottenere risultati egregi seppur in tempi più lunghi.

L'alternativa principale alla segmentazione, che si è dimostrata una valida alternativa soprattutto negli ultimi anni, è l'utilizzo della tecnica del Voxel Mesh; da definizione il voxel è l'analogo in 3D del pixel, quindi in funzione della qualità

dell'imaging (non è un caso che i principali utilizzatori di questa metodologia si orientano all'uso della μ -CT) riusciamo ad ottenere risultati validi, c'è da dire che però, essendo un procedimento quasi totalmente automatizzato, riesce sì a ridurre i tempi computazionali di creazione del modello, però è facile che venga portato ad errore dalla presenza di artefatti.

Avendo giustificato prima la scelta della QCT, e data comunque l'esperienza dei tutor in laboratorio, ci siamo orientati verso l'utilizzo della segmentazione classica, dati anche i buoni risultati ottenuti in passato.

Le proprietà dei materiali

La definizione delle proprietà in termini di rigidità di ognuno degli elementi costituenti il modello è di primaria importanza per la buona riuscita dell'esperimento; ottenere una geometria con, di fatto, delle proprietà elastico-plastiche che si avvicinano alla realtà sono un passo importante per incorrere in risultati positivi.

Un lavoro importante è stato svolto dal Helgason [26], che, in un suo importante articolo di review, ha messo a confronto per i segmenti ossei di maggior interesse le leggi che ne assegnano le proprietà meccaniche migliori.

In letteratura, i principali articoli di riferimento, prendono spunto da un numero ristretto di leggi, come nel caso delle leggi definite da Keyak [27] e Kopperdahl [28] che si sono rivelate come quelle maggiormente scelte ed utilizzate. La particolarità è che se in Kopperdahl la legge definita è propria del segmento vertebrale, nel caso di Keyak si prende spunto da una legge definita per il femore, ottenendo comunque risultati importanti come nel caso di Imai [29].

Questa particolarità dell'utilizzo di leggi rappresentanti le proprietà femorali, è stata analizzata anche in questo studio, mettendo a confronto risultati di leggi entrambe definite da Morgan per il femore e le vertebre [30], questa scelta è stata fatta proprio per conto dello studio fatto da Helgason [26] che ha collaborato con i miei tutor in passato, e per le loro esperienze pregresse in altri articoli scientifici che hanno portato a risultati egregi.

Scelta d'utilizzo della shell

Discorso parallelo alla scelta della legge che definisce le proprietà dei materiali, va fatto anche nella scelta dell'utilizzo di una shell esterna al modello che mi identifichi l'osso corticale. L'utilizzo di una legge che fornisce proprietà particolarmente deboli, risulta indicata nell'utilizzo della shell, a differenza della scelta di una legge che conferisce proprietà meno malleabili.

Generalmente si preferisce utilizzare la prima opzione, data l'evidente differenza elastica tra l'osso corticale e trabecolare delle vertebre.

Le proprietà assegnate alla shell dovranno inoltre rispecchiare nel miglior modo possibile quelle che identificano l'osso corticale, prendiamo come esempio Imai (che alla fine rappresenta il comportamento generale in letteratura) che assegna una rigidità di 10 GPa e un coefficiente di Poisson di 0,4 [29].

Noi, parallelamente alla scelta di voler testare due differenti leggi, abbiamo deciso di verificare entrambe le scelte in funzione delle proprietà assegnate.

Variabili di output

Analizzando da letteratura gli studi principali riguardanti i modelli con elementi finiti di singole vertebre o di segmenti vertebrali del tratto toraco-lombare con coinvolgimento metastatico, si è cercato di capire anche quali fossero le principali grandezze morfologiche legate all'effettivo rischio di frattura; in seguito queste sono state suddivise in: fattori biomeccanici di rischio, variabili morfologiche e variabili di carico; noi, per l'applicazione che faremo nel nostro studio, ci soffermeremo sulla prima famiglia di grandezze dove, ad oggi, la più grande limitazione è che non sono state definite delle soglie per le quali si passa da una condizione di sicurezza ad una di instabilità.

Con fattore di rischio andiamo a definire quel valore di output sperimentale che è correlato con l'avvento di una frattura, questi valori sono:

- **Vertebral Bulge (VB):** si intende il massimo rigonfiamento radiale del corpo vertebrale quando è sottoposto ad un carico, viene misurato lungo la linea mediana nel piano trasversale in direzione postero-anteriore; rappresenta il

fattore di rischio maggiormente identificativo per quanto riguarda il tipo di frattura più pericoloso che è quello per esplosione [31];

- Load induction canal narrowing (LICN): rappresenta il restringimento del canale midollare indotto dal carico applicato;
- Posterior wall tensile hoop strain (PWTHS): rappresenta la deformazione cerchiante della parete posteriore;
- Axial displacement (VH);
- Axial strain (ϵ -strain);
- Hoop strain (ϵ -hoop);
- Pressione ai pori (POR): rappresenta la massima pressione nei pori dell'osso trabecolare di una vertebra.

Tutti questi fattori, ovviamente, in presenza di elementi metastatici all'interno della vertebra, presentano delle alterazioni importanti tanto quanto è influente la metastasi.

In particolare, il fattore LICN risulta altamente correlato con il VB ($R^2=0.992$) ma nonostante ciò non viene identificato come un fattore importante nella valutazione dei modelli [31]; anche l' ϵ -hoop è fortemente correlato con il VB ($R^2=0.93$) e, dato che sia l' ϵ -hoop che il LICN sono valori che al loro aumentare aumentano il rischio di frattura, il VB viene inteso come la misura principale con il quale si definisce il rischio di frattura.

Parallelamente a VB e ϵ -hoop, in questo studio abbiamo deciso di dare importanza anche a ϵ -strain e VH in funzione dello scopo del progetto di tesi.

Il criterio a rottura

La definizione di questo criterio ha lo scopo di stabilire se lo stato tensionale dell'elemento strutturale analizzato è tale da provocare il cedimento inteso come rottura o snervamento [32], questo si basa sul mettere in relazione i parametri critici del materiale, la tensione di rottura o snervamento ottenute tramite prove a trazione o, come in questo caso, a compressione, con la resistenza del campione coassiale al carico [32].

Il criterio a rottura è definito tramite una legge che può essere lineare o non lineare:

- Nell'ipotesi di legge lineare, generalmente si persegue la strada dell'elemento elastico lineare, di cui è semplice arrivare a soluzione; il nostro caso di studio preliminare si presenterà di fatto come limitato a tale rappresentazione, la complessità e la bontà del modello andrà ad aumentare insieme all'aggiunta di leggi non lineari adeguate;
- Perseguendo invece la strada di una legge non lineare, ovviamente andremo ad aumentare la complessità del modello in analisi, inserendo, ad esempio, comportamenti elastici non lineari o leggi plastiche; in particolare, in seguito allo studio bibliografico condotto, i criteri a rottura maggiormente incontrati sono stati:
 - a) Criterio di Drucker-Prager: è una generalizzazione del criterio di Mohr-Coulomb ed è dipendente dalla presenza di una pressione [33]; l'articolo ricondotto da Imai, già presentato nel corso del paragrafo, utilizzando questo criterio ha permesso di ottenere notevoli risultati, pur essendo non molto utilizzato in letteratura abbiamo deciso di soffermare la nostra attenzione su di esso per capirne i vantaggi ottenibili;
 - b) Criterio di Von Mises: è un criterio trattante i materiali duttili, isotropi e con uguale resistenza sia a trazione che a compressione; ha origine dal principio secondo cui lo snervamento del materiale si raggiunge quando l'energia di deformazione distorcente raggiunge un valore limite [34]; si presenta come il criterio maggiormente utilizzato in letteratura.

Questo lavoro di tesi, come già detto, trattandosi di un modello elastico lineare, non si incentrerà sulla definizione del criterio, lasciando il compito agli studi successivi a questo. Comunque, l'intenzione comune è quella di poter implementare il criterio di Drucker-Prager utilizzato in modo da svolgere un confronto diretto col *gold standard*.

4.3 La validazione sperimentale

Per poter essere applicabile a clinicamente, un modello FEM adeguato deve passare da un processo di validazione sperimentale, in modo da verificare l'effettiva bontà dello studio eseguito. L'obiettivo della ricerca a cui ci riferiamo si presta ad uno studio delle *tumor lesion* come fattore influente della biomeccanica vertebrale, questo specifico settore ha portato negli anni a risultati, seppur interessanti, ma di scarsa resa in termini validativi.

L'articolo di Whyne, seppur seguendo una metodologia diversa da quella che presenteremo, poneva come obiettivo finale la creazione di un modello biomeccanico valido che potesse emulare nel modo migliore possibile la presenza di tumor lesion, ma pur ottenendo discreti risultati in termini di spostamento (con coefficienti di correlazione compresi tra $r^2=0,92$ e $r^2=0,99$ nelle diverse direzioni), non è riuscita ad ottenere buoni risultati in termini di determinazione della rigidità assiale ($r^2=0,59$), delle deformazioni misurate da estensimetri ($r^2=0,08$), e del carico a rottura ($r^2=0,62$), caratteristiche comunque determinanti per l'ottenimento di corrette caratteristiche meccaniche [31].

Più recentemente Giambini ha approfondito nuovamente questa tematica introducendo l'utilizzo del X-FEM per la determinazione della propagazione della frattura, nonostante ciò non si è riusciti ad ottenere risultati soddisfacenti in termini di rigidità (errore = 69%) e carico a rottura (errore = 40%) [35].

Nell'ambito di un più generale studio biomeccanico delle vertebre, Crawford in due suoi articoli ha testato le due metodologie principali per la definizione del modello FEM: BMD e CT to FE. Lavorando con le medesime fonti e metodologie di analisi e di testing, ha raggiunto la conclusione che la metodologia CT to FEM porta ad avere risultati migliori della predizione attraverso la sola BMD. Purtroppo, l'utilizzo della tecnologia voxel FEM non segue la metodologia di nostro interesse, per cui è stato escluso come papabile studio di riferimento [36] [37].

Altre fonti rilevanti in termini di bontà dei risultati sono quelli di Dall'ara [38], Zeinali [39] e di Pahr [40], anch'essa con metodologia voxel FEM, nonostante ciò entrambi hanno scelto di rimuovere entrambi gli endplate per effettuare le

simulazioni e, dato il nostro interesse di voler analizzare il comportamento proprio degli endplate vertebrali, sono stati esclusi dal confronto.

Discorso simile va fatto per Buckley che, seppur fonte di ispirazione per gli studi prima citati per l'utilizzo della QCT e della tecnica del voxel FEM, ha ottenuto risultati peggiori in termini di rigidità ($r^2=0,39$) e di forza assiale ($r^2=0,34$) [41]. Choisine, seguendo anche lo studio di Liebschner [42], pur utilizzando metodologie come nell'acquisizione delle immagini (QCT), di analisi per il raggiungimento del modello FEM (seguendo la tecnica del CT to FEM e della segmentazione per l'ottenimento della FEM) uguali alle nostre e che mantengono l'endplate superiore, seppur con risultati sufficienti (Choisne $r^2=0,78$, Liebschner $r^2=0,81$ per la rigidità), non li abbiamo reputati adatti al confronto [43].

Analizzando i vari casi di studio, si è notato come la presenza della shell all'interno del modello per andare ad emulare la presenza effettiva dell'osso corticale, unita a leggi costitutive e analisi a rottura valide, comporti un miglioramento dei risultati; prendiamo in esempio il caso studiato da Imai [29], partendo da una fonte QCT come nel nostro caso, e seguendo la tecnica del CT to FEM e della segmentazione è riuscito, seppur con qualche dubbio metodologico della prova sperimentale (velocità di carico) e della legge descrittiva del modello a rottura (non descrivendo l'implementazione del criterio di Drucker-Prager), è riuscito ad ottenere eccellenti risultati ($r^2=0,94$ per il carico a snervamento, $r^2=0,83$ per la deformazione e $r^2=0,97$ per il carico a rottura), diventando in tal modo il *gold standard* del nostro caso di studio.

4.4 Punti aperti e direzioni di sviluppo

Sebbene ci siano delle caratteristiche che in letteratura trovano un riscontro nelle scelte effettuate da noi per l'implementazione del modello, alcuni punti chiave non hanno soddisfatto alcuni dubbi, talvolta fondamentali nella buona riuscita dello studio.

La prima caratteristica che coglie senza dubbio la nostra attenzione è l'applicazione di un carico uniforme ed unidirezionale sull'intera superficie superiore del campione, che essa sia con o priva dell'endplate; questa ovviamente non può

rappresentare un caso fisiologico, e la conferma ci è pervenuta dallo studio effettuato da Jackman, dove si è analizzato il comportamento a rottura di segmenti vertebrali costituiti dalla vertebra L1 con gli endplate delle vertebre adiacenti (T12 e L2) e i dischi intervertebrali interessati; si è notato che la presenza dei dischi influisce notevolmente sulla distribuzione del carico sull'endplate ottenendo non un carico uniforme (analogo quasi ad uno spostamento imposto) come visto in letteratura all'interno di tutti gli studi di riferimento, ma si nota uno spostamento dell'endplate notevolmente più accentuato nella zona centrale, con un graduale abbassamento d'intensità avvicinandosi ai bordi dell'endplate [44].

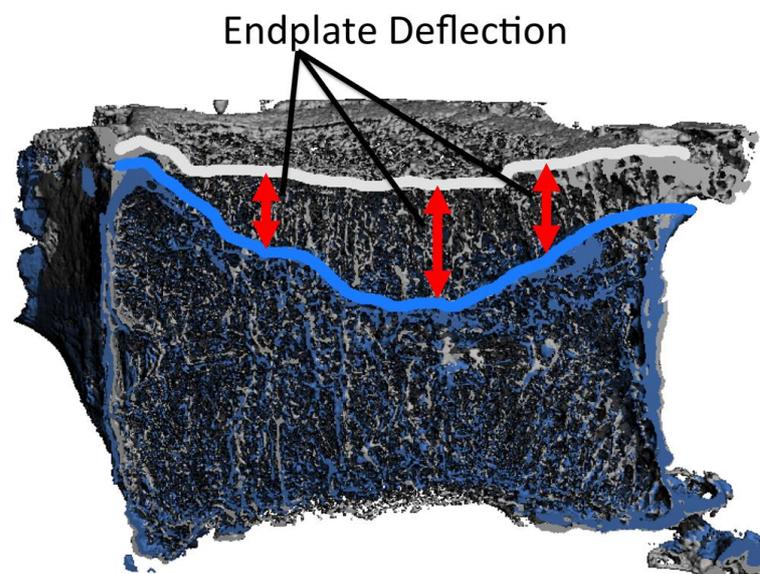


Figura 4.1 - Vista sagittale della vertebra L1 sottoposta a carico nello studio svolto da Jackman [44].

Questo comportamento è sicuramente influenzato dalla notevole differenza di caratteristiche meccaniche tra la zona centrale e quella più laterale della vertebra; dati gli eccellenti risultati e alla validità clinica dello studio, abbiamo deciso di ripercorrere questa strada seppur articolata e difficoltosa dal punto di vista sperimentale. Conferma di questo comportamento fisiologico al raggiungimento del livello di rottura della vertebra, sono state le diverse immagini cliniche forniteci da specialisti che hanno confermato tale comportamento.

Un altro dubbio, già precedentemente analizzato, riguarda l'utilizzo o meno della shell come rappresentante all'interno del modello dell'osso corticale; infatti in letteratura si è notato come i risultati migliori riscontrati sono appartenenti a modelli caratterizzati dalla presenza di una shell (vedi Imai [29]); ciò nonostante, non è da screditare totalmente la scelta di non voler utilizzare la shell, si è visto infatti come

altri modelli in letteratura, seppur non usandola, siano riusciti ad ottenere risultati validi, magari con l'aiuto di leggi che definiscono le proprietà dei materiali più adeguate (vedi Dall'Ara [38]). L'importanza data a questa caratteristica come contributo fondamentale nella buona riuscita del lavoro, ci ha indirizzato verso un'analisi più completa inserendo entrambi i casi nelle nostre simulazioni.

In un ambito più generale, inoltre, si è notato come in quasi tutti gli studi analizzati in letteratura, ci siano una o più incertezze implementative e decisionali; argomento principe è sicuramente la poca specificità dello studio su casi ben precisi (poco *subject specific*), in particolare nell'analisi di *tumor lesion*, problema riscontrato anche in articoli scientifici importanti come quello di Whyne [31]. Altro problema già analizzato nel precedente paragrafo è la scarsa resa di risultati all'interno degli studi di riferimento che, per un motivo o per l'altro, è sicuramente influenzata dalla grande variabilità di caratterizzazione del modello da implementare.

Limiti dei modelli esistenti ed opportunità del nuovo modello

Dato il consistente confronto di risultati e caratteristiche svolto durante la ricerca bibliografica preliminare, siamo arrivati alla scelta secondo cui lo studio svolto da Imai si può identificare come *gold standard* del nostro lavoro di tesi; motivazione principale di questa scelta sono stati gli eccellenti risultati (presentati già precedentemente nel paragrafo 4.3) nell'identificazione del punto a rottura e quindi del suo comportamento a snervamento. Ciò nonostante, lo studio di Imai è affetto da particolari indecisioni sia in termini sperimentali che computazionali; in ambito sperimentale, si è svolta una prova di validazione caratterizzata da un carico imposto ad una velocità particolarmente bassa, caratteristica che sicuramente non identifica un caso di frattura fisiologica che generalmente è causato da carichi e urti particolarmente veloci [29]. Dal punto di vista computazionale invece, l'incertezza maggiore è sull'implementazione del criterio a rottura di Drucker-Prager dove, sebbene abbiamo condotto a risultati importanti, non sono specificate le caratteristiche e le metodologie implementative.

Anche nell'articolo *gold standard* scelto, tuttavia, il carico viene applicato in modo quasi analogo ad uno spostamento imposto, caratteristica sicuramente migliorabile dal punto di vista di similitudine con un comportamento fisiologico.

Il modello che abbiamo deciso di implementare e che è l'argomento principale di questo lavoro di tesi, tenterà di superare queste problematiche presentate, in questo o in successivi progetti svolti all'interno del laboratorio di riferimento. *In primis*, l'applicazione del carico seguendo le direttive e le informazioni forniteci da Jackman [44], verrà applicata tramite l'utilizzo di una pressione idrostatica sull'endplate superiore, in modo da emulare quella distribuzione del carico effettuata dal disco intervertebrale interessato, scelta sicuramente da verificare e validare nel tempo ma teoricamente la più adatta.

Importanti per la buona riuscita dello studio, saranno anche le scelte che interesseranno le altre caratteristiche computazionali del modello da implementare, in particolar modo ci soffermeremo sulla scelta dell'utilizzo della shell, di quale legge per definire i materiali utilizzare e infine di quali output far vedere i risultati per analizzare la convergenza del modello e il confronto con il nostro *gold standard*.

5 Materiali e metodi

Come già constatato, questo lavoro di tesi si presta allo sviluppo di un *modus operandi* per il ricavo di modelli agli elementi finiti accurati, *subject specific*, per poter analizzare casi patologici e traumatologici che si ripercuotono sotto forma di *tumor lesion*. Sulla base di questi principi abbiamo svolto una ricerca accurata ed affidabile per lo studio di fenomeni biomeccanici nei singoli pazienti [45], in modo da arrivare a risultati individuali per la predizione del rischio di frattura. Attraverso i risultati di tali studi è possibile migliorare l'iterazione con l'ambito clinico della ricerca biomedica, in modo da ottenere scelte sempre più efficaci ed affidabili durante la fase di pianificazione clinica individuale [46]; per fare ciò non è più possibile la ricerca ortopedica sull'anatomia generica, ma risulta fondamentale, data la grande variabilità di soggetti, andare ad analizzare le caratteristiche meccaniche e morfologiche individuali. Per fare ciò risulta fondamentale un'analisi FEM *subject specific* per ricavare una stima delle grandezze in esame.

Per poter essere validi, questi modelli devono soddisfare delle caratteristiche:

- I tempi per la generazione dei modelli devono essere relativamente brevi per poter soddisfare le esigenze cliniche;
- I livelli di accuratezza devono essere alti in modo da predire in modo valido le grandezze in esame.

Rispettando queste due caratteristiche, la modellistica FEM si presenta come un mezzo dall'alta affidabilità e accuratezza nelle analisi biomeccaniche [47].

Ci soffermeremo ora sulla generazione dei modelli, che può essere suddivisa nei seguenti passaggi:

1. Estrazione della geometria 3D della vertebra tramite la segmentazione;
2. Generazione e rifinitura della mesh tridimensionale;
3. Mappatura delle proprietà meccaniche dell'osso;
4. Definizione dei carichi e dei vincoli.

5.1 Scelta dei campioni e creazione del database-TAC

Le immagini radiologiche utilizzate nel nostro procedimento hanno come fonte la Tomografia Computerizzata (CT), una metodologia diagnostica che sfrutta i raggi x (radiazioni ionizzanti) e la loro interazione con la materia per riprodurre le sezioni corporee bidimensionali del paziente, ed è definita computerizzata in quanto c'è bisogno di un elaboratore per la visualizzazione delle immagini.

I raggi x della CT attraversano la materia e, collimando con essa, ne escono attenuati; definendo il rapporto tra l'intensità dei raggi x incidenti sulla lastra dopo l'interazione con la materia (I) e quella dei raggi x primari (I_0), dipendente dallo spessore e dalla densità dell'oggetto attraversato, definiamo la funzione proiezione:

$$P(x) = \log\left(\frac{I}{I_0}\right) = \mu * x$$

Dove x rappresenta lo spessore della materia, mentre μ è definito coefficiente di attenuazione lineare; alla fine otteniamo un dato quantitativo, cioè il valore dei coefficienti lineari di attenuazione di elementi volumetrici (*voxel*), che costituiscono il volume CT.

L'immagine finale, ottenuta tramite tecniche di retroproiezione, è costituita da una distribuzione di livello di grigio, definiti come *Hounsfield Units* (HU), che vanno a rappresentare i valori interi di densità dell'osso normalizzati al valore di riferimento dato dall'acqua.

$$HU = \frac{\mu - \mu_{water}}{\mu_{water}} * 1000$$

Le immagini CT, ora come ora, rappresentano la migliore fonte per la costruzione di modelli *subject-specific* di tessuto osseo, infatti, essendo il coefficiente di assorbimento dell'osso molto più elevato rispetto ai tessuti molli circostanti, otteniamo un'immagine ad alto contrasto che facilita la definizione dei contorni ossei; nonostante ciò è facile incontrare degli artefatti legati ad effetti di volume parziale, vale a dire errori nella definizione di contorni superficiali.

Il nostro dataset-TAC ha origine da immagini radiologiche forniteci dai clinici studiosi della branca d'interesse; dopo un'attenta selezione in cui abbiamo tenuto conto del grado di lesione e della qualità dell'immagine, il dataset si è ridotto ad un gruppo di 4 tomografie calibrate di vertebre L3, due delle quali sane, altre due affette da lesioni parziali che comunque non alterano l'altezza in maniera patologica (abbassamento maggiore del 20% rispetto all'altezza fisiologica).

5.2 Generazione del modello 3D e segmentazione

Questa fase consiste nella definizione del contorno osseo; ad oggi vi sono in commercio software che, facendo uso di algoritmi, riescono a raggiungere una soluzione in modo più o meno automatizzato.

Nella metodologia scelta, il software utilizzato per la segmentazione del dataset-TAC è Mimics® di Materialise che, mediante un metodo semiautomatico in cui, grazie ai *tools* offerti dal software, mediante le sogliature dei livelli di grigio delle varie slices, ci ha permesso di definire il contorno osseo. La metodologia è definita semiautomatica perché comunque l'intervento manuale dell'operatore è risultato necessario al fine di definire al meglio il contorno e materia interna della vertebra che, essendo composta da osso spongioso particolarmente malleabile, risultava molto poco denso rispetto alla parte più esterna della vertebra.

La versione del programma utilizzato poi effettua un'interpolazione dei contorni al fine di ottenere una superficie esterna della vertebra; per nostra scelta si è preferito non suddividere il campione in osso spongioso e corticale, infatti ci sarà un'assegnazione delle proprietà meccaniche del campione attraverso l'utilizzo della legge di assegnazione delle proprietà del materiale.

C'è da dire infine che, per il nostro utilizzo, non sono utili i processi posteriori della vertebra, in quanto vogliamo testare il solo corpo vertebrale.

5.3 Creazione della superficie NURBS della vertebra

Dopo aver archiviato la superficie ottenuta dopo la fase di segmentazione, sono state necessarie delle elaborazioni successive al fine di ottenere un solido topologicamente corretto; il software utilizzato in questo procedimento è stato Geomagic® di 3D Systems.

Il modello di superficie ottenuto dalla fase di segmentazione è stato quindi convertito in un modello NURBS (*Non Uniform Rational B-Spline*), in questo modo avremo un modello, matematicamente definito, adatto ad ospitare superficialmente una mesh di elevata qualità, dalla quale in seguito ottenere quella tridimensionale volumetrica della vertebra.

Per fare ciò la geometria viene suddivisa in *patches* poligonali, dalle quali dipende il risultato finale della modellazione, in quanto delimitano linee e punti che costituiranno il reticolo su cui si genererà la mesh. Per questo le polilinee che delimitano le *patches* devono passare sulle regioni di maggior interesse, in modo da aumentare l'accuratezza delle fasi successive della modellazione; per ottenere un modello adeguato e preciso, quindi bisogna caratterizzare in modo soddisfacente le porzioni complesse; c'è da dire che la vertebra privata dei processi posteriori presenta una geometria abbastanza regolare; una situazione diversa l'abbiamo invece nel caso delle vertebre affette da lesioni parziali, in cui, avendo una lesione dal volume importante nella parete posteriore, c'è bisogno che questa sia caratterizzata in maniera soddisfacente.

5.4 Generazione della mesh

Per quanto riguarda la creazione della mesh, ai fini dello studio è stato scelto di utilizzare il software Hypermesh® di Altair Engineering Inc., utilizzandolo in maniera totalmente automatica per la creazione di una mesh uniforme nella dimensione degli elementi.

Volendo rispettare la metodologia seguita da Imai, si è optato per elementi triangolari (nella fase di creazione della mesh 2D), per renderli in seguito tetraedrici (nella fase di creazione della mesh 3D) [29]. Per quanto concerne la dimensione

degli elementi da utilizzare e, per cui, l'infittimento della mesh, si è optato per un'analisi della convergenza del modello per delle dimensioni pari a: 1 mm, 1,5 mm, 2 mm e 3 mm; quest'analisi verrà riportata alla fine del capitolo dove verrà valutata la mesh con risultati migliori o che comunque conferisce il miglior rapporto tra resa e spesa computazionale.

Le proprietà del materiale, volendo rispettare le informazioni conferiteci dalle HU, non sono state assegnate in questa fase ma verranno date in seguito.

Una volta arrivati alla generazione della mesh tetraedrica, sono state svolte le operazioni di controllo della qualità della mesh di ogni elemento, questo per ottenere una mesh più regolare possibile in tutto il volume vertebrale e in modo da creare un modello confrontabile a convergenza.

5.5 Mappatura delle proprietà dei materiali

Un discorso estremamente delicato è quello trattante l'assegnazione delle proprietà dei materiali anche per quanto concerne una struttura quasi regolare come quella del corpo vertebrale; vista la complessità del tessuto osseo, la corretta assegnazione delle proprietà meccaniche del materiale risulta essere uno step importante nella generazione di modelli agli elementi finiti *subject-specific*.

La delicatezza dell'argomento è già stata trattata in numerosi studi, dai quali è emersa l'importanza della scelta dell'algoritmo di mappatura, e di quanto influenzi la distribuzione dei materiali all'interno dell'osso e il comportamento meccanico dello stesso [48].

Passo fondamentale è l'utilizzo delle immagini CT; oltre alla già trattata facilità di definizione dei contorni ossei rispetto ai tessuti molli, un ulteriore aspetto positivo è dato dalla correlazione che c'è tra la densità radiografica e le proprietà meccaniche dei tessuti. Queste proprietà sono ricavate ed assegnate ad ogni elemento della mesh in seguito ad una operazione di media interna del campo scalare CT all'elemento attraverso l'utilizzo di diversi algoritmi.

Fino a qualche anno fa, l'errore più grande è stato definire l'osso come caratterizzato da due soli elementi omogenei dotati di proprietà costanti: l'osso corticale più rigido e l'osso spongioso più malleabile. Nell'ottica di un'analisi

subject-specific, questo procedimento è ovviamente sbagliato, poco attendibile e altrettanto accurato [49]; è stato dimostrato infatti come i valori di HU provenienti dalle immagini CT siano correlati linearmente con la densità apparente dei tessuti biologici e su un largo range di densità; questo passaggio, definito come la calibrazione del dataset CT, se svolto in modo adeguato, fornisce informazioni accurate relativamente alla morfologia e alla densità; inoltre sono state definite delle valide relazioni empiriche con le quali, ottenute le densità, riusciamo ad ottenere le rigidità di ogni elemento in modo tale da derivare la distribuzione non omogenea delle proprietà del tessuto a partire da immagini CT, e riproporla in modelli agli elementi finiti *subject-specific*.

Calibrazione del dataset CT

Le apparecchiature CT sono in grado di misurare l'attenuazione lineare dei tessuti sotto esame; questa, in genere, non è correlabile direttamente alla sua densità, ma la relazione tra HU e densità, per quanto concerne il tessuto osseo, è assimilabile a lineare. I valori ottenuti però risultano essere variabili ed altamente influenzati da fattori legati al singolo esame ed allo specifico macchinario utilizzato, come ad esempio: la tensione di picco [KVp] o la corrente di tubo [mA]), questo si è dimostrato un problema fino a pochi anni fa, dato che misurazioni effettuate per un singolo paziente potevano conferire risultati diversi.

Per risolvere questo problema sono stati creati dei fantocci (*phantom*) con l'obiettivo di testare la riproducibilità e l'accuratezza delle macchine CT in installazioni cliniche [50], in questo modo è stato possibile effettuare delle calibrazioni tra i diversi sistemi di scansione nell'ottica di poter confrontare i risultati di studi connessi ma divisi dall'apparecchiatura utilizzata. Nell'articolo di Kalender appena citato, si presenta anche la progettazione di un *phantom* dalle sembianze semi-antropomorfe definito come l'*European Spine Phantom* (ESP); questo modello in particolare contiene un inserto spinale consistente in tre sezioni di crescente densità minerale ossea. Il *phantom* in generale è costituito da elementi composti da acqua-equivalente e osso-equivalenti, grazie all'utilizzo di plastiche a base di polietilene e resine epossidiche, materiale che esibisce le stesse

caratteristiche di attenuazione dell'acqua rispetto ai raggi x, mentre i tessuti osso-equivalenti sono realizzati aggiungendo idrossiapatite (HA) al composto acqua-equivalente.

Per effettuare la calibrazione, quindi, si crea una relazione lineare con i valori di densità certificati (diversi per ogni ESP) del *phantom* (ρ_{QCT}) e i relativi valori HU ricavati dalla scansione con determinati parametri relativi all'esame specifico; si verrà a costruire la cosiddetta equazione di calibrazione, necessaria per trasformare correttamente i valori misurati in valori di densità del tessuto osseo significativi:

$$\rho_{QCT} = \alpha + \beta * HU$$

Dove ρ_{QCT} è la densità radiografica della CT espressa in g/cm^3 , mentre α e β sono i coefficienti di calibrazione stimati con essa. Il valore ottenuto non è tuttavia ρ_{ash} , pari alla densità della parte minerale dell'osso, sia perché i campioni sottoposti a CT sono omogenei, e sia perché la calibrazione è possibile solo in un range ristretto e spostato verso bassi valori di densità, ma comunque tra le due grandezze è stata riscontrata una relazione lineare:

$$\rho_{QCT} = \alpha + \beta * \rho_{ash}$$

Dalla quale possiamo ricavare i fattori di correzione della calibrazione, il coefficiente angolare $\frac{\alpha}{\beta}$ e l'intercetta $\frac{1}{\beta}$ appartenenti alla relazione conclusiva [51]:

$$\rho_{ash} = \frac{\alpha}{\beta} + \frac{1}{\beta} * \rho_{QCT}$$

Un altro parametro dinsiometrico, ricavabile come ρ_{ash} sperimentalmente direttamente dall'osso, è ρ_{app} , inteso come la massa di quanto contenuto in un volume ben definito. È stata riscontrata una relazione diretta tra questi due valori di densità, secondo cui $\frac{\rho_{ash}}{\rho_{app}}$ è sempre pari e costante a 0,6 per l'intero range di densità

[51], questa relazione ci permette di implementare molte relazioni densità-modulo elastico che si basano su entrambe le definizioni di densità.

La relazione densità-modulo elastico

Nel lavoro di Helgason [26] si è svolta un'analisi approfondita sulla letteratura dei diversi modelli empirici utilizzati per la creazione della relazione tra il modulo di Young (E) e la densità apparente dell'osso (ρ_{app}), da questo si evince come questa relazione possa influenzare in modo importante i risultati ottenibili dai modelli. Questo studio ci mostra come il sito anatomico, la provenienza, la geometria del campione, il set-up sperimentale o qualunque altra variabile caratterizzante, non riescano a ridurre in modo significativo questa variabilità, dovuta in particolar modo a differenze nei protocolli delle prove meccaniche molto difficili da mettere a punto (soprattutto per quanto riguarda l'osso trabecolare).

Le relazioni lineari (o a potenza), vengono generalizzate nella forma:

$$E = a + b * \rho_{app}^c$$

Dove E rappresenta la rigidezza assegnata all'elemento di volume ed è espresso in GPa, ρ_{app} invece è definibile come la densità apparente espressa in g/cm^3 , mentre a, b e c sono dei coefficienti utilizzati dall'utente.

Nello studio di Schileo [47], svolto presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, è stata ricavata un'efficiente relazione tra la densità e le proprietà meccaniche al fine di aumentare l'accuratezza dei modelli *subject-specific* agli elementi finiti.

Nello studio ci si è posti come obiettivo la valutazione se una scelta corretta della relazione densità-elasticità potesse aiutare nell'ottenere un'accurata predizione dello *strain* nell'ambito di una simulazione anatomica tramite modello FE *subject-specific*; per fare ciò abbiamo svolto uno studio di verifica numerica comparando gli *strain* predetti dal modello *gold-standard* semplificato nella sua rappresentazione lineare (privato del criterio a rottura), con le scelte applicate in laboratorio durante lo studio.

Come modello di riferimento ci siamo già esposti nei paragrafi e nei capitoli precedenti, definendo lo studio condotto da Imai [29] come il migliore in termini di risultati, seppur con qualche problematica legata alla definizione di alcune caratteristiche fondamentali in ambito sperimentale e numerico.

La relazione empirica utilizzata nel suo studio è caratterizzata dall'equazione:

$$E = 33,900 * \rho_{app}^{2,20}$$

Oltre a questa legge, se ne sono valutate altre, scelte fra quelle presenti in letteratura e si è osservato come gli *strain* principali ricavati numericamente fossero differenti rispetto a quelli ricavati sperimentalmente al variare della legge empirica.

La correlazione migliore (sulla base di corrispondenza di pendenza e intercetta), si è mostrata quella definita da Morgan [30] che, nella sua ricerca, ha valutato la relazione empirica più adatta per vari segmenti ossei anatomici, focalizzando la sua attenzione sull'osso trabecolare. Da questo studio hanno preso ispirazione Schileo e Taddei nello studio condotto sul femore [47] dove, utilizzando proprio la relazione definita da Morgan sul l'osso femorale, hanno ottenuto notevoli risultati validati. La relazione empirica in questione si presenta come:

$$E = 6,950 * \rho_{app}^{1,49}$$

Si è quindi scelta, anche nel caso di questo studio, pur trattandosi di un sito anatomico diverso, di adottare questa relazione, che è stata validata per un ampio range di ρ_{app} [26].

Nello stesso articolo di riferimento, abbiamo notato anche la presenza della legge empirica trattante le vertebre (presa anche questa come uno degli studi principali analizzati da Helgason [26]) che, nonostante sia validata per un intervallo di ρ_{app} più stretto, ci siamo orientati anche nell'utilizzo di questa relazione, data la specificità di utilizzo e dato il range di utilizzo comunque soddisfacente; la relazione empirica di cui stiamo parlando è espressa nella forma:

$$E = 4,730 * \rho_{app}^{1,56}$$

Per cui siamo arrivati alla scelta per la quale, nel confronto con il *gold-standard*, saranno considerati i modelli caratterizzati dalle leggi empiriche definite da Morgan per il femore e le vertebre.

Il software di mappatura

Analizzate e scelte le leggi da utilizzare e confrontare nell'operazione di mappatura delle proprietà meccaniche, presentiamo ora il software che utilizzeremo; nel Laboratorio di Tecnologia Medica dell'Istituto Ortopedico Rizzoli, è stata sviluppata una routine, chiamata Bonemat®, nata con l'obbiettivo di correlare la mesh dei modelli 3D con le informazioni provenienti dalle immagini diagnostiche disponibili nel dataset CT; quindi per ogni elemento della mesh, verrà assegnato un modulo elastico dalla densità apparente dell'osso.

Nel corso degli anni, questa routine ha subito nel corso degli anni un'evoluzione, ma la struttura base del codice può essere riassunta in 4 step principali:

1. Carichiamo la geometria del modello e il dataset CT;
2. Inseriamo i valori di calibrazione ed i parametri empirici del fantoccio;
3. Il software determina i moduli elastici dei vari elementi;
4. Abbiamo ottenuto il modello calibrato.

La prima versione di questo software prevedeva la determinazione di tutti i punti CT campionati che ricadevano all'interno del volume dell'elemento, e quindi assegnare all'elemento in questione la media di questi valori; questa metodologia è ricavata mediante le operazioni di:

- Valutazione di un numero di HU per ogni elemento;
- Calibrazione del dataset CT utilizzando una relazione empirica lineare;
- Definizione della rigidità uniforme per ogni elemento.

Questa versione preliminare si è dimostrata abbastanza accurata se la dimensione dell'elemento era significativamente grande rispetto alla griglia di campionamento CT, si rischiava, tuttavia, di non avere risultati adeguati nel caso in cui l'elemento fosse stato più piccolo o di dimensioni comparabili al campionamento CT.

L'implementazione di una seconda versione del software ha apportato dei miglioramenti in quanto, nella prima fase, la media viene calcolata in maniera più

accurata, basandosi su un'integrazione numerica del campo HU sul l'intero volume di elemento [48], a discapito, ovviamente, di un costo computazionale maggiore; in questa versione, la dimensione dell'elemento non aveva più influenza sulla stima delle HU, in quanto in ogni voxel la descrizione del campo HU non era uniforme, e prendeva in considerazione la distribuzione spaziale del valore HU negli 8 vertici circostanti del reticolo CT. Aspetto fondamentale, inoltre, è l'introduzione di un numero maggiore di materiali definibili.

La terza versione del software prevede invece la conversione del valore HU del voxel direttamente in un valore in termini di modulo di Young, andando a creare un campo continuo; si ottiene quindi la media di questo nuovo campo scalare sul volume di ogni elemento, per mezzo di un'integrazione numerica. La differenza con la versione precedente, emersa in uno studio svolto all'IOR [48], non è apprezzabile nel caso di utilizzo di una legge empirica lineare tra densità ed elasticità; tuttavia è idea comune in letteratura, che queste relazioni non siano lineari ma a potenza, in questa condizione i risultati ottenuti nelle due versioni del software conferiscono risultati differenti.

L'ultima e attuale versione invece ha mostrato un migliore accordo con i risultati ottenuti sperimentalmente, portando a conclusione che, mediando direttamente il campo dei moduli elastici, si migliora l'accuratezza della previsione degli *strain* superficiali, solitamente i maggiormente indicativi negli studi strutturali; purtroppo questo metodo è limitato nel considerare il tessuto osseo localmente isotropo, assegnando ad ogni elemento della mesh un modulo di Young medio.

5.6 Scelta dell'utilizzo della shell

Le scelte condotte nella decisione delle leggi empiriche da implementare all'interno dei modelli da inserire nel confronto con il *gold standard* si ripercuotono nell'utilizzo o meno di shell che vadano a contornare il modello costruito.

Riferendoci al caso di Imai, sulla base dei risultati ottenuti in termini di rigidità dall'equazione empirica definita da Keyak, nel suo articolo si è orientato sull'utilizzo della shell, come identificativa dell'osso corticale, assegnandogli delle proprietà meccaniche che possano rappresentare al meglio il comportamento

dell'osso corticale, per cui avremo un modulo elastico di 10 GPa e un coefficiente di Poisson pari a 0,4 [29].

Oltre alla rappresentazione di questo modello, abbiamo quindi deciso di voler inserire nel confronto altri due modelli, ognuno descritto da una sua legge empirica per l'assegnazione delle proprietà materiale: uno che segua la legge descritta da Morgan per le vertebre ed uno che segua quella inerente al femore [30].

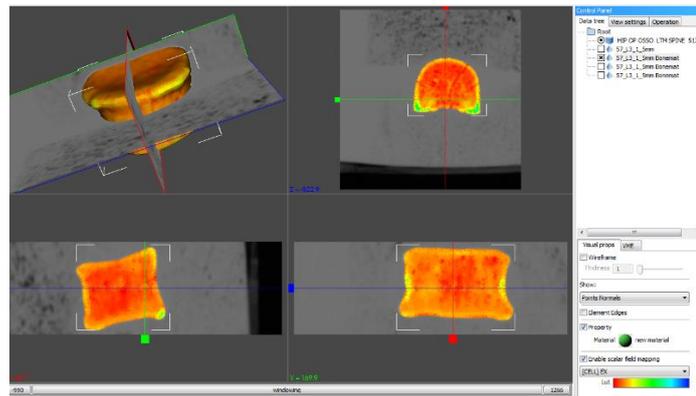


Figura 5.1 - Vertebra con legge espressa in Imai con più viste in sezione.

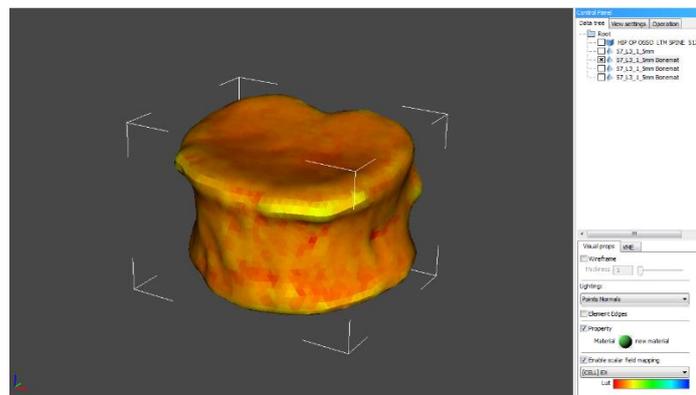


Figura 5.2 - Vertebra con legge espressa in Imai con vista in prospettiva.

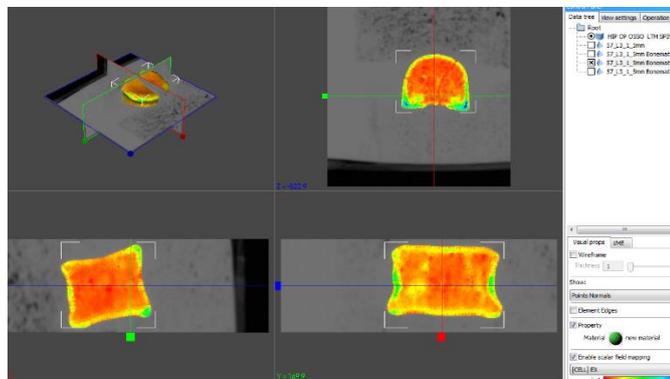


Figura 5.3 - Vertebra con legge definita da Morgan per il femore con più viste in sezione.

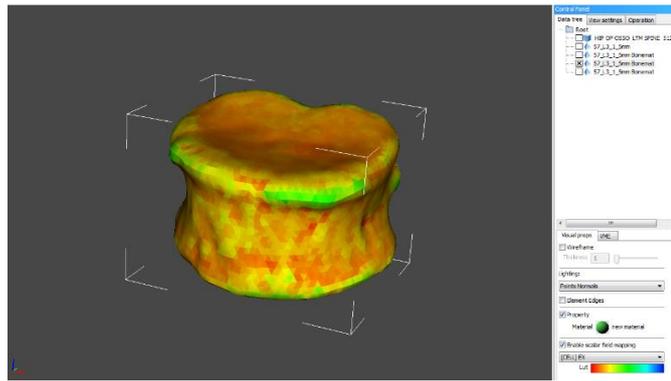


Figura 14 - Vertebra con legge definita da Morgan per il femore con vista in prospettiva.

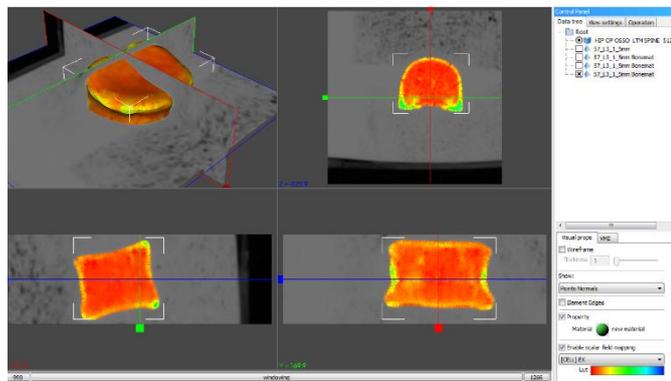


Figura 5.5- Vertebra con legge definita da Morgan per le vertebre con più viste in sezione.

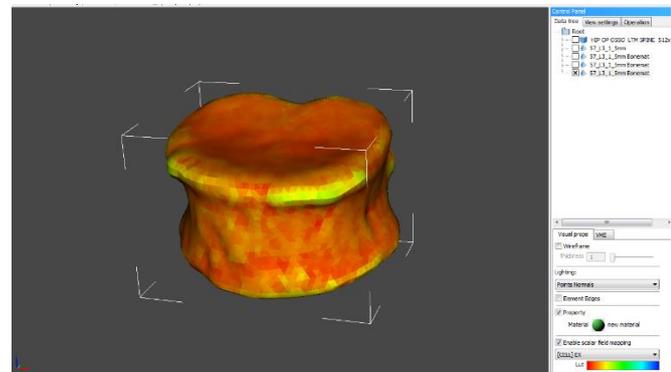


Figura 5.6 - Vertebra con legge definita da Morgan per le vertebre con vista in prospettiva.

Come si evince dalle figure, riferenti una delle vertebre del dataset TC, riportate visualizzando un range di modulo elastico compreso tra 0,199 GPa (valore minimo definito da quello riportato dal modello che conferisce le proprietà più basse di elasticità, vale a dire quello che segue la relazione di Morgan per le vertebre) e 14,616 GPa (valore massimo definito da quello riportato dal modello che conferisce le proprietà più alte di elasticità, vale a dire quello che segue la relazione di Morgan per il femore), in modo da poter applicare un confronto diretto nella visualizzazione, notiamo una differenza sostanziale tra le proprietà assegnate dalle 3 relazioni

utilizzate. Sulla base di questo e del confronto con le proprietà del modello di Imai, si è scelto di applicare la shell sul modello caratterizzato dalla relazione di Morgan vertebre e di non applicarla su quello inerente alla legge per il femore.

Una giustificazione per il basso comportamento meccanico fornitoci dalla relazione per le vertebre può provenire dal fatto che le relazioni implementate Morgan si riferiscono ad un osso trabecolare, quindi un tessuto particolarmente morbido rispetto alla corticale; sicuramente un comportamento diverso l'avrà il femore nella sezione trabecolare che si presenta come maggiormente rigido e tendente al comportamento meccanico dell'osso corticale vertebrale.

Per le proprietà da assegnare alla shell da applicare, abbiamo preferito rispettare le caratteristiche definite da Imai [29] in modo da rendere il confronto più diretto possibile.

5.7 Condizioni di carico

Importante sia dal punto di vista computazionale e sia da quello sperimentale è la definizione di un sistema di carico riproducibile, ripetibile e che sia adatto alla definizione di output opportuni; per essere considerato tale, questo deve seguire un sistema di riferimento adeguato e che si basi sulla definizione di precisi punti anatomici.

In letteratura, il comportamento dell'endplate superiore non ha destato quasi mai particolare attenzione; di fatto l'applicazione di carichi uniformi, quasi ad identificare degli spostamenti imposti, vanno per la maggiore anche negli studi particolarmente validi; come dimostrato però questo non emula il comportamento fisiologico delle vertebre a rottura, bisogna identificare, quindi, una metodologia adatta per implementarlo sul modello.

La definizione del sistema di riferimento

Come precedentemente spiegato nel corso del capitolo 2, il sistema di riferimento da noi scelto (in accordo con il Laboratorio di Biomeccanica Sperimentale) prende spunto dagli studi condotti da Panjabi [16]; secondo questo articolo infatti, sulla

base della definizione di 4 punti anatomici sulla parete posteriore e su un punto dell'endplate superiore riusciamo ad identificare un sistema di riferimento ripetibile ed adeguato agli scopi del nostro studio.

Per implementarlo, abbiamo fatto uso di un altro software ideato nel Laboratorio di Tecnologia Medica dell'IOR, chiamato AlbaMaster® che, tramite un interfaccia analoga a quella di Bonemat®, ci permette di effettuare operazioni a livello geometrico sulle mesh 3D create; in particolare tramite l'utilizzo di *landmark* abbiamo tenuto conto dei punti d'interesse e, sulla base di questi, abbiamo identificato i versi degli assi del sistema di riferimento.

I punti anatomici di riferimento sulla parete posteriore rappresentano i 2 limiti superiori e 2 limiti inferiori anatomici della stessa parete, in questo modo si andrà ad identificare un piano utile per direzionare gli assi del nostro sistema di riferimento. Sull'endplate superiore bisogna invece identificare il suo centroide geometrico; purtroppo non avendo a disposizione il tempo utile e routine adatte ad un implementazione automatica, ci siamo aiutati con l'utilizzo di volumi parametrici che, cercando di emulare al meglio le dimensioni in larghezza e profondità dell'endplate superiore, ci ha permesso di ottenere il centroide richiesto. Ottenuti i punti d'interesse, siamo ora in grado di definire il sistema di riferimento, con la stessa metodologia spiegata nel capitolo 2, vale a dire:

- Definiamo il centroide come centro del nostro sistema di riferimento;
- L'asse x sarà parallela al piano creato con i punti ottenuti sulla parete posteriore;
- L'asse x sarà perpendicolare allo stesso piano;
- L'asse y sarà invece perpendicolare agli altri 2 assi.

Da questo momento abbiamo un sistema di riferimento su cui basarci per le nostre misurazioni, definizioni di coordinate, implementazione di carichi e vincoli.

Implementazione di una pressione distribuita

L'implementazione di un sistema di carichi non emulabile fisiologicamente, rende il modello agli elementi finiti poco utile e non adatto ad uno studio clinico completo.

Nonostante sia particolarmente diffuso in letteratura l'approccio di applicare una sorta di spostamento imposto, talvolta anche senza la presenza dell'endplate superiore, non può conferire un risultato completo dello studio; il già citato articolo di Jackman [44], può essere una fonte particolarmente utile per avere in mente una strada da seguire, soprattutto per ottenere un comportamento a rottura (ma non solo) che sia estremamente fisiologico.

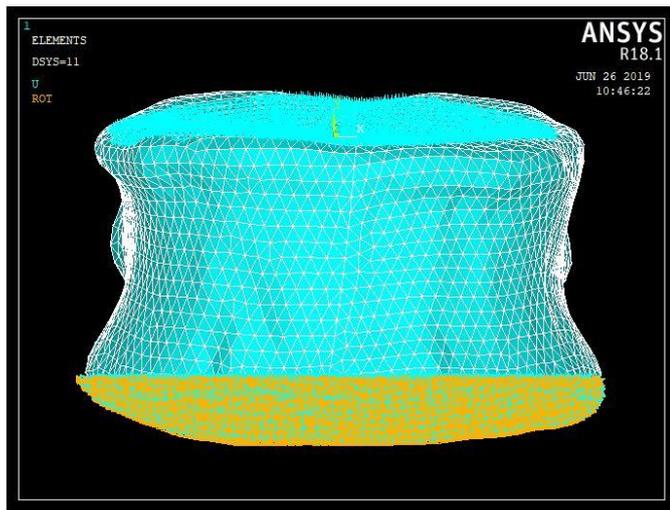


Figura 15 - Visualizzazione del sistema di vincolo e carico (spostamento imposto) sul piano frontale

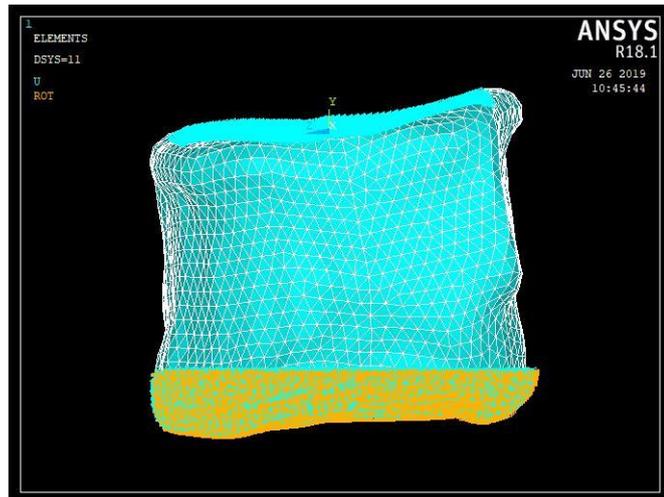


Figura 16 - Visualizzazione del sistema di vincolo e carico (spostamento imposto) sul piano sagittale

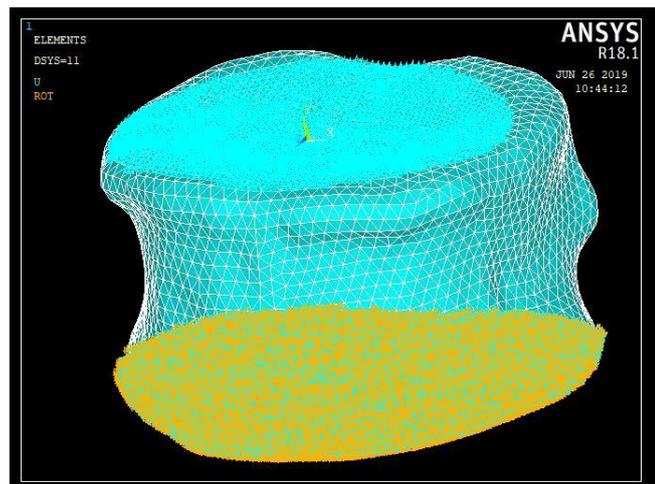


Figura 17 - Visualizzazione del sistema di vincolo e carico (spostamento imposto) in prospettiva

L'idea è quella di implementare su un'area dell'endplate superiore, sufficientemente ampia ma che rispetti la zona di applicazione effettiva del carico, una pressione idrostatica distribuita e orientata perpendicolarmente alla faccia esposta di ogni singolo elemento che si incontra superficialmente; in questo modo, avendo a che fare con una vertebra che anatomicamente presenta comportamento diverso (guardandola dall'alto), avremo maggior cedevolezza nella zona centrale dell'endplate (in quanto al di sotto si avrà solo osso trabecolare) rispetto a quella prossima ai bordi (dove c'è una maggior concentrazione di osso corticale più rigido), come si vede nella figura 4.1. Così facendo si riesce ad emulare anche il comportamento che spinge la vertebra ad andare incontro a fratture del tipo A, o le sue derivate dei gruppi B e C, ed inoltre aumenta il valore di Vertebral Bulge ottenibile.

L'intensità della pressione viene valutata in funzione delle reazioni vincolari ottenute a partire dall'applicazione di uno spostamento imposto, il cui valore viene valutato in funzione dell'altezza massima del corpo vertebrale, in particolare una vertebra L3 è caratterizzata da una dimensione di 32 mm, lo spostamento da applicare (secondo la prassi valutata in letteratura) deve essere pari allo 0,5% dell'altezza totale, quindi avremo uno spostamento pari a 0,16 mm.

Non da poco è anche la definizione della zona da vincolare nella vertebra, che bisogna definire come una "zona di taglio", definita così perché sperimentalmente ci sarà un taglio dell'endplate inferiore per assicurare stabilità al campione durante

la prova, parallela al piano x-z definito dal sistema di riferimento creato da noi e con una quota y che deve essere tale da porsi 1 mm al di sopra del punto di massima curvatura dell'endplate inferiore; da questa altezza fino al limite inferiore della vertebra, avremo la nostra zona vincolata.

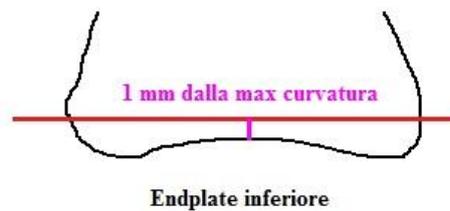


Figura 5.7 - Rappresentazione grafica della zona da vincolare

5.8 Variabili di output del modello

Un confronto diretto tra i modelli scelti passa in fase conclusiva dalla valutazione degli output più adeguati al confronto; questi sono stati scelti in funzione della moda in letteratura, e in funzione delle nuove necessità richieste dallo studio in questione. Una nota da ricordare è che tutte le pressioni distribuite applicate sono pari a quella ottenuta direttamente dallo spostamento imposto sul modello di riferimento di Imai; unico parametro dove è stata utilizzata la pressione propria dell'elemento è nel caso del vertebral bulge.

In più si è preferito evitare una valutazione globale dei parametri, fermandoci semplicemente alla superficie del modello, in quanto già abbastanza identificativa e affetta in maniera minore da artefatti e incertezze a livello di definizione delle proprietà materiale.

Endplate displacement

La particolare importanza che abbiamo dato nella definizione di un comportamento fisiologico a rottura dell'endplate superiore non può non passare dalla valutazione del displacement.

Per avere una misura ripetibile e quantificabile adeguatamente della deflessione a carico dell'endplate, è stato scelto di rappresentare gli spostamenti inerenti ai nodi che meglio rappresentano le diagonali principali della porzione di endplate scelta per applicare il carico lungo la direzione y del sistema di riferimento scelto, in modo da poter valutare il comportamento latero-laterale e postero-anteriore dell'endplate displacement dei modelli da confrontare. Qui abbiamo incluso nel confronto, oltre al risultato ottenuto dalla pressione distribuita, anche lo spostamento imposto che sarebbe stato applicato idealmente.

Endplate axial strain

Discorso parallelo all'endplate displacement, va fatto per l'axial strain, come identificativo più appropriato delle deformazioni che il carico causa proprio sull'endplate superiore.

Anche qui, come nel caso dello spostamento, si valutano i valori ottenuti sui nodi (in questo caso solo quelli di vertice all'elemento) lungo, approssimativamente, le diagonali principali dell'endplate superiore scelto.

Da questa variabile di output in poi, il nostro confronto va ad escludere i risultati ottenibili dallo spostamento imposto, basandoci solamente sui risultati ottenuti dall'applicazione della pressione distribuita.

Vertebral bulge

Come già visto nel paragrafo 2 del capitolo 4, il vertebral bulge viene identificato come il fattore maggiormente identificativo del rischio di frattura vertebrale.

Questo parametro viene valutato all'altezza della mezzeria, nei punti che delimitano posteriormente e anteriormente la vertebra, in direzione z rispetto al sistema di riferimento, come da prassi in letteratura, esprimendolo sia in termini numerici quantitativi, che in termini percentuali come da norma.

Maximum axial strain

Questo parametro, in egual modo all'axial strain sull'endplate, è valutato nella direzione y rispetto al sistema di riferimento, e va ad identificare il punto che subisce maggiori deformazioni in questa direzione.

Viene valutato sia sull'endplate, e sia sulla "*lateral surface*", vale a dire la superficie privata della zona di vincolo (ulteriormente distanziata di 1 mm) e dell'endplate superiore

Maximum principal strain

È un parametro valutato solamente sulla *surface*, vale a dire la superficie privata della zona di vincolo e distanziata di un ulteriore millimetro.

Il software che utilizziamo per l'analisi agli elementi finiti è Ansys Mechanical APDL®, e ci fornisce i dati inerenti alla 1°, 2° e 3° mechanical strain, dato che va ad identificare, in ordine di importanza per il modello, le deformazioni nelle corrispondenti direzioni principali.

Maximum hoop strain

Come ultimo parametro, viene valutata la deformazione che, all'altezza di mezzeria, circonferenzialmente causa i maggiori effetti sulla *lateral surface*.

Questo rappresenta un parametro molto importante nell'identificazione del rischio di frattura della vertebra, in relazione con l'abbassamento verticale dovuto al carico imposto.

5.9 Analisi a convergenza del modello

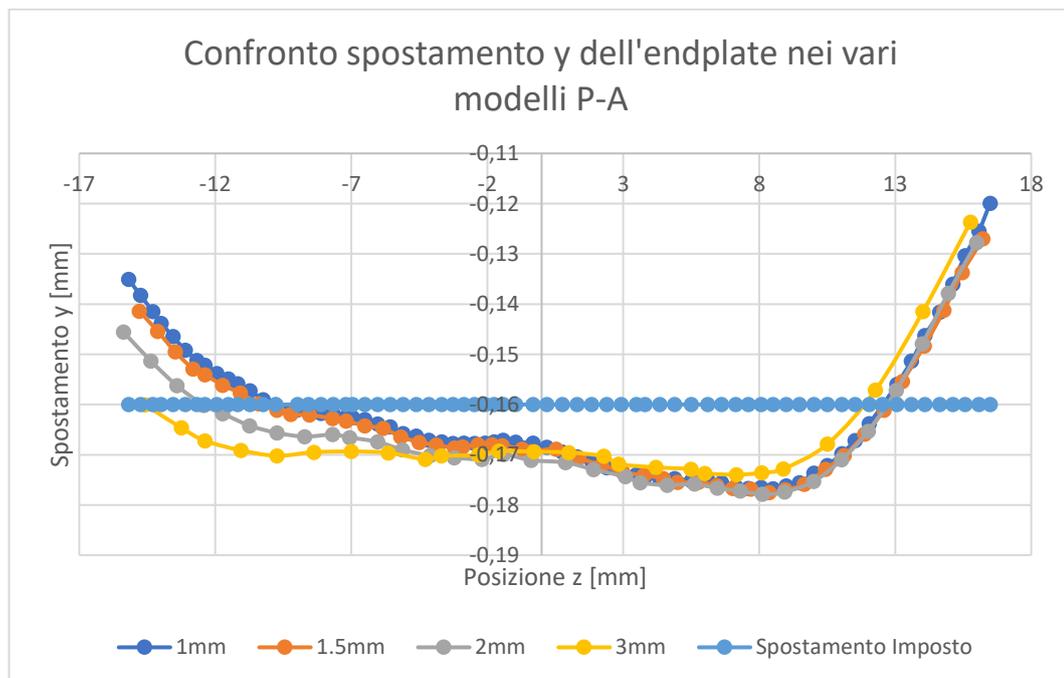
Una volta scelti tutti i parametri importanti del modello, a meno del livello di infittimento della mesh e, per cui, la dimensione degli elementi costituenti, siamo

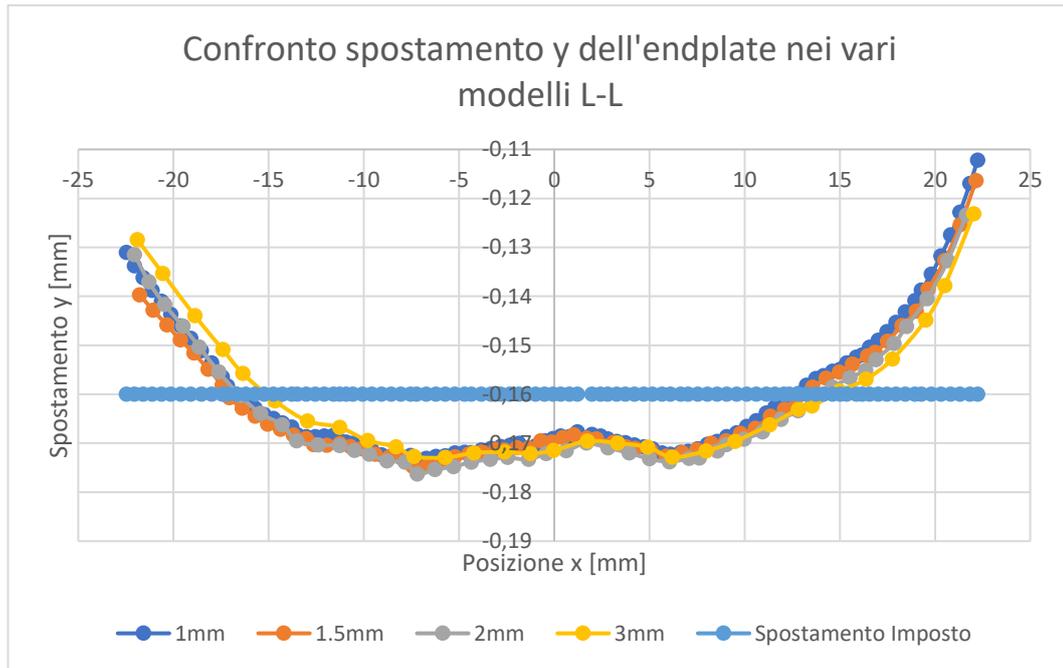
pronti ad analizzare la convergenza del modello al variare, proprio, di questa caratteristica.

Per l'analisi in questione, è stato scelto di valutare il comportamento di un modello caratterizzato dalla legge empirica di assegnazione delle proprietà materiali proposta da Morgan per il femore, al variare, quindi, della dimensione degli elementi.

Le dimensioni scelte per questo primo confronto sono: 1 mm, 1,5 mm, 2 mm e 3 mm; questo confronto ci conferirà informazioni importanti sull'andamento dei risultati al variare della complessità del modello.

Displacement e axial strain dell'endplate





Analizzando dapprima il displacement in direzione y dell'endplate superiore nel verso postero-anteriore, possiamo notare una grande similitudine di risultati nella zona centrale dell'endplate, con una maggiore variabilità in prossimità dei bordi dove, in particolar modo nella parte posteriore, abbiamo proprietà meccaniche più importanti che ampliano la variabilità di risultati.

Minori differenze si possono notare invece nel verso latero-laterale dove riscontriamo proprietà materiali più omogenee e non particolarmente rigide come nel caso del tratto posteriore della vertebra.

Già da qui si nota come il modello da 3 mm si distanzi di molto rispetto ai risultati degli altri modelli che, a meno di caratteristiche particolari, seguono ugual andamento e comportamento in risposta al carico.

Inoltre, si comincia ad apprezzare, in particolar modo nel verso postero-anteriore, un comportamento quasi analogo tra i modelli da 1 mm e 1,5 mm, con il modello da 2 mm che comunque ha riscontrato risultati sufficienti a confronto.

In questo particolare confronto, data la diversità di numero dei nodi che si analizzano modello per modello, abbiamo preferito non inserire i dati inerenti alla variazione di axial strain sull'endplate nei versi latero-laterale e postero-anteriore, in quanto non sono stati reputati adatti o comunque utili al confronto.

Vertebral bulge

Mesh	VB_SpostImp	errore percentuale_SpostImp	VB_Press	errore percentuale_Press
1	0,065925	0	0,070429	0
1,5	0,06577	0,235115662	0,068737	2,402419458
2	0,066091	0,485693967	0,071343	3,652776026
3	0,06307	4,570970329	0,0677349	5,057398764

Riportiamo la tabella sovrastante, dove riportiamo in colonna: la grandezza dell'elemento della mesh, il valore di VB in caso di spostamento imposto, l'errore percentuale di VB di un modello rispetto a quello più complesso in successione con l'applicazione di uno spostamento imposto, il valore di VB in caso di pressione distribuita e l'errore percentuale di VB di un modello rispetto a quello più complesso in successione con l'applicazione di una pressione distribuita; da questo confronto si intuisce come, nel caso dell'analisi in spostamento imposto, gli errori percentuali siano piccoli a meno della mesh da 3 mm, e come gli errori vadano ad aumentare nel caso dell'applicazione di una pressione distribuita e, in particolar modo, all'aumentare della dimensione degli elementi.

Si può notare anche come, con l'utilizzo della pressione distribuita, il VB vada ad aumentare a pari dimensione degli elementi della mesh, caratteristica che verrà valutata anche nel capitolo successivo.

Valutazione degli strain

Maximum Axial Strain									
Mesh	Endplate	e%	Nodo	x	y	z	posizione	distanza	
1 -		0,007139	1%	1774	-0,0463	-0,1847	-0,5050	centrale	0,83488364
1,5 -		0,007087	4%	827	-0,7092	-0,2055	0,0021	centrale	1,299401657
2 -		0,006842	11%	478	-0,4369	-0,2154	1,2726	centrale	2,628346929
3 -		0,006143		223	-1,8021	0,0886	-0,9527	centrale	
Mesh	Lateral Surface	e%	Nodo	x	y	z	posizione	distanza	
1 -		0,009004	5%	1062	-19,1096	-11,5309	0,8755	laterale a dx	0,866537114
1,5 -		0,008563	5%	384	-19,0099	-12,0636	1,5517	laterale a dx	0,783591831
2 -		0,008123	-7%	218	-19,0936	-11,6146	0,9149	laterale a dx	2,435860541
3 -		0,008701		98	-19,0907	-13,7311	2,1207	laterale a dx	
Maximum Principal Strain									
Mesh	Surface	e%	Nodo	x	y	z	posizione	distanza	
1		-0,009475	4%	1062	-19,1096	-11,5309	0,8755	laterale a dx	0,866537114
1,5		-0,009092	4%	384	-19,0099	-12,0636	1,5517	laterale a dx	0,783591831
2		-0,008763	-12%	218	-19,0936	-11,6146	0,9149	laterale a dx	2,435860541
3		-0,00995		98	-19,0907	-13,7311	2,1207	laterale a dx	
Maximum Hoop Strain									
Mesh	Lateral Surface	e%	Nodo	x	y	z	posizione	distanza	
1		0,00329	11%	4757	13,8034	-10,7603	12,8651	antero-laterale sinistro	26,65740523
1,5		2,97E-03	1%	430	-12,5659	-6,8626	12,5672	antero-laterale destro	26,79203356
2		0,00294	18%	1234	13,9095	-10,9638	12,7829	antero-laterale sinistro	10,49939703
3		0,00250		584	21,4323	-7,7941	6,1800	antero-laterale sinistro	

I dati riportati in tabella, si riferiscono agli output scelti e descritti nel paragrafo precedente; possiamo notare come, a meno del caso degli hoop strain, notiamo una grande ripetibilità in particolare nella posizione all'interno della geometria della vertebra, e che gli errori percentuali per ognuno degli strain vadano a configurarsi seguendo quello che la convergenza dovrebbe teoricamente rispettare, quindi errori crescenti al diminuire della complessità del modello (errori percentuali riportati sempre in funzione della dimensione degli elementi prossima in successione).

Notiamo come sia minima la differenza tra il modello a 1 mm e quello a 1,5 mm, con conseguente peggioramento minimo nel modello a 2 mm ed ulteriore in quella da 3 mm.

Nei risultati ottenuti nell'analisi degli hoop strain invece, abbiamo notato come la mesh da 1 mm si allontani, in termini di prestazioni, dalle rimanenti; in questo caso la posizione di rilevamento del valore massimo risulta non così importante, in quanto riscontriamo valori confrontabili sia dal lato destro che in quello sinistro.

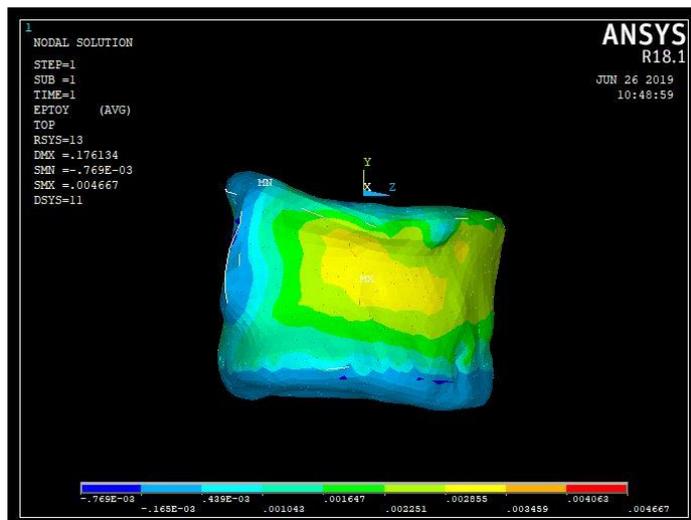


Figura 18 - Visualizzazione Hoop Strain sul lato destro del piano sagittale

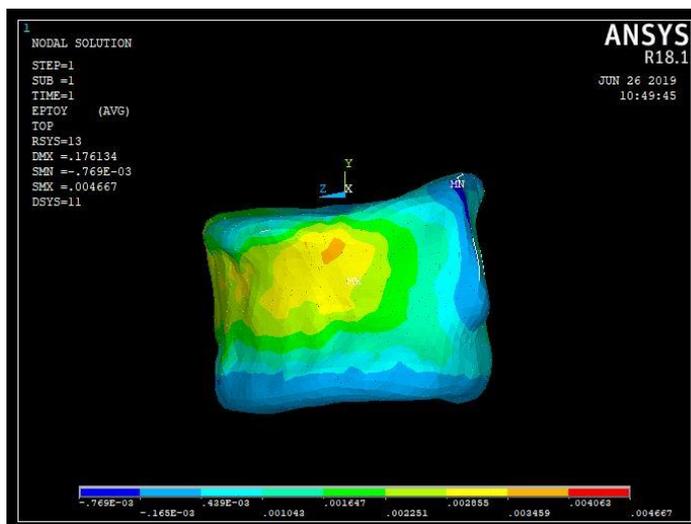


Figura 19 - Visualizzazione Hoop Strain sul lato sinistro del piano sagittale

Scelta della dimensione degli elementi della mesh

Verificata la convergenza del modello creato, il motivo principale di questo confronto è la scelta della dimensione degli elementi più adatta da utilizzare nei modelli successivi.

Sulla base dei dati ottenuti, la scelta è ricaduta sulla mesh a 1,5 mm in quanto non si allontana, in termini di prestazioni, dal modello a 1 mm, pur riducendo di molto i tempi computazionali di analisi del modello; altra caratteristica importante nella

scelta è stata la presenza di artefatti maggiormente diffusi nella mesh più fitta rispetto a quelle a minor complessità. Per cui i modelli creati nel confronto finale verranno caratterizzati tutti dalla mesh scelta in quest'analisi a convergenza.

6 Risultati

Giunti a questo punto, è importante riepilogare le caratteristiche dei modelli analizzati durante lo studio utile allo svolgimento di questo lavoro di tesi:

- Il processo di segmentazione di un contorno 3D è stato preferito alla metodologia voxel mesh per la creazione della geometria del modello;
- La dimensione degli elementi tetraedrici costituenti la mesh è stata valutata e scelta durante l'analisi a convergenza del modello vista nel capitolo precedente, arrivando alla conclusione di utilizzo di una grandezza degli elementi pari a 1,5 mm;
- Le leggi empiriche per l'assegnazione delle proprietà elastiche del materiale per ognuno degli elementi tetraedrici scelte per confrontare i risultati rispetto al *gold standard* descritto da Imai sono: Morgan per le vertebre (in quanto *site specific*) e Morgan per il femore (dati i buoni risultati trascorsi);
- L'utilizzo della shell sarà associato alla legge di utilizzo: avremo una shell (delle stesse proprietà di quella descritta da Imai, quindi $E=10$ GPa e $\nu=0,4$) usando la legge di Morgan per le vertebre, e ne sarà privo il modello descritto dalla legge di Morgan per il femore;
- Il carico che abbiamo deciso di applicare, vale a dire la pressione distribuita sull'endplate superiore, andrà confrontato con i risultati ottenuti tramite lo spostamento imposto, valutato in funzione dell'altezza del campione e quindi, come prassi in letteratura, pari al 5% dell'altezza massima del corpo vertebrale (in questo caso avremo uno spostamento di 0,16 mm);
- Gli output da valutare sono stati scelti sulla base di un'attenta analisi in letteratura e sulle caratteristiche utili allo studio.

Ricordo che l'analisi ha interessato 4 campioni di vertebre lombari L3, 2 dei quali sani e gli altri 2 affetti da lesioni che non hanno condizionato le caratteristiche geometriche fisiologiche.

Sulla base dei risultati ottenuti, si è notata una similitudine in termini di risultati tra un campione e l'altro, per cui è stato scelto di riportare numericamente i risultati di

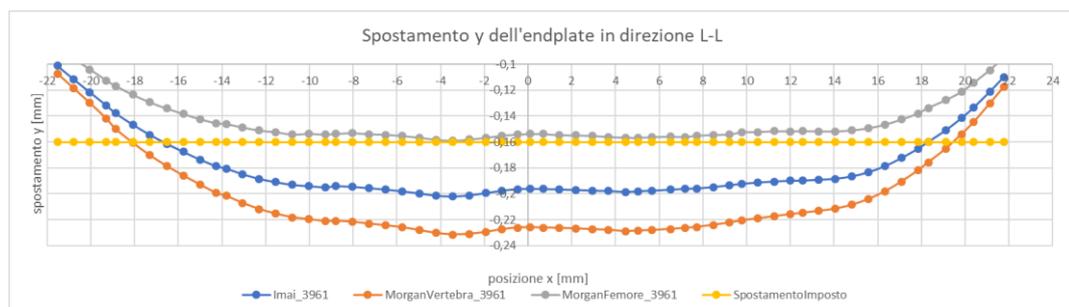
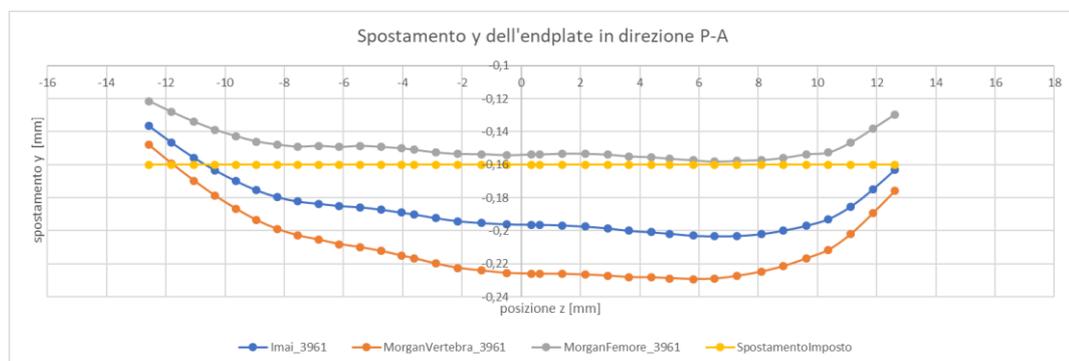
una sola vertebra (sana), e di specificare in un paragrafo dedicato le differenze inter-campione particolareggianti.

6.1 Confronto tra spostamento imposto e pressione distribuita

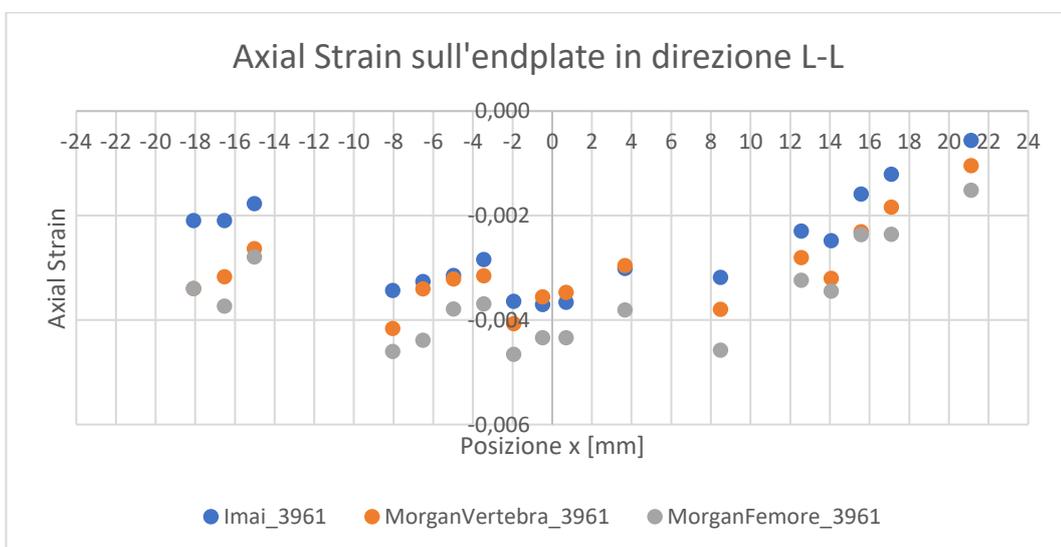
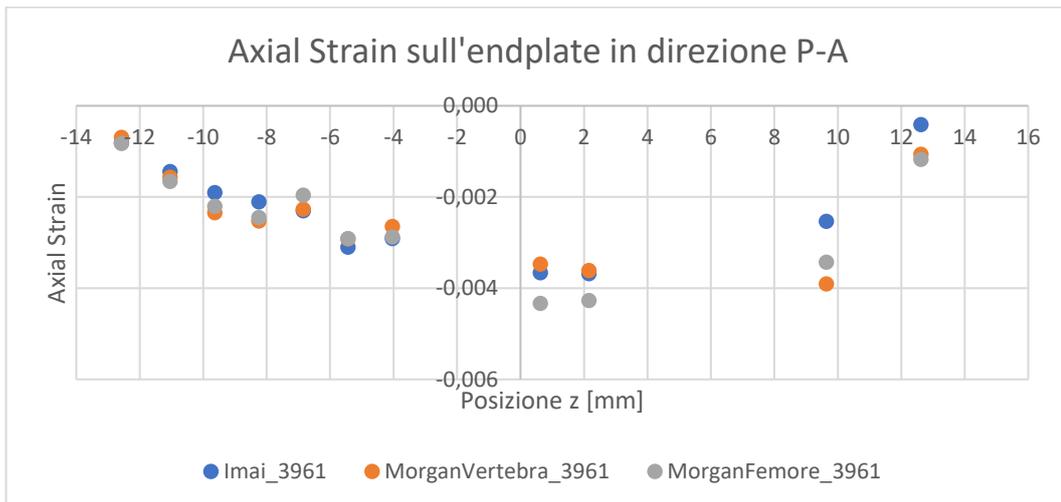
Risolvere il problema inerente alla rappresentazione fisiologica della vertebra a rottura ha rappresentato la principale motivazione di studio da parte mia e del team di ingegneri del laboratorio. L'articolo di Jackman [44] descritto all'interno del capitolo 4, è stato forviante e di grande ispirazione per il compimento del nostro studio, tanto da indirizzarci verso l'applicazione di una pressione distribuita, una metodologia completamente distante dalle tecniche utilizzate in letteratura, sia numericamente che sperimentalmente.

Testare questo approccio ha portato a validi risultati, sia in termini di spostamenti che di deformazioni.

Confronto tra gli endplate displacement e gli endplate axial strain



Come si nota dai grafici sopra riportati, l'andamento degli spostamenti lungo le diagonali principali dell'endplate superiore, in direzione latero-laterale e postero-anteriore, è analogo in tutti e 3 i modelli, caratterizzandosi, ovviamente, da intensità proporzionali al comportamento elastico assunto dai modelli in funzione delle relazioni utilizzate. Ciò che si può valutare sin da subito è la maggiore rigidità del modello di Morgan per il femore rispetto a quello di Imai, lo si nota soprattutto dal fatto che i suoi spostamenti non riescono ad andare al di sotto di quelli assegnati dallo spostamento imposto, seppur seguendo lo stesso andamento degli altri. Per cui in ultima analisi si può notare una maggior assonanza tra il modello di Imai e quello di Morgan per le vertebre.



Discorso più ostico riguarda invece gli axial strain analizzati nelle stesse zone di analisi degli spostamenti, sebbene con un numero minore di nodi presi in considerazione. Qui notiamo maggiore variabilità, seppur seguendo lo stesso andamento tra i vari modelli, che va a ridursi in prossimità delle zone più rigide, come può essere la zona posteriore della vertebra. Comunque, nella maggior parte dei punti di campionamento, si nota un miglior comportamento della Morgan per le vertebre, rispetto a quella per il femore, in relazione con i risultati riscontrati da Imai.

Confronto tra gli output scelti

Maximum Axial Strain								
Modello	Endplate	e% rispetto ad Imai	Nodo	x	y	z	posizione	
Morgan Vertebra	-	0,006007	33%	2531	9,1623	0,3368	6,5781	avanti a sinistra
Morgan Femore	-	-5,72E-03	27%	2531	9,1623	0,3368	6,5781	avanti a sinistra
Imai	-	0,004512		2531	9,1623	0,3368	6,5781	avanti a sinistra
Modello	Lateral Surface	e% rispetto ad Imai	Nodo	x	y	z	posizione	
Morgan Vertebra	-	-6,80E-03	11%	1469	-1,3867	-16,7998	-14,2400	parete posteriore centrale
Morgan Femore	-	-7,50E-03	22%	1469	-1,3867	-16,7998	-14,2400	parete posteriore centrale
Imai	-	0,006143		1469	-1,3867	-16,7998	-14,2400	parete posteriore centrale
Maximum Principal Strain								
Modello	Surface	e% rispetto ad Imai	Nodo	x	y	z	posizione	
Morgan Vertebra	-	-7,06E-03	8%	3019	4,3853	-14,1210	-14,1967	parete posteriore al centro
Morgan Femore	-	-9,33E-03	42%	3019	4,3853	-14,1210	-14,1967	parete posteriore al centro
Imai	-	-6,56E-03		3019	4,3853	-14,1210	-14,1967	parete posteriore al centro
Maximum Hoop Strain								
Modello	Lateral Surface	e% rispetto ad Imai	Nodo	x	y	z	posizione	
Morgan Vertebra	-	3,43E-03	15%	1654	20,0722	-12,4835	2,9283	laterale sinistra
Morgan Femore	-	4,48E-03	11%	1654	20,0722	-12,4835	2,9283	laterale sinistra
Imai	-	0,00403		1654	20,0722	-12,4835	2,9283	laterale sinistra

La tabella riportata si riferisce ai vari valori di strain valutati nel punto dove il modello di Imai percepisce il valore minimo/massimo d'interesse.

Nel caso dei maximum axial strain, si può vedere come gli errori percentuali rispetto ad Imai siano accentuati rispetto agli altri output; se ne presuppone una forte influenza dovuta alla presenza del carico *in loco* nel caso dell'endplate; risultati migliori si possono percepire allontanandoci dalla zona di carico, di fatto, nel caso dell'axial strain valutato sulla lateral surface e del principal strain valutato sulla surface, notiamo errori particolarmente ribassati soprattutto nel caso del modello di Morgan per la vertebra, a differenza del modello con Morgan per il femore dove si

percepiscono ancora errori percentuali notevoli; questo comportamento risulta giustificato dalla presenza della shell in sostituzione dell'osso corticale, infatti avendo le stesse proprietà meccaniche, il comportamento in termini deformativi può essere più simile. Discorso particolare invece per gli hoop strain, dove notiamo degli errori minori nel caso di Morgan per il femore, fattore influenzante, in questo caso, è la maggiore similitudine meccanica nel *core* del modello.

Maximum Axial Strain								
Modello	Nodo	x	y	z	posizione	distanza	Strain	
Morgan Vertebra	2531	9,1623	0,3368		6,5781 avanti a sinistra	0	-0,006007	
Morgan Femore	3283	9,9566	0,5940		-0,1517 centrale a sinistra	6,781406	-6,12E-03	
Imai	2531	9,1623	0,3368		6,5781 avanti a sinistra		-0,004512	
Modello	Nodo	x	y	z	posizione	distanza	Strain	e% Strain rispetto ad Imai
Morgan Vertebra	1469	-1,3867	-16,7998		-14,2400 parete posteriore centrale	0	-6,80E-03	11%
Morgan Femore	3019	4,3853	-14,1210		-14,1967 parete posteriore centrale	6,363485	-9,20E-03	50%
Imai	1469	-1,3867	-16,7998		-14,2400 parete posteriore centrale		-0,006143	
Maximum Principal Strain								
Modello	Nodo	x	y	z	posizione	distanza	Strain	e% Strain rispetto ad Imai
Morgan Vertebra	1469	-1,3867	-16,7998		-14,2400 parete posteriore a sinistra	6,363485	-7,19E-03	10%
Morgan Femore	3019	4,3853	-14,1210		-14,1967 parete posteriore al centro	0	-9,33E-03	42%
Imai	3019	4,3853	-14,1210		-14,1967 parete posteriore al centro		-6,56E-03	
Maximum Hoop Strain								
Modello	Nodo	x	y	z	posizione	distanza	Strain	e% Strain rispetto ad Imai
Morgan Vertebra	1654	20,0722	-12,4835		2,9283 laterale sinistra	0	3,43E-03	15%
Morgan Femore	1654	20,0722	-12,4835		2,9283 laterale sinistra	0	4,48E-03	11%
Imai	1654	20,0722	-12,4835		2,9283 laterale sinistra		0,00403	

Quest'altra tabella raffigura invece i valori di massimo/minimo per i vari strain considerati indipendentemente dalla posizione ottenuta da Imai.

Grazie a questo confronto si nota sempre di più l'importanza della presenza della shell all'interno del modello, non è un caso infatti che, in 3 casi su 4, il modello di Morgan per le vertebre abbia rilevato il massimo/minimo esattamente nello stesso punto di Imai, sebbene con errori nell'ordine del 10% ma comunque nettamente inferiori rispetto all'utilizzo di Morgan per il femore (a meno del caso del maximum hoop strain, dove si ribadisce il minor errore da parte del modello femorale).

Maximum Axial Strain							
Modello	Endplate	e% rispetto ad Imai pressione	Nodo	x	y	z	posizione
Imai_spostamentoimposto	- 0,003021	33%		2531	9,1623	0,3368	6,5781 avanti a sinistra
Imai_pressione	- 0,004512			2531	9,1623	0,3368	6,5781 avanti a sinistra
Modello	Lateral Surface	e% rispetto ad Imai pressione	Nodo	x	y	z	posizione
Imai_spostamentoimposto	-5,37E-03	13%		1469	-1,3867	-16,7998	-14,2400 parete posteriore centrale
Imai_pressione	- 0,006143			1469	-1,3867	-16,7998	-14,2400 parete posteriore centrale
Maximum Principal Strain							
Modello	Surface	e% rispetto ad Imai pressione	Nodo	x	y	z	posizione
Imai_spostamentoimposto	-5,73E-03	13%		3019	4,3853	-14,1210	-14,1967 parete posteriore al centro
Imai_pressione	-6,56E-03			3019	4,3853	-14,1210	-14,1967 parete posteriore al centro
Maximum Hoop Strain							
Modello	Lateral Surface	e% rispetto ad Imai pressione	Nodo	x	y	z	posizione
Imai_spostamentoimposto	3,74E-03	7%		1654	20,0722	-12,4835	2,9283 laterale sinistra
Imai_pressione	0,00403			1654	20,0722	-12,4835	2,9283 laterale sinistra

Maximum Axial Strain								
Modello	Nodo	x	y	z	posizione	distanza	Strain	
Imai_spostamentoimposto	3306	14,4103	3,0769	-9,2056	laterale a sinistra	17,3742929	-0,008082	
Imai_pressione	2531	9,1623	0,3368	6,5781	avanti a sinistra		-0,004512	
Modello	Nodo	x	y	z	posizione	distanza	Strain	e% Strain rispetto ad Imai pressione
Imai_spostamentoimposto	928	-20,0805	-12,5561	3,6570	laterale a destra	26,22535553	-7,96E-03	30%
Imai_pressione	1469	-1,3867	-16,7998	-14,2400	parete posteriore centrale		-0,006143	
Maximum Principal Strain								
Modello	Nodo	x	y	z	posizione	distanza	Strain	e% Strain rispetto ad Imai pressione
Imai_spostamentoimposto	3355	13,0920	3,0363	-9,3817	endplate postero-laterale sinistro	19,83337493	-9,02E-03	38%
Imai_pressione	3019	4,3853	-14,1210	-14,1967	parete posteriore al centro		-6,56E-03	

Importanti differenze sono state notate nel confronto interno al *gold standard* tra l'applicazione dello spostamento imposto e della pressione distribuita.

In queste 2 ultime tabelle sono raffigurate le stesse caratteristiche viste precedentemente; si può notare in particolare la maggior influenza della pressione nel maximum axial strain valutato sull'endplate, infatti vediamo come il valore massimo nell'uso della pressione sia quasi doppio rispetto al caso dello spostamento imposto, con comunque una differenza del 33% nel caso di rilevamento del valore nello stesso punto. Un discorso diverso va fatto invece nel caso dei restanti strain; infatti si può notare un comportamento positivo, in termini di errori, valutando il medesimo punto, diversamente da quanto si evince dai massimi rilevati indipendentemente dalla posizione; questa particolarità potrebbe far intuire una

distribuzione dei carichi diversa al variare della metodologia di applicazione del carico.

6.2 Confronto tra i modelli materiale

I risultati ottenuti ed analizzati nel passato paragrafo ci ha portato a confermare alcune caratteristiche intuite nel capitolo 5, e a constatare l'importanza di alcuni parametri costitutivi del modello.

Partendo dalla caratterizzazione meccanica ottenuta dalle leggi empiriche scelte, a confronto con il *gold standard* definito da Imai, siamo arrivati alla conclusione che:

- La legge definita da Morgan per il femore, che negli studi passati svolti all'interno del Laboratorio di Tecnologia Medica aveva portato ad interessanti risultati in esperimenti trattanti il femore, abbiamo visto come una legge *site specific* sia importante da utilizzare all'interno di un esperimento in ambito biomeccanico e che si presta ad essere applicato in clinica; nonostante ciò, l'utilizzo di una legge come questa che conferiva particolare rigidità al modello, nel *core* rappresentante l'osso trabecolare, incontravamo valori e comportamenti maggiormente analoghi al modello di Imai, migliorandone il comportamento, in particolare nel caso degli hoop strain abbiamo visto come l'incidenza di queste proprietà sia stato incisiva nel ricavo dei risultati;
- La legge definita da Morgan per le vertebre è stata quella che complessivamente ha portato ai risultati migliori, sia in termini di spostamenti che di deformazioni; fattore determinante nel ricavo dei risultati, è stato l'utilizzo della shell, a rinforzo di un modello che è caratterizzato da proprietà elastiche deboli (ricordiamo che la legge utilizzata era descrittiva dell'osso spongioso); questa debolezza è stata constatata nei risultati ottenuti dagli hoop strain, dove la componente interna del modello influenzava maggiormente il risultato finale a differenza degli altri output scelti.

Le caratteristiche descritte, per cui, si sono rilevate determinanti nella descrizione del modello. Utilizzando un modello descritto dalla legge di Morgan per le vertebre

siamo stati in grado di ottenere risultati non ottimali, ma comunque validi e particolarizzati sicuramente dall'utilizzo della pressione distribuita che crea un andamento estremamente fisiologico nel comportamento a rottura.

6.3 Variabilità inter-vertebra

Abbiamo già parlato dell'analogia dei risultati tra le varie vertebre campione scelte da analizzare, ovviamente però la conformazione e le caratteristiche meccaniche estrapolabili dai dataset TC sono determinanti ai fini di tale discorso.

Parlando in termini di spostamenti, abbiamo in tutti e 4 i casi un comportamento analogo in termini di andamento, con ovvie differenze in termini di ampiezza, risultato comunque fortemente dipendente dalle proprietà meccaniche; questa caratteristica, in particolare, non ha subito stravolgimenti pur analizzando le vertebre affette da lesioni che, seppur molto diverse dal punto di vista geometrica, non portano a deviazioni significative in termini di risultati.

In termini deformativi, invece, notiamo qualche minima differenza, in particolare nel caso dell'analisi dei maximum axial strain sull'endplate e degli hoop strain sulle lateral surface.

Nei maximum axial strain la conformazione anatomica delle vertebre l'ha fatta da padrone. Analizzare, di fatto, vertebre caratterizzate da endplate superiori particolarmente regolari, sia in termini geometrici e sia in termini meccanici, porta a risultati diversi rispetto al campione utilizzato come rappresentativo; nel caso dell'utilizzo della relazione di Morgan per le vertebre riusciamo ad ottenere, in tutti gli altri 3 campioni, errori percentuali rispetto ad Imai inferiori al 10%, con comportamenti ampiamente positivi anche in termini di localizzazione del massimo; comportamento analogo ai risultati del campione riportato si è riscontrato nell'utilizzo della relazione di Morgan per il femore, con errori al di sopra del 30/40%.

Nel caso degli hoop strain, invece, se prima la legge di Morgan per il femore avevo riportato migliori risultati seppur leggeri, negli altri campioni si è vista la predominanza da parte dei modelli con Morgan per le vertebre, in particolar modo nel caso delle vertebre affette da lesione che, essendo la tipologia di vertebre più

interessanti nei casi di studio, è risultato un dato particolarmente gradito, ricordiamo infatti come gli hoop strain siano significativi in termini di descrizione del rischio di frattura.

7 Conclusioni

L'obiettivo principale del lavoro di tesi svolto consisteva nell'implementazione di un modello preliminare agli elementi finiti che fosse in grado di simulare il comportamento biomeccanico delle vertebre più vicino alla realtà fisiologica ed anatomica.

Il modello di riferimento implementato da Imai, nonostante le incertezze dimostrate, ci poneva a confronto con dei risultati numerici importanti validati sperimentalmente; avendo scelto di voler limitare il confronto alla "semplice" analisi elastica lineare, ha limitato sicuramente l'ottimizzazione del lavoro, ma ci ha permesso di analizzare con maggior dettaglio i risultati provenienti dalla variazione delle proprietà spiegate nel corso della tesi.

Arrivati alla conclusione di questo studio preliminare, siamo in grado di poter proporre delle soluzioni adatte al proseguimento del progetto qSINS, sicuramente imputabili e tendenti al cambiamento a seconda delle condizioni che verranno richieste successivamente, ma comunque valide in funzione di un modello definibile come *gold standard* rispetto agli altri presentati in letteratura.

I risultati ottenuti ci hanno portato ad affermare:

- Che l'utilizzo di una mesh abbastanza fitta, caratterizzata da elementi tetraedrici dalla dimensione di 1,5 mm per lato, ci avvicina sempre di più ad un ideale computazionale che non risulta comunque condizionato dalla presenza di artefatti importanti presenti nel caso di una mesh troppo fitta;
- Il confronto fatto tra la legge scelta da Imai e quelle definite da Morgan per le vertebre e il femore ha portato a ribadire l'importanza di utilizzare una legge *site specific*, seppur a confronto con una legge che ha ottenuto in passato importanti risultati, infatti, ha saputo dimostrare di essere più adatta allo studio in questione;
- Dalla scelta della legge empirica, quella inerente all'utilizzo della shell è arrivata di conseguenza, utilizzando comunque un modello dalle proprietà meccaniche, si anatomicamente più corrette, ma anche specifica per l'osso trabecolare decisamente più malleabile rispetto a delle caratteristiche

corticali o comunque di transizione tra le 2 componenti; inoltre la scelta di usare le stesse proprietà per la shell di Imai, ci ha permesso un confronto più diretto;

- La scelta di applicare un carico pressorio rispetto ad un classico spostamento imposto ci ha permesso di raggiungere il comportamento fisiologico a frattura desiderato, replicando il profilo dell'endplate più adeguato rispetto al reale;
- Importante, infine, è stato definire degli output adatti per la definizione del rischio di frattura consoni e comunque applicati nel mondo della ricerca, in modo da essere confrontabile facilmente in ricerca; la scelta di utilizzare l'endplate deflection, l'axial strain, il principal strain, l'hoop strain ed il vertebral bulge (seppur direttamente collegato all'hoop strain) ci ha condotto ad un confronto completo.

Sicuramente gli studi inerenti allo stesso progetto che verranno successivamente avranno il compito di aumentare la complessità del modello, avvicinandosi ad un confronto più diretto con il modello definito da Imai, introducendo un'analisi non lineare considerando comportamenti plastici e a rottura. Non di poco conto, inoltre, sarà la validazione sperimentale del modello costruito, col primo compito di emulare al meglio il carico pressorio, e infine di rendere la prova valida sia per campioni lesionati che sani.

Bibliografia e Sitografia

- [1] «Istituto ortopedico Rizzoli,» 8 6 2018. [Online]. Available: <http://www.ior.it/curarsi-al-rizzoli/chirurgia-vertebrale-indirizzo-oncologico-e-degenerativo>. [Consultato il giorno 19 6 2019].
- [2] J. H. H. S. G. S. B.-S. C. H. K. Sam Yeol Chang, «Prognosis of Single Spinal Metastatic Tumors: Predictive Value of the Spinal Instability Neoplastic Score System for Spinal Adverse Events,» *Asian Spine Journal*, 2018.
- [3] T. M. T. R. Martini F.H., *Anatomia Umana*, Edises, 2012.
- [4] F. L. A. B. E. C. Kowalski Robert J., *Biomechanics of the spine*, Neurosurg Q, 2015.
- [5] S. R.C., *Musculoskeletal Actions and Reactions*, Williams & Wilkins.
- [6] P. M. White AA., *Clinical Biomechanics of the Spine*, 2nd, Lippincott Williams & Wilkins, 1990.
- [7] J. G. A. J. E. R. Ferral L., «Identification of vertebral fractures: An update,» *Osteoporosis Int*, 2005.
- [8] N. EA, «Fracture of dorso-lumbar spine,» *J Bone Joint Surg*, 1949.
- [9] A. M. G. S. Margel F., «A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries,» *Eur Spine J*, 1994.
- [10] C. M. Old J.L., «Vertebral compression fracture in the elderly,» *American Family Physician*, 2004.
- [11] Z. T. B. G. Rohlmann A., «Spinal loads after osteoporotic vertebral fractures treated by vertebroplasty or kyphoplasty,» *Eur Spine J*, 2006.
- [12] H. J. V. N. T. E. Aquarius R., «The fracture risk of adjacent vertebrae is increased by the changed loading direction after a wedge fracture,» *Spine*, 2011.
- [13] V. D. J. K. I. Busscher I., «Biomechanical characteristics of different regions of the human spine,» *Spine*, 2009.

- [14] C. L. V. M. Brandolini N., «Experimental methods for the biomechanical investigation of the human spine: a review,» *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 2014.
- [15] B. N. D. V. Cristofolini L., «Strain distribution in the lumbar vertebrae under different loading configuration,» *Spine Journal*, 2013.
- [16] P. M. M. e. al., «Human Lumbar Vertebrae: Quantitative Three-Dimensional Anatomy,» *Spine*, 1992.
- [17] E. M. A. M. Dolan P., «Bending and compressive stress acting on the lumbar spine during lifting activities,» *Journal of Biomechanics*, 1994.
- [18] J. S. M. A. Fagan M.J., Finite element analysis in spine research, *Proc Instn Mech Engrs H*, 2002.
- [19] S. E. Cristofolini L., «Mechanical testing of bone: the positive synergy of finite-element models and in vitro experiments,» *Phil. Trans. R. Soc.*, 2010.
- [20] R. S. A. A. e. a. Henninger H.B., «Validation of computational models in biomechanics,» *Proc Inst Mech Eng H.*, 2010.
- [21] D. H. a. J. Bonet, Finite Elements - a gentle introduction, MACMILLAN PRESS LTD., 1996.
- [22] D. M. a. e. a. R. Cook, Concepts and applications of Finite Element Analysis, John Wiley and Sons Inc., 1989.
- [23] A. Bagnell, «Microphotonics,» 23 2 2018. [Online]. Available: <https://www.microphotonics.com/what-is-micro-ct-an-introduction/>.
- [24] «Wikipedia,» [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/High-resolution_computed_tomography. [Consultato il giorno 11 6 2019].
- [25] «Wikipedia,» [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Quantitative_computed_tomography. [Consultato il giorno 11 6 2019].
- [26] T. F. e. a. Helgason B, «A modified method for assigning material properties to FE models of bones.,» *Med Eng Phys*, 2008.
- [27] R. S. J. K. e. a. Keyak JH, «Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling,» *J Biomech*, 1998.

- [28] D. Kopperdahl, «Quantitative computed tomography estimates of the mechanical properties of human vertebral trabecular bone.,» *Journal of Orthopaedic Research*, 2002.
- [29] K. Imai, «Non linear finite element model predicts vertebral bone strength and fracture site.,» *Spine*, 2006.
- [30] E. B. H. K. T. Morgan, «Trabecular bone modulus–density relationships depend on anatomic site.,» *J. Biomech*, 2003.
- [31] S. S. H. a. J. C. L. Cari M. Whyne, «Burst Fracture in the Metastatically Involved Spine,» *Spine*, 2003.
- [32] P. G., *Lezioni di Costruzione di Macchine*.
- [33] A. B. Leandro R. Alejano, «Springer Link,» 18 7 2012. [Online]. Available: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00603-012-0278-2>. [Consultato il giorno 12 6 2019].
- [34] «Wikipedia,» [Online]. Available: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00603-012-0278-2>. [Consultato il giorno 12 6 2019].
- [35] X. Q. D. D.-D. K.-N. A. e. a. Hugo Giambini, «Specimen-specific vertebral fracture modeling: a feasibility study using the extended finite element method,» *Med Biol Eng Comput*, 2015.
- [36] W. S. R. T. M. K. R. Paul Crawford, «Quantitative Computed Tomography-Based Finite Element Models of the Human Lumbar Vertebral Body: Effect of Element Size on Stiffness, Damage, and Fracture Strength Predictions,» *ASME*, 2003.
- [37] C. E. C. a. T. M. K. R. Paul Crawford, «Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative computed tomography,» *Bone*, 2003.
- [38] R. D. P. Y. J. F. P. E. Dall’Ara, «A non linear finite element model validation study based on a novel experimental technique for inducing anterior wedge-shape fractures in human vertebral bodies in vitro,» *Journal of Biomechanics*, 2010.

- [39] B. H. S. A. Ahad Zeinali, «Noninvasive prediction of vertebral body compressive strength using nonlinear finite element method and an image based technique,» *Physica Medica*, 2010.
- [40] J. E. P. Dieter H.Pahr, «Clinical versus pre-clinical FE models for vertebral body strength predictions,» *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 2014.
- [41] L. C. K. L. C. S. Jenni M. Buckley, «Quantitative Computed Tomography-Based Predictions of Vertebral Strength in Anterior Bending,» *Spine*, 2007.
- [42] D. L. K. W. S. R. a. T. M. K. Michael A. K. Liebschner, «Finite Element Modeling of the Human Thoracolumbar Spine,» *Spine*, 2003.
- [43] J.-M. V. C. T. S. K. C. R. W. S. Julie Choisine, «Vertebral strength prediction from Bi-Planar dual energy x-ray absorptiometry under anterior compressive force using a finite element model: An in vitro study,» *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2018.
- [44] A. I. H. A. M. A. K. K. M. E. F. M. Timothy M. Jackman, «Endplate Deflection Is a Defining Feature of Vertebral Fracture and Is Associated With Properties of the Underlying Trabecular Bone,» *JOURNAL OF ORTHOPAEDIC RESEARCH*, 2014.
- [45] G. B. A. P. a. L. C. M. Viceconti, «Primary stability of an anatomical cementless hip stem: A statistical analysis.,» *Journal of Biomechanics*, 2006.
- [46] M. V. a. S. e. a. Olsen, «Extracting clinically relevant data from finite element simulations,» *Clinical Biomechanics*, 2005.
- [47] S. F. T. a. A. M. E, «Subject-specific finite element models can accurately predict strain levels in long bones,» *Journal of Biomechanics*, 2007.
- [48] F. Taddei, «An improved method for the automatic mapping of computed tomography numbers into finite element models,» *Medical engineering e physics*, 2004.
- [49] F. T. a. L. Cristofolini, «Subject-specific finite element models of long bones: An in vitro evaluation of the overall accuracy,» *Journal of biomechanics*, 2006.

- [50] W. Kalender, «A phantom for standarization and quality control in spinal bone mineral measurements by QCT and DXA: Design considerations and specifications,» 1992.
- [51] E. D. a. F. T. E. Schileo, «An accurate estimation of bone density improves the accuracy of subject-specific finite elemet models,» *Journal of biomechanics*, 2008.